



**HAL**  
open science

# Relation entre les immunoglobulines E sériques et le vitiligo : étude rétrospective de 256 patients

Aurélie Marti

► **To cite this version:**

Aurélie Marti. Relation entre les immunoglobulines E sériques et le vitiligo : étude rétrospective de 256 patients. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01676768

**HAL Id: dumas-01676768**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01676768>**

Submitted on 6 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n°3143

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
**Discipline : Dermatologie et Vénérologie**

Présentée et soutenue publiquement à Bordeaux

Le 17 octobre 2017

Par **Aurélie MARTI**

Née le 24 août 1989 à Montpellier (34)

<p><b>RELATION ENTRE LES IMMUNOGLOBULINES E SERIQUES ET LE VITILIGO : ETUDE RETROSPECTIVE DE 256 PATIENTS</b></p>
---

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL

**Rapporteur externe :**

Monsieur le Professeur Thierry PASSERON

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Alain TAIEB	Président
Madame le Professeur Marie-Sylvie DOUTRE	Membre
Monsieur le Professeur Franck BORALEVI	Membre
Monsieur le Professeur Khaled EZZEDINE	Membre
Madame le Docteur Katia BONIFACE	Membre

# REMERCIEMENTS

*Au président du jury*

**Monsieur le Professeur Alain Taieb**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint André, Bordeaux

Monsieur Taieb, vous me faites un grand honneur et un immense plaisir en acceptant de présider le jury de cette thèse. Je vous suis extrêmement reconnaissante de votre enseignement de la dermatologie et je mesure bien la chance que j'ai eue d'apprendre cette belle spécialité à vos côtés, toujours dans un esprit de pédagogie et de bienveillance.

Veillez bien recevoir le témoignage de ma profonde reconnaissance et toute ma gratitude.

*A mon directeur de thèse*

**Monsieur le Professeur Julien Seneschal,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint André, Bordeaux

Julien, je te remercie de m'avoir confié ce travail de thèse pour lequel j'espère avoir été à la hauteur car je sais qu'il te tient à cœur. Je te remercie de m'avoir transmis avec dynamisme tes connaissances en dermatologie tout au long de mon cursus.

Je tiens à te témoigner ma reconnaissance et mon profond respect.

*Aux membres du jury*

**Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint André, Bordeaux

Madame Doutre, vous m'honorez en acceptant de juger ce travail de thèse. J'admire vos connaissances et votre pratique de la dermatologie ainsi que votre délicatesse envers les patients, comme envers les internes. J'ai énormément apprécié travailler et apprendre à vos côtés tout au long de mon internat.

**Monsieur le Professeur Khaled Ezzedine,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. J'espère que ce travail sur le vitiligo, l'un de vos sujets de prédilection, vous satisfera. Je tenais tout particulièrement à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour votre aide capitale dans les calculs statistiques.

*Aux membres du jury*

**Monsieur le Professeur Franck Boralevi,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie Pédiatrique,  
Hôpital des Enfants, Bordeaux

Franck, merci à vous d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Votre gentillesse et votre pédagogie envers les internes sont admirables. Je suis très heureuse d'avoir pu passer un semestre en dermato-pédiatrie à vos côtés, un des stage que j'ai le plus apprécié au cours de mon internat.

**Madame le Docteur Katia Boniface,**

Maitre de Conférences en Innovation Thérapeutique  
INSERM U1035, équipe Immuno-Dermatologie ATIP-AVENIR,  
Université de Bordeaux

Katia, je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour ton aide dans ce travail, en particulier grâce à ton regard scientifique sur le sujet.

*A mon Rapporteur de Thèse*

**Monsieur le Professeur Thierry Passeron,**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Archet 2, Nice

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

*Sans oublier,*

**Madame le Professeur Marie Beylot-Barry,**

Je vous remercie de votre formidable investissement dans notre formation d'interne et de vos enseignements toujours transmis avec beaucoup de pédagogie et de dynamisme. Vous êtes un modèle de rigueur et je réalise bien toute la chance que j'ai eue de pouvoir apprendre cette magnifique spécialité à vos côtés.

**Madame le Docteur Anne Pham-Ledard,**

Liên, merci pour ta bienveillance et ta pédagogie, que ce soit lors de mon semestre d'hospitalisation à Haut Lévêque ou plus tard en consultation. Tu as été pour moi une référence et un soutien tout au long de mon internat. Je te suis reconnaissante de m'avoir inculqué ta rigueur.

**Madame le Docteur Caroline Dutriaux,**

Caroline, j'ai beaucoup apprécié apprendre à tes côtés lors de mon premier semestre et te remercie pour tous tes enseignements.

**Madame le Docteur Sorilla Prey,**

Sorilla, merci pour ta bienveillance, ton dynamisme et tes conseils avisés lors de mon semestre en consultation.

**Madame le Docteur Brigitte Milpied,**

Brigitte, je t'admire pour l'étendue de tes connaissances en dermatologie et pour ta façon si agréable de les transmettre. J'espère sincèrement continuer à travailler avec toi à distance depuis le Périgord !

*Sans oublier,*

**Monsieur le Docteur Olivier Cogrel,**

Olivier, merci infiniment pour le compagnonnage que tu m'as offert au cours de ce semestre passé en dermatologie chirurgicale à tes côtés et pour l'ensemble des connaissances que tu m'as transmises. J'ai beaucoup de chance d'avoir pu apprendre la dermatologie chirurgicale à tes côtés.

**Madame le Docteur Christine Labrèze,**

Christine, j'admire l'étendue de vos connaissances en dermato-pédiatrie. Je vous remercie pour la formation que vous nous avez prodiguée au cours de ce semestre.

**Madame le Docteur Fanny Morice-Picard,**

Fanny, j'ai sincèrement beaucoup apprécié travailler à tes cotés en dermato pédiatrie puis poursuivre ce travail très enrichissant sur l'albinisme que nous avons entrepris ensemble. J'admire ton attitude calme, ta grande humilité, et la quantité de tes connaissances concernant les génodermatoses. Tu m'impressionneras toujours !

**Monsieur le Docteur Jérôme Marie,**

Jérôme, je t'admire pour l'incroyable étendue de tes connaissance dermatologiques (mais aussi concernant les élevages de crevettes !). Je te remercie pour le semestre passé en Périgueux, qui a été riche d'enseignement. Merci également de m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce poste d'Assistante « mobile », qui j'en suis sûre, me correspondra parfaitement. J'ai hâte de commencer à travailler avec Cécile, Alexia et toi à Périgueux !

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>14</b>
<b>I. GÉNÉRALITÉS SUR LE VITILIGO.....</b>	<b>15</b>
<b>A. Définition et épidémiologie .....</b>	<b>15</b>
<b>B. Description clinique.....</b>	<b>16</b>
<b>C. Description histo-pathologique et immunohistochimique .....</b>	<b>16</b>
<b>D. Association à d'autres maladies auto-immunes.....</b>	<b>18</b>
<b>E. Physiopathologie .....</b>	<b>18</b>
1. Prédispositions génétiques.....	19
2. Rôle de l'immunité .....	20
a. Immunité innée.....	20
b. Immunité adaptative.....	21
3. Anomalies intrinsèques du mélanocyte .....	23
4. Rôle des neuropeptides .....	24
5. Perte des mélanocytes.....	24
6. Facteurs environnementaux .....	25
a. Phénomène de Koebner.....	25
b. Agents chimiques.....	28
<b>F. Evaluation du vitiligo .....</b>	<b>28</b>
1. Evaluation clinique .....	28
2. Lampe de Wood.....	29
3. Questionnaire Vitiligo European Task Force assessment (VETF).....	29
<b>G. Traitements du vitiligo.....</b>	<b>30</b>
1. Dermocorticoïdes.....	30
2. Inhibiteurs de la calcineurine topique.....	30
3. Photothérapie .....	31
4. Traitements combinés.....	32
5. Corticothérapie générale et autres immunosuppresseurs.....	32
6. Chirurgie .....	32
7. Camouflage.....	33
8. Dépigmentation.....	33
9. Nouvelles perspectives thérapeutiques .....	35
<b>II GÉNÉRALITÉS SUR L'ATOPIE .....</b>	<b>36</b>
<b>A. Définition de l'atopie.....</b>	<b>36</b>
<b>B. Mécanismes communs dans les différents symptômes de l'atopie.....</b>	<b>37</b>

1. Physiopathologie générale .....	37
2. Réponse Th2 .....	38
3. Altération de la barrière épithéliale .....	38
<b>C. Atopie et IgE totales .....</b>	<b>39</b>
<b>III. Vitiligo et atopie dans la littérature .....</b>	<b>39</b>
<b>A. Etudes cliniques sur le vitiligo et l'atopie.....</b>	<b>39</b>
<b>B. Conséquence d'une réponse Th2 sur les mélanocytes.....</b>	<b>41</b>
<b>IV. Contexte du projet.....</b>	<b>42</b>
<b>ARTICLE.....</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>62</b>
<b>I. Infections parasitaires et maladies auto-immunes .....</b>	<b>63</b>
<b>II. Atopie et maladies auto-immunes.....</b>	<b>63</b>
<b>III. Phénomène de Koebner et atopie.....</b>	<b>64</b>
<b>IV. Limites de l'étude.....</b>	<b>65</b>
<b>V. Perspectives.....</b>	<b>66</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>69</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>82</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

$\alpha$ -MSH :  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone

ARNm : acide ribo nucléique messenger

CD : cellule dendritique

CLA : Cutaneous Lymphocyte-association Antigen

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : cellule présentatrice d'antigène

CXCL : (C-X-C motif) ligand

CXCR : récepteur de chémokine CXC

*CIQTNF6* : gène C1q And TNF Related 6

DA : dermatite atopique

DT1 : diabète de type 1

DCT : dopachrome tautomerase

Fc $\epsilon$ RI : récepteur de forte affinité aux IgE

*FLG* : gène filaggrine

FOXP3 : forkhead box P3

Gp100/PMEL 17 : glycoprotein 100/premelanosome protein 17

HMB-45 : Human Melanoma Black 45

IFN : interferon

HSP : Heat Shock Protein

IgE : immunoglobuline E

IL : interleukine

IL2RA : Récepteur alpha de l'interleukine 2

JAK : janus kinase

LBA : lavage broncho alvéolaire

LES : lupus érythémateux systémique

LPP : lipoma-preferred partner

LCR : liquide céphalo rachidien

MAI : maladie auto-immune

MART1 (Melan-A) : melanoma antigen recognized by T-cells 1

MHN : melanocytes humains normaux

MICI : maladie inflammatoire du colon et de l'intestin

MITF : microphthalmia-associated transcription factor

NALP-1 : NACHT leucine-rich-repeat protein 1

NLRP1 : NLR family pyrin domain containing 1

PR : polyarthrite rhumatoïde

*PTPN22* : protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22

PUVA : psoralène-UVA thérapie

RAST : radio allerge sorbent test.

STAT : signal transducer and activator of transcription

SNP : single nucleotide polymorphism

TGO : tyroglobuline

Th : lymphocyte T helper (auxiliaire)

TNF : tumor necrosis factor

TPO : thyroperoxydase

Treg : lymphocyte T régulateur

TRP : tyrosinase-related protein

TSLP : thymic stromal lymphopoietin

*TYR* : tyrosinase

*UBASH3A* : ubiquitin Associated And SH3 Domain Containing A

UPR : unfolded protein response

UV : ultraviolet

*XBPI* : X-box binding protein 1

## **FIGURES**

Figure 1. Aspects histopathologiques et immunohistochimiques du vitiligo.

Figure 2. Classification du phénomène de Koebner (van Geel et al., 2011)

Figure 3. Algorithme de prise en charge du vitiligo (Seneschal et Taieb, 2016)

# **INTRODUCTION**

# I. GÉNÉRALITÉS SUR LE VITILIGO

## A. Définition et épidémiologie

Le vitiligo est une dépigmentation acquise chronique caractérisée par des macules blanches de la peau et/ou des muqueuses, survenant par perte sélective des mélanocytes. Il est classé en deux formes majeures selon une conférence de consensus internationale (1) :

- Le vitiligo non segmentaire, la forme la plus fréquente, qui comporte elle-même plusieurs variantes :
  - Vitiligo acro-facial
  - Vitiligo généralisé
  - Vitiligo universel
  - Vitiligo muqueux
  - Vitiligo mixte, se présente initialement comme un vitiligo segmentaire, par une atteinte unilatérale et devient bilatérale dans un second temps
- Le vitiligo segmentaire, la forme la moins fréquente (environ 10% des cas) et qui débute le plus souvent dans l'enfance (2).

Le vitiligo non segmentaire est défini comme “un trouble acquis et chronique de la pigmentation, caractérisé par des macules blanches, souvent symétriques, qui augmentent habituellement de taille avec le temps, correspondant à une perte de fonction des mélanocytes épidermiques et parfois folliculaires” (3).

Le vitiligo segmentaire est défini de la même manière que le vitiligo, hormis le fait qu'il respecte une distribution unilatérale, pouvant toucher un ou plusieurs segments, de disposition linéaire.

Le vitiligo est le trouble pigmentaire le plus fréquent puisqu'il touche entre 0.5% et 1% de la population mondiale, avec une incidence comparable chez les hommes et les femmes.

### **B. Description clinique**

Le vitiligo est caractérisé par des macules ou plaques dépigmentées de la peau et/ou des muqueuses, survenant sur une peau en apparence normale (non squameuse, non atrophique). Un prurit est parfois décrit avant l'apparition des lésions. Un blanchiment des poils est possible, associé à un moins bon pronostic. Les cheveux sont souvent épargnés au début de l'évolution. L'évolution du vitiligo est imprévisible.

### **C. Description histo-pathologique et immunohistochimique**

Sur le plan histo-pathologique, le vitiligo est caractérisé par une disparition des mélanocytes de la couche basale de l'épiderme alors que ceux présents au niveau des follicules persistent le plus souvent. Les méthodes immunohistochimiques de type MelanA (A103) ou HMB45 permettent de confirmer la disparition des mélanocytes.

A noter qu'il peut exister à la phase initiale un aspect inflammatoire en périphérie des lésions, correspondant histologiquement à un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel.



Figure 1. Aspects histopathologiques et immunohistochimiques du vitiligo.

## **D. Association à d'autres maladies auto-immunes**

Il a été démontré que le vitiligo était associé à de nombreuses maladies auto-immunes (MAI) telles que les thyroïdites auto-immunes, l'anémie de Biermer, la maladie d'Addison, le lupus érythémateux systémique (LES) ou encore les maladies inflammatoires du colon et de l'intestin (MICI) (4). Une association avec la pelade et le psoriasis a également pu être mise en évidence (5,6). Ces associations laissent supposer des mécanismes physiopathologiques communs, en particulier des prédispositions génétiques, entre ces MAI et le vitiligo. Précisément, des études génétiques d'association pangénomique ont permis de démontrer que le vitiligo comprenait de nombreux gènes de susceptibilité, dont la majorité codait pour des protéines du système immunitaire (cf. infra), ce qui laisse supposer un lien entre le vitiligo et une dérégulation de l'immunité. De plus, nombre de ces gènes de susceptibilité sont communs au vitiligo et à d'autres MAI telles que pelade, thyroïdites, DT1, PR, MICI, LES.

Par ailleurs, en raison de l'association fréquente entre vitiligo et thyroïdite auto-immune, il est important de proposer à tout patient nouvellement diagnostiqué un bilan thyroïdien incluant le dosage de la TSH ultra sensible ainsi que la recherche d'anticorps anti thyroglobuline (TGO) et anti-thyropéroxydase (TPO).

## **E. Physiopathologie**

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de la disparition des mélanocytes dans le vitiligo ne sont pas encore entièrement élucidés. Plusieurs hypothèses ont été proposées.

## 1. Prédispositions génétiques

Si la plupart des cas de vitiligo surviennent de manière sporadique, 15 à 20% des patients ont au moins un parent au premier degré atteint (7). Les arbres généalogiques de ces familles suivent un patron non mendélien, suggérant une transmission polygénique complexe et multifactorielle.

Plusieurs études génétiques d'association pangénomique ont été publiées, mettant en évidence plusieurs loci participant au risque de vitiligo. Une étude génétique d'association pangénomique réalisée en 2010 montrait une association entre vitiligo et plusieurs loci de susceptibilité dont certains appartenant au HLA de classe I et au HLA de classe II ainsi qu'avec des loci situés à proximité ou au niveau de gènes associés à d'autres MAI : *PTPN22*, *LPP*, *IL2RA*, *UBASH3A*, et *CIQTNF6* (8).

Une étude analysant des gènes candidats a mis en évidence le rôle de *FOXP3*, *TSLP*, *XBPI* (9).

Il a également été démontré que des variants du gène *NALP1*, codant pour un régulateur du système immunitaire inné conféraient une susceptibilité accrue au vitiligo et aux maladies inflammatoires et auto-immunes associées au vitiligo (10).

Plusieurs études ont permis d'identifier une association entre des loci des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de type I et II et le vitiligo (9,11,12).

Ainsi il est important de noter que ces prédispositions génétiques identifiées sont en lien avec des protéines de l'auto-immunité supportant l'hypothèse que le vitiligo est une maladie auto-immune/inflammatoire.

Par ailleurs, plusieurs études ont permis de mettre en évidence une association entre vitiligo et atopie en rapport à des loci de susceptibilités communs, du gène du récepteur de la vitamine D ou du TSLP (13–15). Cette association entre vitiligo et atopie sera développée dans la partie III.

## **2. Rôle de l'immunité**

### ***a. Immunité innée***

En 2007, l'équipe de Jin a donc révélé que des variants de la région du gène *NALP1* (également connu sous le nom de *CARD7*, *DEFCAP* ou *NAC*) conféraient une susceptibilité accrue au vitiligo et à des maladies inflammatoires et auto-immunes associées au vitiligo, impliquant l'immunité innée (10). Ce gène est exprimé de manière importante dans les cellules de l'immunité, en particulier les lymphocytes T et les cellules de Langerhans, ce qui est cohérent avec le fait qu'il ait un rôle dans l'auto-immunité cutanée. L'inflammasome NALP1 active les cytokines pro-inflammatoires IL-1 $\beta$ . Les taux sériques de l'IL-1 $\beta$  sont élevés chez les patients atteints de vitiligo, ce qui suggère une implication de cette voie. NALP1 semble également impliqué dans l'apoptose cellulaire. Une hypothèse a été émise selon laquelle l'inflammasome pourrait déclencher ou entretenir cette voie auto-immune (ce qui impliquerait un contact entre les cellules de Langerhans exprimant NALP1 et les mélanocytes), plutôt que d'être le facteur déclenchant de l'apoptose des mélanocytes (16). NALP1 a ensuite été renommé en NLRP1. Une étude bordelaise en 2013 a révélé que l'expression de NLRP1 et d'IL-1 $\beta$  en peau péri-lésionnelle était augmentée et associée de manière significative à la progression du vitiligo (17).

Par ailleurs, il a récemment été prouvé que les protéines de choc thermique 70 (HSP70, pour *heat shock protein*) interagissaient avec les cellules dendritiques

plasmacytoïdes, s'accumulant dans la peau au cours de la progression de la maladie, augmentant la production d'IFN de type I par les kératinocytes (18,19).

### ***b. Immunité adaptative***

L'immunité adaptative joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du vitiligo (20).

D'une part, l'immunité humorale serait impliquée avec la présence démontrée d'anticorps dirigés contre les protéines des mélanocytes, qui ont pu être mis en évidence chez des patients atteints de vitiligo (21). Les principales protéines mélanocytaires contre lesquelles sont dirigées ces anticorps sont : la tyrosinase, la tyrosinase hydroxylase, gp100, TRP-1 et TRP-2 (22,23).

La présence de ces anticorps ne serait pas corrélée à l'activité de la maladie ni à aucune autre caractéristique selon certaines auteurs (24) tandis que d'autres ont suggéré une corrélation entre le taux de ces anticorps et l'activité du vitiligo ou l'étendue de la dépigmentation (25–27).

Le rôle exact de ces anticorps dans le développement de la pathologie reste donc à définir.

D'autre part, l'immunité cellulaire serait en jeu. Les hypothèses physiopathologiques sont basées sur la présence d'un infiltrat inflammatoire en peau péri-lésionnelle. Cet infiltrat est composé de lymphocytes T CD8+ et CD4+ avec une augmentation fréquente du ratio CD8+/CD4+, suggérant une activation de l'immunité cellulaire (28,29). Il a pu être mis en évidence *ex vivo* des lymphocytes T responsables de l'apoptose des mélanocytes en périphérie des lésions de vitiligo (30).

Les cytokines ont également été étudiées dans cette pathologie reconnue comme étant liée à une réponse de type T helper 1 (Th1) et une production accrue de TNF- $\alpha$  et d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T CD4 et CD8 a été démontrée (31). Des productions accrues de TNF- $\alpha$ , d'IL-6 et d'IFN- $\gamma$  et de l'IL-10 dans la peau ont également pu être mises en évidence (32,33). Une étude a montré une augmentation du récepteur soluble de l'IL-2 dans le sérum et dans la peau des patients atteints de vitiligo (34) et dans leur sérum dans les formes généralisées uniquement (35). Une autre étude n'a pas pu montrer de différence en termes de taux sériques d'IL-6, d'IL-10 et de TNF- $\beta$ , mais a démontré que les taux sériques de TGF-  $\beta$  étaient diminués (36).

Il a été prouvé par ailleurs que l'IL-1 $\alpha$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 inhibaient la prolifération des mélanocytes (37).

En outre, des taux élevés d'IL-17 ont été détectés dans la peau et le sang des patients (38).

Une autre observation importante a été la découverte de l'expression de molécules de domiciliation appelées CLA pour « *Cutaneous Lymphocyte-association Antigen* » par ces lymphocytes (39). Cette découverte est cohérente avec l'hypothèse selon laquelle le recrutement de cellules de l'immunité se ferait de la circulation périphérique vers la peau atteinte.

L'adressage des lymphocytes T dans les différents tissus implique une attraction médiée par des chémokines. Il a été observé que les sécrétions accrues de TNF- $\alpha$  et d'IFN- $\gamma$  étaient responsables d'une production augmentée des chémokines (C-X-C motif) ligand 9 (CXCL9) et CXCL10. Ces ligands recrutent alors des lymphocytes exprimant le CXCR3 participant à l'inflammation cutanée (40,41).

### 3. Anomalies intrinsèques du mélanocyte

Les mélanocytes sont exposés en permanence à des dérivés toxiques (dérivés actifs de l'oxygène) produits au cours de la mélanogénèse, sous le contrôle d'enzymes anti-oxydantes (42,43). Par ailleurs, les mélanocytes sont particulièrement exposés aux UV et aux agents toxiques du fait de leur localisation dans l'épiderme.

La théorie du stress oxydatif suppose que les mélanocytes soient altérés par un équilibre d'oxydo-réduction anormal, soit par production accrue de radicaux libres, soit par un mécanisme d'oxydo-réduction défaillant. En effet, les cultures mélanocytaires de patients atteints de vitiligo présentent une augmentation des dérivés actifs de l'oxygène, une diminution de la catalase, qui est l'enzyme responsable de la suppression de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) (42) et une diminution de la thiorédoxine réductase, enzyme impliquée dans la réparation protéique.

Une altération de la voie des biopptérines a également été rapportée. Cette altération pourrait aboutir à une accumulation de tétrahydrobioptérine, qui est capable d'inhiber la synthèse de mélanine et qui est toxique pour les mélanocytes. Cela entraînerait également à terme une augmentation de la production de  $H_2O_2$ . Cette accumulation anormale de  $H_2O_2$  dans l'épiderme des patients atteints de vitiligo a été démontrée (44). Ces concentrations entraînent une oxydation de différentes protéines ayant une action enzymatique, dont les catalases (44) et les mélanocortines ( $\alpha$ -MSH) (45). Sachant que l' $\alpha$ -MSH permet de protéger les mélanocytes du stress oxydatif au cours de la mélanogénèse par son effet antioxydant, il est plausible que la diminution de cette molécule les rende plus vulnérables.

Cette théorie oxydative est étayée par la constatation de cas de vitiligo professionnels en lien avec une exposition aux dérivés phénolés. Deux mécanismes d'actions sont en

effet impliqués dans la toxicité des dérivés phénolés : (i) le fait qu'ils entrent en compétition avec la tyrosine de part leur structure semblable, interférant ainsi dans la synthèse de la mélanine et (ii) le fait que les dérivés phénolés catalysés par la tyrosinase soient à l'origine de radicaux libres réactifs, les semi quinones, induisant un stress cellulaire et une cytotoxicité (46–48).

#### **4. Rôle des neuropeptides**

Une théorie dite « neurale » a été émise dans les années 1950 par Lerner (49) et concerne surtout le vitiligo segmentaire.

Cette théorie est partie du constat que le vitiligo pouvait être déclenché ou aggravé par un événement stressant (50). Elle suppose que les mélanocytes soient altérés suite à leur exposition à différents neuropeptides. Cette théorie est supportée par plusieurs travaux montrant des taux anormalement élevés de dopamine et de norépinéphrine plasmatiques ainsi que de leurs métabolites urinaires (acide homovanilique et acide vanylmandélique) chez des patients ayant un vitiligo actif (51–53).

Les mélanocytes disparaîtraient directement par toxicité des produits de l'oxydation des mélanocytes ou indirectement suite à une vasoconstriction induite par la norépinéphrine qui entraînerait la production de radicaux libres.

#### **5. Perte des mélanocytes**

La théorie de la mélanocytorrhagie s'oppose à celles dites de destruction des mélanocytes (par mécanismes auto-immuns, par altération du système d'oxydo-réduction ou par mécanismes neuraux). C'est ici l'adhésion cellulaire qui serait défaillante, entraînant un détachement chronique des mélanocytes de la membrane basale, suite à des traumatismes mineurs, puis leur élimination à travers l'épiderme (54). Cette hypothèse a été étayée par une étude *in vivo* sur biopsies avant et après

friction montrant une ascension des mélanocytes, maximale 24h après le traumatisme (55), puis par un modèle *in vitro* (56).

De plus, il a été prouvé *in vitro* que l'expression d'une molécule d'adhésion entre kératinocytes et mélanocytes, la cadhérine E, était diminuée dans les mélanocytes des patients atteints de vitiligo. Cela faciliterait un décollement de ces mélanocytes de la membrane basale (57).

## **6. Facteurs environnementaux**

### ***a. Phénomène de Koebner***

Le phénomène de Koebner, aussi appelé « réponse isomorphique », a été décrit en 1876 dans le psoriasis, comme l'apparition de lésions psoriasiques sur des zones précédemment traumatisées. Il a été défini en 1982 par Miller de manière plus générale comme « le développement de lésions cutanées sur une peau saine traumatisée chez des patients atteints d'une dermatose » (58).

Il a été noté très tôt que les lésions de vitiligo se développaient préférentiellement sur les zones de frictions répétées (selon les habitudes d'habillement, de lavage, les activités sportives). Le phénomène de Koebner a alors été appliqué au vitiligo (59). Ce phénomène a fait l'objet d'une définition consensuelle en 2011 (60). Il a été défini en trois types :

- Le type 1 fait appel aux antécédents du patient, auquel on demande s'il a noté que les lésions survenaient préférentiellement après des traumatismes, quels qu'ils soient, ou sur d'anciennes cicatrices
- Le type 2 est clinique : on recherche des dépigmentations survenant sur les zones de pressions chroniques ou de frictions répétées (type 2A) ou des

dépigmentations linéaires ou punctiformes (type 2B) pour lesquelles un traumatisme préalable ne fait aucun doute

- Le type 3 est induit expérimentalement

Il a été démontré qu'il existe un lien entre le traumatisme et l'inflammation locale (60). Le phénomène de Koebner pourrait également être lié à une altération des réponses au stress oxydatif (61) et à un défaut d'adhésion des mélanocytes (56). Plus récemment un score spécifique au phénomène de Koebner dans le vitiligo a été développé afin de pouvoir mieux l'étudier : le K-VSCOR (62).

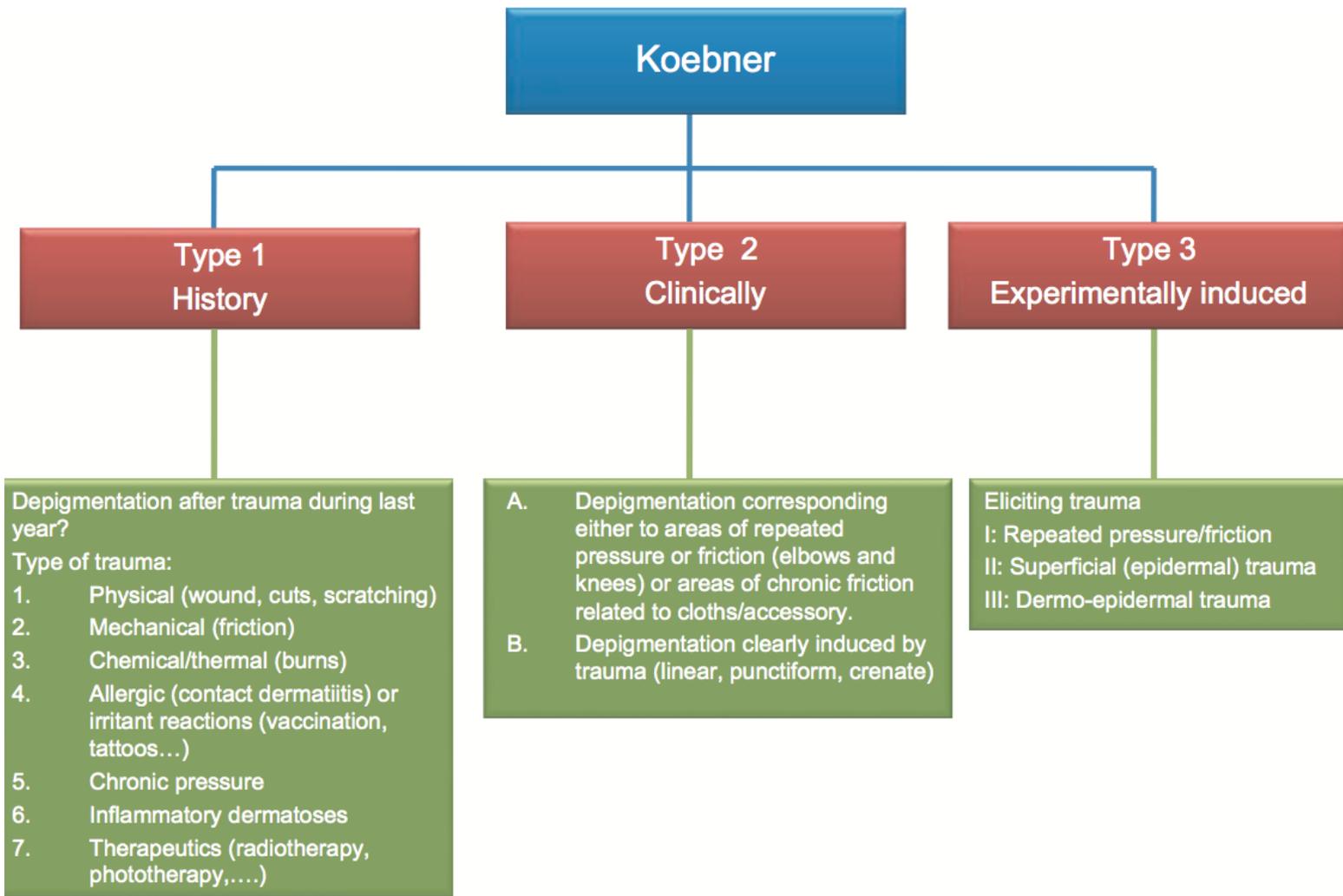


Figure 2: Classification du phénomène de Koebner (van Geel et al., 2011)

### ***b. Agents chimiques***

Lorsque les mélanocytes sont exposés à des agents chimiques (4-tert butylphénol et monobenzyl éther d'hydroquinone), cela entraîne des perturbations du repliement des protéines par le réticulum endoplasmique qui aboutit à une accumulation de protéines immatures, activant la « réponses aux protéines non repliées » (UPR pour *unfolded protein response*). Dans le vitiligo, cette UPR est altérée et ne permet pas de résoudre le déficit de repliement des protéines, ce qui aboutit à une apoptose des mélanocytes (63,64). Ces mécanismes sont en rapport avec des anomalies intrinsèques des mélanocytes.

Ainsi le vitiligo apparaît comme une maladie dont la physiopathologie reste complexe où plusieurs événements rentrent en jeu. Chez un individu prédisposé et sous l'influence de facteurs environnementaux, les anomalies intrinsèques du mélanocyte associées à une mauvaise réponse au stress oxydatif entraînent la libération d'auto-antigènes et des signaux de danger à l'origine de l'activation du système immunitaire inné et adaptatif participant à la perte des mélanocytes.

## **F. Evaluation du vitiligo**

### **1. Evaluation clinique**

Le diagnostic de vitiligo, quel qu'en soit le type, est clinique, après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels tels que le piébaldisme, les dépigmentations post inflammatoires, les causes infectieuses (pityriasis versicolor, lèpre) ou les causes médicamenteuses. La biopsie cutanée, qui reste l'examen de référence pour attester de la disparition ou de la diminution en nombre des mélanocytes, est le plus souvent

inutile en l'absence de doute clinique. Aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic dans la majorité des cas.

## **2. Lampe de Wood**

Un examen en lampe de Wood en chambre noire permet de détecter la perte des mélanocytes et l'intensité de la dépigmentation. Cet examen peut être utile pour distinguer les lésions débutantes ou chez les patients à phototype clair, voire même chez des patients à phototype foncé, afin de mieux examiner les zones les moins pigmentées telles que les paumes et les plantes. La peau lésionnelle a une réflexion laiteuse sous lumière de Wood, qui n'est pas observée dans d'autres hypomélanoses acquises. Une loupe grossissante adaptée sur la lampe de Wood permet d'analyser plus précisément la pigmentation des poils et duvets.

L'examen en lampe de Wood permet également de discerner les signes précurseurs de repigmentation.

## **3. Questionnaire Vitiligo European Task Force assessment (VETF)**

Ce questionnaire a été créé en 2007 (3). Il est utilisé en routine afin de caractériser les patients atteints de vitiligo et d'évaluer leur réponse aux traitements au cours du temps. Ce questionnaire comporte les renseignements cliniques concernant le patient (date de naissance, sexe, ethnie, phototype), ses antécédents personnels et familiaux de MAI. Concernant le vitiligo, sont pris en compte : l'âge de début, l'activité de la maladie dans les 6 derniers mois, les traitements antérieurs ou en cours, la présence de halo naevus, la recherche de stress déclenchant. Les patients doivent déterminer à quel point le vitiligo affecte leur qualité de vie sur une échelle visuelle de 10 cm (QoL pour *Quality of Life*).

Enfin, le clinicien évalue la sévérité du vitiligo selon trois critères :

- la surface cutanée atteinte
- le grade de la dépigmentation ou « *staging* »
- l'évolutivité de la maladie ou « *spreading* »

## **G. Traitements du vitiligo**

Le vitiligo peut entraîner une détresse psychologique majeure (65). Le plan de traitement doit prendre en compte au mieux les attentes du patient. Les photographies cliniques en lumière naturelle et si possible en lumière UV sont importantes pour le suivi.

### **1. Dermocorticoïdes**

Les dermocorticoïdes ont été utilisés depuis les années 1950 pour leurs effets anti-inflammatoires et immuno-modulateurs. Ils représentent le traitement de première ligne des formes limitées de vitiligo. Chez les enfants comme chez les adultes, une seule application quotidienne est recommandée pour les patients atteints de vitiligo limité, en dehors du visage, selon un schéma continu ou, mieux, séquentiel (15 jours par mois pendant 6 mois). Les dermocorticoïdes forts seraient aussi efficaces que les dermocorticoïdes très forts, aussi, l'utilisation des premiers est recommandée (66,67).

### **2. Inhibiteurs de la calcineurine topique**

Les inhibiteurs de la calcineurine (en France, le tacrolimus) sont des immunosuppresseurs qui ont une indication sous forme systémique dans la prévention du rejet du greffon chez les patients transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Depuis 2002, la forme topique du tacrolimus (PROTOPIC<sup>®</sup> pommade 0,1% ou 0,03%, Laboratoire LEO Pharma<sup>®</sup>) a montré son efficacité dans le vitiligo, avec un intérêt particulier dans les zones où l'utilisation prolongée de dermocorticoïdes forts est contre-indiquée (33,68). Les experts recommandent son utilisation pour les régions de la tête et du cou, chez les enfants comme chez les adultes, avec deux applications par jour, initialement pendant six mois. Durant cette période de traitement, une exposition solaire modérée est recommandée.

### **3. Photothérapie**

Plusieurs sortes de photothérapies sont actuellement utilisées dans le vitiligo. La PUVA-thérapie, qui est une forme de photochimiothérapie consistant en une irradiation par des UVA après la prise orale ou l'application locale d'un traitement photosensibilisant de la famille des psoralènes (Méthoxsalène) et la photothérapie UVB spectre étroit (TL01) à 311nm.

Il a été démontré que la photothérapie UVB TL01 permettait d'obtenir des résultats au moins aussi bons, voire meilleurs, que la PUVA-thérapie, et comportait moins d'effets indésirables et de contre-indications (66,69,70). Les experts recommandent donc l'utilisation de la photothérapie UVB TL01 dans les cas de vitiligo généralisés (atteinte de plus de 15% de la surface corporelle), pour une durée initiale de 3 mois avant réévaluation. La durée maximale de traitement est habituellement de 1 à 2 ans (67).

Enfin, il existe des méthodes de photothérapie ciblées par lampe Excimer ou laser Excimer à 308nm, indiquées dans les formes localisées, en particulier de début récent et dans les formes pédiatriques, car ces dispositifs permettent d'éviter les effets indésirables dus à l'irradiation totale par les UVB (67).

#### **4. Traitements combinés**

Plusieurs combinaisons thérapeutiques ont été proposées. L'association de dermocorticoïdes forts et de la photothérapie est possible, qu'il s'agisse d'une photothérapie « corps entier » ou localisée, pendant les 3 premiers mois de traitement. Quant à l'association des inhibiteurs de la calcineurine topique et de la photothérapie, les données à long terme ne sont pas disponibles pour assurer les patients de l'innocuité de cette combinaison.

La photothérapie peut être associée aux techniques chirurgicales dans les 3 ou 4 semaines suivant la procédure.

#### **5. Corticothérapie générale et autres immunosuppresseurs**

Des « *mini-pulse* » de corticothérapie orale sont proposés dans les formes réfractaires et évolutives. Il s'agit de proposer au patient une dose modérée de méthylprednisolone, 2 jours par semaine pendant une durée de 3 à 6 mois. Cela permet d'éviter les effets indésirables d'une corticothérapie générale au long cours.

Le cyclophosphamide, la ciclosporine ont été évalués dans des petites cohortes de patients (71,72) et ne sont pas à ce jour recommandés dans le traitement du vitiligo.

Les anti-TNF- $\alpha$  ne semblent pas efficaces dans le vitiligo (73,74). Des cas de vitiligo survenant ou aggravés sous anti-TNF- $\alpha$  ont été décrits dans la littérature (75,76).

#### **6. Chirurgie**

Plusieurs techniques chirurgicales sont possibles, sous anesthésie locale, en ambulatoire : mini-greffes, micro-pigmentation, greffes de peau totale, transplantation par bulle de succion, transplantation de mélanocytes autologues, co-cultures de kératinocytes et mélanocytes, suspension de cellules épidermiques (77).

Ces options, proposées en cas d'échec des traitements conventionnels, sont réservées aux patients présentant des formes segmentaires ou des formes très localisées et stables. Le choix de la technique est à discuter au cas par cas, et en fonction des compétences du chirurgien.

### **7. Camouflage**

Les patients peuvent avoir recours aux agents autobronzants, aux crèmes hautement pigmentées, qu'ils apprennent à utiliser lors d'ateliers spécifiques. Des tatouages cosmétiques peuvent également être proposés.

### **8. Dépigmentation**

Cette option peut être proposée aux patients présentant une dépigmentation de plus de 80% du tégument. Différentes techniques de dépigmentation sont disponibles : monobenzyléther d'hydroquinone crème à 20% (2 à 3 applications par jour pendant 1 à 4 mois) ou laser Ruby Q-switched 755nm, seul ou associé au méthoxyphénol.

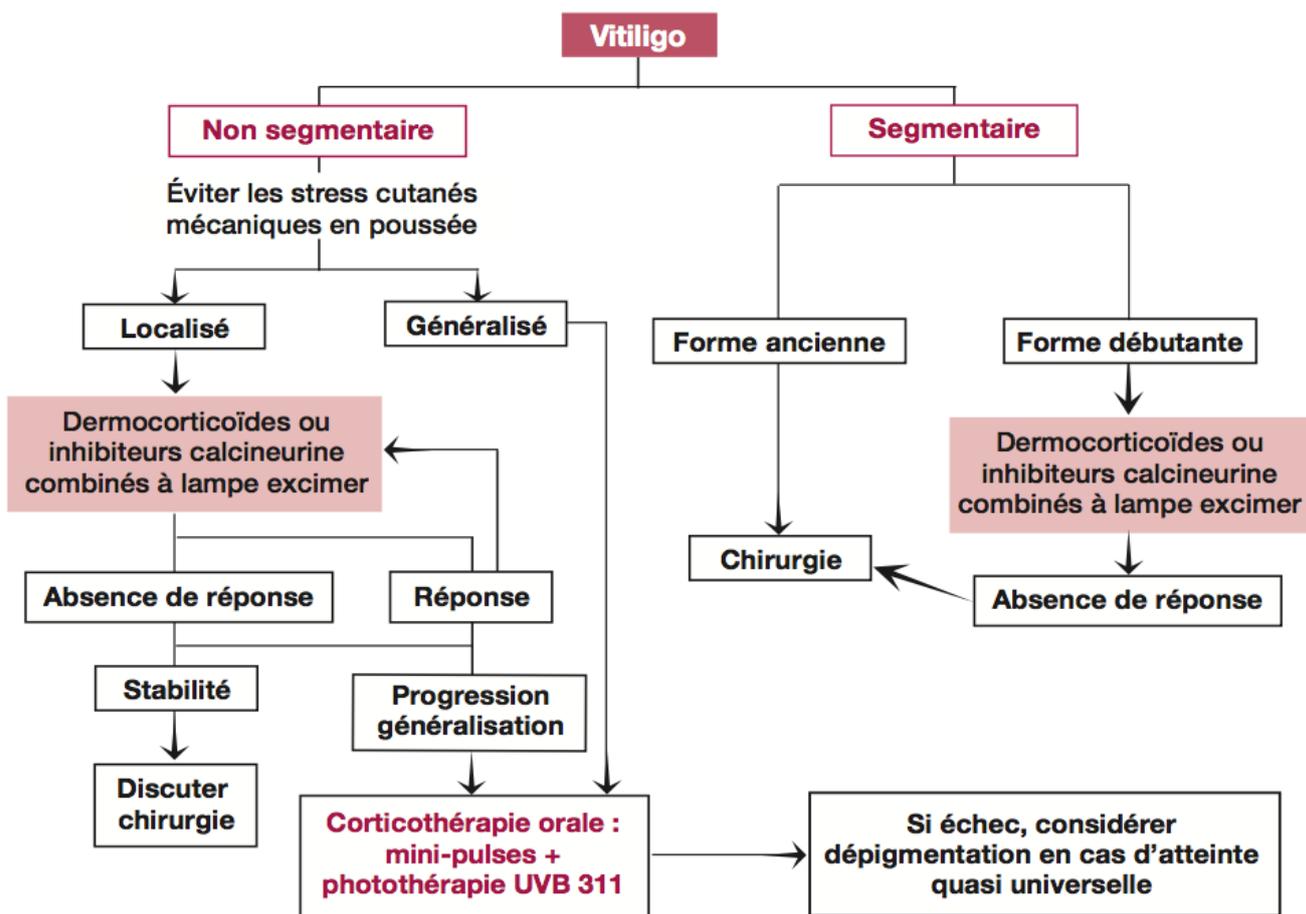


Figure 3 : Algorithme de prise en charge du vitiligo (Seneschal et Taieb, 2016)

## 9. Nouvelles perspectives thérapeutiques

Des travaux de recherche translationnelle récents ont permis de mettre en évidence l'importance de la voie de IFN- $\gamma$ /CXCL10. Cette voie de signalisation active la voie JAK-STAT qui entraîne une activation de STAT1, suivie de sa translocation dans le noyau et de sa liaison à la région promotrice des gènes immédiats ou précoces inducibles par l'IFN- $\gamma$  (78).

La famille des Janus Kinases (JAK) comporte des tyrosine kinases « non-récepteur » responsable de la transduction des signaux médiés par les cytokines pour activer STAT1, le facteur de transcription. Cibler cette voie serait une nouvelle approche dans le traitement du vitiligo.

Cela a été confirmé avec 2 anti JAK : le tofacitinib et le ruxolitinib. Le tofacitinib, un inhibiteur de JAK 1/3, par voie orale, a permis une repigmentation chez un patient atteint de vitiligo généralisé (79). Plus récemment, l'efficacité du ruxolitinib, un inhibiteur de JAK 1/2 a été rapportée au cours du vitiligo chez un patient inclus dans un essai thérapeutique évaluant l'efficacité thérapeutique dans le cadre de la pelade. Une repigmentation rapide a été notée dès la douzième semaine de traitement mais a régressé aussi rapidement après l'arrêt du ruxolitinib (80). Cette observation a justifié la mise en place récente d'un essai en preuve de concept dans lequel l'efficacité du ruxolitinib topique (1.5% crème, 2 applications par jour) a été évaluée en ouvert sur 9 patients. L'amélioration des lésions de la face était notable tandis que les résultats aux extrémités étaient décevants (81).

Une autre stratégie thérapeutique basée sur la physiopathologie serait de cibler directement le CXCL10 ou son récepteur le CXCR3. Cela a été fait avec succès sur des modèles murins (41). Des anti-CXCL10 ont déjà fait l'objet d'essais de phase 2 chez l'Homme dans la PR et la rectocolite hémorragique.

Ainsi le vitiligo reste une maladie complexe. Malgré une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, et une amélioration de son évaluation, les traitements restent à ce jour encore limités.

Comme cela a été évoqué plus haut, le vitiligo peut s'associer à d'autres pathologies inflammatoires. Parmi celles-ci, il a été montré que les patients atteints de vitiligo pouvaient présenter des manifestations atopiques. Cependant la relation entre atopie et le vitiligo reste mal comprise.

## **II GÉNÉRALITÉS SUR L'ATOPIE**

### **A. Définition de l'atopie**

Le terme « atopie » (du grec ἄτοπος, “mal placé”) a été utilisé la première fois en 1923 par Coca et Cooke pour décrire un type d'hypersensibilité anormale contre les substances de l'environnement survenant chez l'Homme, avec une tendance familiale (82). L'atopie est définie comme une prédisposition personnelle et/ou familiale d'origine génétique à produire des anticorps d'isotype Immunoglobuline E (IgE) lors de l'exposition à des allergènes environnementaux (acariens, poils ou salive d'animaux, pollens, aliments, ...). Elle se caractérise par une sensibilisation le plus souvent dans l'enfance ou à l'adolescence, et à la production d'IgE en réponse à l'exposition à ces allergènes communs (83).

Différents organes cibles peuvent être simultanément ou successivement atteints chez un individu ou dans une famille : peau (dermatite atopique), bronches (asthme), muqueuses ORL et ophtalmique (rhinite ou rhinoconjonctivite), muqueuse digestive (allergie alimentaire).

A noter qu'il est possible de posséder un terrain atopique sans pour autant développer des symptômes cliniques.

L'atopie est caractérisée par la positivité des tests cutanés vis-à-vis des allergènes de l'environnement, qui prouve l'existence d'IgE spécifiques des allergènes testés à la surface des mastocytes dermiques (84).

Classiquement, l'atopie est caractérisée par une phase initiale médiée par les cellules Th2 (85) qui précède une phase chronique dominée par les cellules Th1.

## **B. Mécanismes communs dans les différents symptômes de l'atopie**

### **1. Physiopathologie générale**

L'atopie appartient aux hypersensibilités de type 1.

En premier lieu, un allergène pénètre la peau, la muqueuse bronchique ou nasale. Il est identifié par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T. Ces lymphocytes T sécrètent ensuite un certain nombre de cytokines, qui sont responsables de la prolifération de lymphocytes B producteur d'IgE. Ces IgE se lient à leurs récepteurs de haute affinité (FcεRI) situés à la surface de plusieurs cellules, dont les mastocytes tissulaires, les basophiles circulants, créant alors un état de sensibilisation. Une seconde exposition à ce même allergène va entraîner sa liaison aux mastocytes, occasionnant une augmentation du calcium intra-cellulaire et la libération de médiateurs préformés (histamine, protéases) et de médiateurs néoformés, dérivés des lipides (leucotriènes et prostaglandines). Ces médiateurs sont responsables des symptômes atopiques (86).

## **2. Réponse Th2**

Un profil de réponse immunitaire Th2 a été mis en évidence dans l'atopie, qu'il s'agisse de la dermatite atopique en phase aiguë (87), de l'asthme (88–90) ou de la rhino-conjonctivite allergique (91,92).

Cet réponse consiste en une activation des lymphocytes T vers la voie Th2, grâce à l'activation du facteur de transcription GATA-3, ce qui aboutit à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. L'IL-4 est considérée comme la principale d'entre elles. Elle permet l'activation et la migration des éosinophiles. Elle favorise par ailleurs l'activation des lymphocytes B et leur commutation vers les IgE.

L'importance de l'IL-4 et de l'IL-13 dans l'atopie est soulignée par l'efficacité récemment démontrée du DUPILUMAB dans la DA et l'asthme (93–95). Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité  $\alpha$  du récepteur de l'IL-4, une sous-unité commune à l'IL-4 et l'IL-13.

## **3. Altération de la barrière épithéliale**

L'altération de la barrière cutanée est centrale dans la DA . Elle se traduit par une augmentation de la perte transépidermique en eau. Cette anomalie est liée à des mutations du gène *FLG* (filaggrine) dans certains cas (96–100). Des anomalies des protéines de jonctions entre les kératinocytes ont été démontrées dans la DA (101).

De manière similaire, l'intégrité de l'épithélium des voies aériennes ou des muqueuses nasales est souvent altérée dans l'asthme et la rhino-conjonctivite par des anomalies équivalentes des protéines de jonction (102–105). Ces anomalies de la barrière épithéliale pourraient être à l'origine de la susceptibilité accrue aux infections chez ces patients.

### **C. Atopie et IgE totales**

Parmi les immunoglobulines, les IgE sont celles présentes en plus faible quantité. Il est communément admis que les sujets atopiques ont des IgE totales élevées. La valeur prédictive positive de ce test pour l'atopie, c'est-à-dire la proportion de sujets atopiques parmi les patients ayant des IgE totales élevées a été estimée à plus de 90% pour des IgE totales >100kUI/L (106). La sensibilité de ce dosage pour diagnostiquer l'atopie, c'est-à-dire le taux de patients atopiques ayant des IgE totales élevées parmi l'ensemble des sujets atopiques, a été estimée entre 74,4% et 88% selon les études (106,107). Pour autant, tous les patients asthmatiques n'ont pas des IgE totales élevées (108). Il en est de même dans la dermatite atopique (109) et dans la rhinite allergique (110).

Si les infections parasitaires, en particulier par les helminthes, augmentent de façon physiologique le taux d'IgE totales, il existe également de nombreux facteurs susceptibles de l'augmenter, tels que le tabagisme, l'exposition à des polluants atmosphériques, le genre masculin, l'ethnie.

## **III. Vitiligo et atopie dans la littérature**

### **A. Etudes cliniques sur le vitiligo et l'atopie**

Plusieurs travaux dans la littérature se sont attachés à étudier les liens entre le vitiligo et l'atopie.

En 1991, l'équipe de Perfetti a observé une fréquence d'atopie à hauteur de 22% parmi 59 patients atteints de vitiligo. Les patients atopiques atteints de vitiligo avaient un âge de début plus précoce et une aggravation plus rapide par rapport aux non-atopiques (111).

Une étude allemande, publiée en 1994 a estimé la fréquence de l'atopie parmi 110 patients atteints de vitiligo à 16,4%. En cas de vitiligo associé à l'atopie, les IgE totales étaient significativement moins élevées qu'en cas d'atopie seule (112).

Dans une étude américaine en 2013, des auteurs ont émis l'hypothèse que l'état pro-inflammatoire chronique dans le vitiligo contribuerait à l'évolution vers l'atopie. Ils ont étudié 2645 patients et ont observé une fréquence de 61,8% pour au moins un des symptômes de l'atopie. L'atopie était associée de manière significative aux vitiligo dont l'étendue était de plus de 76% de la surface corporelle et aux symptômes de type prurit et sensations de brûlure (113). Cette étude suggère donc des mécanismes communs entre vitiligo et atopie.

Une étude chinoise a étudié 6199 patients atteints de vitiligo. Parmi eux, 0,41% étaient asthmatiques. La proportion d'asthmatiques était plus importante dans les formes familiales de vitiligo (0,80%) (114).

Par ailleurs, il a été observé une fréquence plus importante d'allergie ou de dermatite atopique dans les populations de vitiligo à début pré pubertaire (115,116).

On s'aperçoit donc que la proportion de sujets atopiques parmi les patients atteints de vitiligo est très variable selon les études, allant de 16,4% à 68%. Cela peut être dû à la façon d'explorer l'atopie. En effet, selon les études, l'atopie était diagnostiquée soit uniquement sur questionnaire rempli par le médecin lors de la consultation (112), soit par un questionnaire sur internet (113), soit enfin par questionnaire rempli par le médecin associé à des prick tests, à un dosage des IgE spécifiques et des IgE totales (111). Des divergences dans la prévalence de l'atopie sont compréhensibles compte tenu de cette hétérogénéité. On remarque que l'hétérogénéité est moindre dans l'estimation de la prévalence de l'asthme (0,41% et 1,7%) (114,117).

Une étude indienne a mis en évidence une association entre des polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) du gène de l'IL-4 (IVS3 et -590C/T) et le vitiligo. Ces SNP sont responsables d'une élévation des taux d'IL-4. Les auteurs suggèrent que ces polymorphismes seraient des facteurs de risques génétiques de susceptibilité pour le vitiligo, laissant supposer un rôle important de cette cytokine dans le développement de la maladie. Dans cette étude, les patients ayant un vitiligo avaient des IgE totales plus élevées que les sujets contrôles sains, possiblement en lien avec les taux plus élevés d'IL-4 (118). L'IL-4 étant une cytokine centrale de la réponse Th2, ces résultats sont en faveur d'une possible relation entre vitiligo et atopie.

Il est intéressant de remarquer que l'un de ces deux SNP, -590C/T (rs22432250), a été identifié comme un facteur de risque d'asthme et de manière plus générale, d'atopie (119–121).

De la même manière, des gènes de susceptibilités comme ceux du récepteur de la vitamine D ou des TSLP, connus pour être associés à l'atopie, ont également été associés au vitiligo (13,14,9).

### **B. Conséquence d'une réponse Th2 sur les mélanocytes**

Une étude coréenne a étudié en 2013 les relations *in vitro* entre mélanocytes humains normaux (MHN) et certaines cytokines, en particulier l'IL-4. Il a d'abord été démontré qu'un traitement par IL-4 diminuait de 37% le contenu en mélanine des cultures de MHN, puis que ce même traitement régulait négativement l'expression de l'ARN messenger (ARNm) de plusieurs gènes impliqués dans la mélanogenèse : *MITF*, *TYR*, *DCT*, *MART1*, *gp100/PMEL17*. Les auteurs ont ensuite montré par Western Blot que ce traitement diminuait l'expression protéique de ces mêmes gènes, excepté *TYR*.

Enfin, les auteurs ont pu mettre en évidence que la voie du récepteur de la régulation de ces gènes par l'IL-4 dépendait de la voie JAK2-STAT6 (122).

En 2015, des auteurs ont étudié le traitement de kératinocytes péri-lésionnels issus de patients atteints de vitiligo *in vitro* par de faibles doses de cytokines IL-10, IL-4, de facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) et du neuropeptide  $\beta$ -endorphine. Les productions intra et extra cellulaires d'espèces réactives de l'oxygène diminuaient significativement après incubation de ces kératinocytes avec l'IL-4 et le bFGF (123).

Ces approches *in vitro* et cliniques posent les fondations pour de nouvelles thérapies dans le vitiligo (124).

#### **IV. Contexte du projet**

L'opposition entre les voies Th1 et Th2 a été démontrée dans de nombreux travaux. Même si le vitiligo semble être dominé par la voie Th1 et l'atopie par la voie Th2, il serait de nos jours trop simpliste d'affirmer que ces deux pathologies sont mutuellement exclusives. En effet, de nombreuses découvertes tendent à complexifier ces mécanismes, avec la mise en évidence des voies Th17 et Treg (38). Les relations entre vitiligo et atopie semblent donc désormais bien plus complexes qu'une simple opposition Th1/Th2 (125).

Comme l'atopie est associée à des taux élevés d'IgE totale dans le sérum, nous avons émis l'hypothèse en évaluant un marqueur biologique comme les IgE totales que des taux élevés d'IgE pouvaient influencer les caractéristiques démographiques, cliniques et évolutives du vitiligo.

# ARTICLE

## **Phenotypic influence of atopic diathesis in vitiligo.**

Aurelie Marti, M.D.<sup>1</sup>, Alain Taieb, M.D.-Ph.D.<sup>1,2</sup>, Katia Boniface, Ph.D.<sup>2</sup>, Khaled Ezzedine, M.D.-Ph.D.<sup>3</sup>, Julien Seneschal, M.D.-Ph.D.<sup>1,2</sup>

1 Department of Dermatology, Bordeaux University Hospitals, Bordeaux, France

2 INSERM U 1035, University of Bordeaux

3 Department of Dermatology, APHP, Hôpital Henri Mondor, Université Paris-Est, Créteil, France

### Correspondence to:

Julien Seneschal M.D, Ph.D.:

Department of Dermatology, Hôpital Saint-André, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

Phone : +33(0)5 56 79 47 05

Fax : +33(0)5 56 79 49 75

e-mail : [julien.seneschal@chu-bordeaux.fr](mailto:julien.seneschal@chu-bordeaux.fr)

**Funding sources:** none

**Conflicts of interest:** none declared

**Reprint requests:** Julien Seneschal

**Manuscript word count:** 2,027 words

**Abstract word count:** 207

**Capsule summary word count:** 100

**References:** 36

**Figures:** 0

Supplementary figures: 0

**Tables:** 3

Supplementary tables: 0

## **Abstract**

*Background:* Although there is growing evidence that patients with vitiligo have a higher prevalence of atopic dermatitis, the link between immunoglobulin E (IgE) levels and vitiligo has not been investigated.

*Objective:* As atopy is often associated with elevated serum IgE levels, we sought to compare clinical and demographical factors between vitiligo patients with or without elevated IgE levels.

*Methods:* This is a monocentric observational retrospective study including consecutive adult vitiligo patients attending the vitiligo clinic of Bordeaux, France. Demographic characteristics and clinical features were recorded using the Vitiligo European Task Force (VETF) questionnaire. Total IgE levels, thyroid function and the presence of thyroid antibodies were measured routinely.

*Results:* A total of 256 patients were included. Forty-six (17.97%) had elevated total IgE and 210 (82.03%) had normal total IgE. Elevated IgE was positively associated with atopy and Koebner phenomenon type 1 (depigmentation on site of trauma). There was a negative association with autoimmune background (OR, 0.36 [0,15;0,86] ; p=.0222).

*Limitations:* This was a single center study with limited number of patients with high levels of IgE included.

*Conclusion:* The presence of high levels of total IgE in patients with vitiligo might be protective for the association of vitiligo with other chronic inflammatory or autoimmune disorders.

### **Capsule summary**

- **What is already known on this topic.**

Vitiligo is frequently associated with autoimmune diseases such as autoimmune thyroiditis and atopy.

Atopy is associated with elevated levels of serum IgE.

- **What this article adds to our knowledge.**

The presence of high IgE levels in patients with vitiligo is associated with Koebner Phenomenon type 1.

The presence of high IgE levels in patients with vitiligo is negatively associated with autoimmune background.

- **How this information impacts clinical practice and/or changes patient care.**

High levels of IgE might be protective for the development of other chronic autoimmune inflammatory disorders in vitiligo.

## **INTRODUCTION**

Vitiligo is one of the most common skin depigmenting disease with a prevalence of 0.5-1% in the general population worldwide, without preference for race or sex. Two major forms exist: segmental vitiligo (SV) and generalized/non segmental vitiligo (NSV), the latter being the most frequent form<sup>1</sup> and is currently named vitiligo by international consensus<sup>2</sup>.

Vitiligo results from a substantial loss of functional epidermal and/or hair follicle melanocytes.<sup>3,4</sup> Vitiligo can be considered as an autoimmune disease involving both innate and adaptive immune responses.<sup>5</sup> Recent genome wide associations studies have shown that 90% of vitiligo susceptibilities loci encode components of the immune system and some of them are shared with other autoimmune/inflammatory conditions. Indeed, it is now well accepted that vitiligo is associated with autoimmune thyroiditis.<sup>6</sup> Other studies highlighted positive association between vitiligo and alopecia areata, psoriasis, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis.<sup>7-9</sup> Moreover, a number of epidemiological studies reported the association of vitiligo with atopy, defined as a genetic tendency to develop allergic hypersensitivity reactions, such as allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis, with high production of immunoglobulin E (IgE). The largest study made in the US population found a higher prevalence of atopic diseases in vitiligo patients compared with previously established prevalence in the general adult population for atopic dermatitis, asthma, hay fever, or food allergy.<sup>10</sup> A Chinese study of 6516 patients with vitiligo found a higher prevalence of asthma in familial probands.<sup>11</sup> A Taiwanese study involving 14883 patients, showed that 7.98% of the patients with vitiligo reported atopic dermatitis association.<sup>12</sup>

Therefore, as atopy is often associated with elevated IgE levels, we sought to analyze the relationship between demographic characteristics, clinical features, and autoimmune backgrounds of vitiligo patients with or without high levels of serum total IgE.

## **PATIENTS AND METHODS**

We conducted a single center retrospective observational study, approved by the local ethics committee of the University of Bordeaux, France, between November 2015 and March 2017.

All adult patients aged 18 years or older attending the vitiligo clinic of the University Hospital Center Bordeaux, with a diagnosis of vitiligo, were considered for participation in the study.

The Vitiligo European Task Force (VETF) questionnaire was completed for each patient attending the clinic.<sup>3</sup> The VETF form provides a wide range of demographic and clinical informations, including sex, age, age at onset of the disease, phototype, activity of the vitiligo over the last 6 months (stable or progressive), site of involvement and distribution patterns, Koebner phenomenon, presence of pruritus or burning symptoms on sites of vitiligo lesions, halo naevi, family history of vitiligo, personal and/or family history of atopy, chronic autoimmune or autoinflammatory diseases (thyroid disease, rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, psoriasis, type 1 diabetes (T1D), alopecia areata, inflammatory bowel disease (IBD), pernicious anemia, systemic lupus erythematosus (SLE), multiple sclerosis (MS)), family history of premature hair graying (more than 50% of white hair before the age of 40 years), of halo nevi, with family trees if needed, emotional stress at onset and response to treatment if any. Familial history included first and second degree relatives.

The 'staging' and 'spreading' VETF items of vitiligo were assessed as recommended, following natural light and Wood's lamp examination. This evaluation individually assesses five body regions (head and neck, trunk, upper extremities, lower extremities, hands and feet) for: (i) extent of the disease (percentage affected body surface, scored 0–100%); (ii) stage of disease (staging: normal pigmentation, incomplete depigmentation, complete depigmentation, complete depigmentation plus partial leukotrichia, complete depigmentation plus complete leukotrichia, scored 0–4, respectively); and (iii) disease progression (spreading: regressive, stable, progressive, scored -1 to +1, respectively). The total score for the staging and spreading items ranges, respectively, from 0 to 16 for staging and from -5 to +5 for spreading. Koebner phenomenon was assessed as previously published by the VETF.<sup>16</sup> Type 1 Koebner: depigmentation after trauma during the previous year. Type 2A Koebner: depigmentation corresponding to areas of repeated pressure or friction (elbows and knees) or areas of chronic friction related to clothes/accessory, Type 2B Koebner: depigmentation clearly induced by trauma (linear, punctiform, crenate).

Patients also had blood tests for thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroid autoantibodies, namely, anti-thyroperoxidase (TPO) and anti-thyroglobulin (TgO). A positive “thyroid status” was considered if there was a personal history of thyroid disease and/or elevated TPO or TgO thyroid autoantibodies.

For each patient, serum levels of total IgE was obtained. Then two groups of patients were obtained: normal or elevated IgE, according to the levels of total IgE above the normal value of the laboratories.

### **Statistical analyses**

Descriptive characteristics were first assessed according to the levels of total serum IgE (elevated versus normal). Basic summary statistics, such as proportions, means, and standard deviations, were used to characterize population attributes. To identify factors associated with elevated total IgE levels, comparisons between groups were conducted by univariate and multivariate unconditional logistic regression. All potential predictors of elevated total IgE were first assessed individually, and odds ratio (OR), corresponding to 95% CIs, and P values were computed. The OR significance was determined by the  $\chi^2$  Wald test, and predictors with  $P < .20$  were subsequently assessed using multivariate analysis with a forward stepwise selection procedure. Possible interactions and multicollinearity were examined; when 2 or more potential factors risk were highly correlated, the predictor that was known as being more clinically important was selected for entry. Finally, the goodness of fit of the final model was assessed by using the logistic regression diagnostics procedure. We considered  $P < .05$  to be statistically significant. The Hosmer-Lemeshow test was performed to test the adequation of the model. Statistical analyses were performed using a commercially available software program (SAS, version 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina).

## **RESULTS**

### **Patient demographics and clinical characteristics**

Patient characteristics are given in **Table I**. A total of 256 patients were included in the study: 149 females and 107 males. Forty-six (17.97%) had elevated total IgE (mean, 654.43 kUI/l ; range: 108-10668) and 66 patients (25.78%) declared at least one past or current atopic symptom. General characteristics (age, sex, ethnic group, phototype) were similar between the two groups. The mean ( $\pm$ SD) age of patients at inclusion was 46.35 ( $\pm$ 14.22) years (age range, 18-90 years), whereas the mean age at onset of vitiligo was 32.78 ( $\pm$ 16.52) years (age range, 1-85 years). Moreover, there were more patients with elevated total IgE with a prepubertal ( $\leq$  12 years old) onset of disease (19.57% versus 8.57%,  $p=.0358$ ).

### **Univariate analysis**

Results of univariate regression in patient group with elevated total IgE vs patient group with normal total IgE are given in **Table II**. There was no statistical difference for items such as sex, pruritus before hypopigmentation, vitiligo activity, vitiligo subtype, vitiligo spreading, vitiligo staging, total affected area, personal autoimmunity or familial history of autoimmune diseases. In contrast, elevated total IgE was significantly associated with a younger age at vitiligo onset ( $p=.0325$ ) and a more frequent Koebner phenomenon (all types) ( $p=.0435$ ). Leukotrichia and negative thyroid status were significantly more frequent in patients with elevated total IgE (  $p=.0293$  and  $p=.0451$ , respectively). As suspected, elevated total IgE levels were significantly associated with atopic symptoms ( $p<.001$ ).

### **Multivariate analyses**

Multivariate logistic regression analyses for patient characteristics associated with elevated IgE (Yes/No) are shown in **Table III**. Personal history of atopy, familial history of autoimmune disease and Koebner phenomenon type 1 were identified as independent factors. More precisely, personal history of atopy and Koebner phenomenon type 1 were positively associated with elevated total IgE, whereas this association was negative for personal history of autoimmune diseases. Thyroid status were not identified as a factor associated with elevated total IgE levels.

## **DISCUSSION**

As it is now well accepted that vitiligo is associated with atopic symptoms characterized by high serum levels of total IgE, we decided to perform this analysis by comparing the demographic and clinical features of vitiligo patients according to the presence or not of elevated levels of this biological marker. As suspected, the presence of high serum IgE levels was associated with personal or familial history of atopy in vitiligo patients. However, the multivariate analysis clearly demonstrated a significant negative association between high levels of IgE and other autoimmune background (namely, thyroid disease, RA, ankylosing spondylitis, psoriasis, T1D, alopecia areata, IBD, pernicious anemia, SLE, MS).

Compared to vitiligo patients displaying normal total IgE serum levels, patients with elevated IgE levels are less associated with other autoimmune background. This negative association was also significant when considering positive thyroid status in univariate analysis only, but was not significant anymore in multivariate analysis. Altogether, these data suggest that the presence of IgE could be protective for the development of other chronic inflammatory conditions. Indeed, epidemiologic studies have established that auto-immune diseases have a higher prevalence in Western societies than in developing countries in which a high prevalence of parasitic infections such as helminth infections is found.<sup>17,18</sup> Interestingly, in areas of the world where helminth infections are endemic, rates of autoimmune diseases such as RA, T1D and SLE remain low. In addition, chronic helminth infections are associated with high levels of IgE and a T helper 2 (Th2) skewed immune response, leading to the increase production of IL-4 and the anti-inflammatory cytokine IL-10, that could reduce the immune response involved in IBD, MS and RA pathogenesis.<sup>19,20</sup>

Moreover, IgE have been found to dampen the production of type I interferons<sup>21</sup>, involved in the pathogenesis of multiple chronic inflammatory conditions, such as T1D, RA, SLE, and vitiligo. These findings are also in accordance with results found by previous studies demonstrating a lower prevalence of atopy in T1D,<sup>22-28</sup> MS<sup>29-31</sup>, and RA.<sup>32-36</sup>

Another finding of our study is the positive correlation between elevated total IgE serum levels and Koebner phenomenon type 1, defined as the occurrence of a recent depigmentation on site of trauma.<sup>16</sup> Indeed, as vitiligo patients with elevated total IgE levels are associated

with atopy, it could be suggested that the proinflammatory Th2 immune response characterizing atopy may predispose toward melanocyte loss. Moreover, while non-significant, patients with high IgE levels experienced more pruritic symptoms during onset of vitiligo lesions. Scratching may influence the Koebner phenomenon type 1, which is important in the initiation of vitiligo disease.

However, we could not find a significant relation between high levels of total IgE and vitiligo clinical features or disease evolution. Indeed, while BSA involvement tended to be more elevated in patients with high IgE levels, the relation was not statistically significant. Moreover, there was no association between vitiligo progression and IgE levels. These findings are not in accordance with previously published studies analyzing the clinical characteristics of vitiligo patients with atopy. Indeed, in 1991, Perfetti et al. suggested that patients with atopy showed a more rapid progression of vitiligo with an earlier disease onset.<sup>13</sup> More recently, a US study that included 2645 patients, found that 48.2% of vitiligo patients reported an history of at least one atopic symptom. Atopic disease was associated with vitiligo involving a body surface area (BSA) of at least 76% together with itching or burning skin, but did not correlate with duration of the disease.<sup>10</sup> However, this study was performed using online questionnaire without clinical confirmation of atopy, in contrast with our study. Finally two studies demonstrated that atopy was significantly associated with prepubertal onset (or childhood onset) of vitiligo.<sup>14,15</sup>

Our study has a few limitations. Indeed, we found a limited number of patients with positive IgE which may be responsible for a lack of power. However, to the best of our knowledge, this is the first study addressing the relation between elevated IgE levels and clinical characteristics of vitiligo patients. Larger samples would certainly be necessary to reveal such a difference.

In summary, according to these results, elevated total IgE would be protective against autoimmunity in patients with vitiligo. Additional studies would be necessary to prove such a protection in larger samples of patients. Association between elevated total IgE and Koebner phenomenon type 1 suggests an important role of scratching, related to atopic symptoms.

## **ABBREVIATIONS**

BSA Body Surface Area

CI Confidence Interval

IBD Inflammatory Bowel Disease

IgE Immunoglobulin E

MS Multiple Sclerosis

NSV Non Segmental Vitiligo

OR Odds Ratio

RA Rheumatoid Arthritis

SLE Systemic Lupus Erythematosus

SV Segmental Vitiligo

T1D Type 1 Diabetes

TgO Thyroglobulin

Th2 T helper 2

TPO Thyro Peroxydase

VETF Vitiligo European Task Force

## REFERENCES

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet Lond Engl*. 2015;386(9988):74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7.
2. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25(3):E1-13. doi:10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
3. Taïeb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res*. 2007;20(1):27-35. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00355.x.
4. Dell'anna ML, Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2006;19(5):406-411. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00333.x.
5. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. July 2017. doi:10.1007/s12016-017-8622-7.
6. Gey A, Diallo A, Seneschal J, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):756-761. doi:10.1111/bjd.12166.
7. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-214.
8. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):295-302. doi:10.1016/j.jaad.2015.08.063.
9. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatol Basel Switz*. 2013;227(4):311-315. doi:10.1159/000354607.
10. Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo and atopic disorders: a pilot study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(8):983-986. doi:10.1001/jamadermatol.2013.4228.
11. Zhang Z, Xu S-X, Zhang F-Y, et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*. 2009;301(2):167-173. doi:10.1007/s00403-008-0900-z.
12. Chen YT, Chen YJ, Hwang CY, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(7):1362-1369. doi:10.1111/jdv.12870.
13. Perfetti L, Cespa M, Nume A, Orecchia G. Prevalence of atopy in vitiligo. A preliminary report. *Dermatologica*. 1991;182(4):218-220.
14. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):954-958. doi:10.1016/j.jaad.2011.07.010.

15. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, et al. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012;167(3):490-495. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11002.x.
16. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, et al. Koebner's phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2011;24(3):564-573. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00838.x.
17. Panda AK, Ravindran B, Das BK. Rheumatoid arthritis patients are free of filarial infection in an area where filariasis is endemic: comment on the article by Pineda et al. *Arthritis Rheum*. 2013;65(5):1402-1403. doi:10.1002/art.37883.
18. Kondrashova A, Seiskari T, Ilonen J, Knip M, Hyöty H. The "Hygiene hypothesis" and the sharp gradient in the incidence of autoimmune and allergic diseases between Russian Karelia and Finland. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2013;121(6):478-493. doi:10.1111/apm.12023.
19. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(11):1150-1162. doi:10.1016/S1473-3099(14)70771-6.
20. Weinstock JV, Elliott DE. Helminth infections decrease host susceptibility to immune-mediated diseases. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014;193(7):3239-3247. doi:10.4049/jimmunol.1400927.
21. Khoryati L, Augusto J-F, Shipley E, et al. IgE Inhibits Toll-like Receptor 7- and Toll-like Receptor 9-Mediated Expression of Interferon- $\alpha$  by Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016;68(9):2221-2231. doi:10.1002/art.39679.
22. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr*. 2000;137(4):470-474.
23. Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-Pedersen K. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2001;357(9270):1749-1752. doi:10.1016/S0140-6736(00)04896-0.
24. Douek IF, Leech NJ, Bingley PJ, Gale EA, M. Eczema and Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2002;19(2):174-175.
25. Mattila PS, Tarkkanen J, Saxen H, Pitkaniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):865-868.
26. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2002;32(2):254-255.
27. Tzeng ST, Hsu SG, Fu LS, Chi CS. Prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2007;40(1):74-78.
28. Caffarelli C, Cavagni G, Pierdomenico R, Chiari G, Spattini A, Vanelli M. Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134(4):288-294. doi:10.1159/000079166.

29. Oro AS, Guarino TJ, Driver R, Steinman L, Umetsu DT. Regulation of disease susceptibility: decreased prevalence of IgE-mediated allergic disease in patients with multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97(6):1402-1408.
30. Neukirch F, Lyon-Caen O, Clanet M, Bousquet J, Feingold J, Druet P. Asthma, nasal allergies, and multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):270-271.
31. Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2002;95(11):753-756.
32. Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, Renoux M, Menkès CJ. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 1998;351(9101):497.
33. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, Menkès CJ. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000;39(9):1020-1026.
34. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis*. 1998;57(5):275-280.
35. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):934-939.
36. Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, et al. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(11):968-974.

## **LEGENDS**

Table I. Repartition of Individual Features of 256 Vitiligo Patients depending on their total serum IgE levels (Elevated versus normal IgE)

Table II. Univariate Logistic Regression for IgE elevation in a Population of Vitiligo

Table III. Multivariate Logistic Regression for factors associated with IgE elevation in a Population of Vitiligo patients (n =200)

Feature	Normal IgE (n=210)	Elevated IgE (n=46)	Total (N=256) <sup>a</sup>
Sex, No. (%)			
Female	124 (59.05)	25 (54.35)	149 (58.2)
Male	86 (40.95)	21 (45.65)	107 (41.8)
Age at vitiligo onset, y			
Mean (±SD)	33.31 (±16.40)	30.35 (±17.04)	32.78 (±16.52)
Range	2-85	1-70	1-85
Skin phototype, No. (%)			
II-III	177 (84.29)	35 (76.09)	212 (82.81)
IV-V-VI	32 (15.24)	11 (23.91)	43 (16.80)
Vitiligo subtype, No. (%)			
Acrofacial	84 (40.00)	18 (39.13)	102 (39.84)
Generalized	87 (41.43)	20 (43.48)	107 (41.8)
Universal	7 (3.33)	2 (4.35)	9 (3.52)
Mixed	22 (10.48)	4 (8.70)	26 (10.16)
Segmental	7 (3.33)	2 (4.34)	9 (3.51)
Focal	3 (1.43)	0	3 (1.17)
Disease activity in the past 6 months			
Progressive	135 (64.29)	30 (65.22)	165 (64.45)
Stable	56 (26.67)	11 (23.91)	67 (26.17)
Regressive	10 (4.76)	4 (8.70)	14 (5.47)
Pruritus before hypopigmentation, No. (%)			
Yes	46 (21.90)	15 (32.61)	61 (23.83)
Personal history of atopy, No. (%)			
At least 1 atopic symptom (n=210)	38 (18.10)	28 (60.87)	66 (25.78)
Atopic dermatitis	17/38 (44.74)	9/28 (32.14)	26/66 (39.39)
Asthma	13/38 (34.21)	12/28 (42.86)	41/66 (62.12)
Allergic rhinitis	15/38 (39.74)	18/28 (64.29)	33/66 (50.00)
Total IgE level (kUI/l)			
Mean	32.32	654.43	152.21
Range	<1 - 110	108 - 10668	<1 - 10668
Personal history of autoimmune or autoinflammatory disease, No. (%)			
At least 1 personal autoimmune or autoinflammatory disease except thyroid disease	28 (13.33)	3 (6.52)	61 (23.83)
Rheumatoid arthritis	5 (2.38)	0	5 (1.95)
Psoriasis	13 (6.19)	3 (6.52)	16 (6.25)
Type 1 diabetes	1 (0.48)	0	1 (0.39)
Alopecia areata	5 (2.38)	1 (2.17)	6 (2.34)
Other autoimmune disease (SLE, MS, IBD,PA)	2 (0.95)	0	2 (0.78)
Thyroid disease	47 (22.38)	7 (15.22)	54 (21.09)
TSH levels (μUI/ml), mean (±SD)	2.05 (±2.54)	1.70 (±1.25)	1.98 (±2.34)
TSH levels, No. (%)			
Elevated	5 (2.38)	1 (2.17)	6 (2.34)
Normal	171 (81.43)	43 (93.48)	214 (83.59)

Low	5 (2.38)	1 (2.17)	6 (2.34)
Thyroid status*, No. (%)			
Positive	73 (34.76)	10 (21.74)	83 (32.42)
Negative	110 (52.38)	33 (71.74)	143 (55.86)
Personal history of halo nevus before onset of disease, No. (%)	26 (12.44)	4 (8.7)	30 (11.76)
Yes			
Familial history of vitiligo, No. (%)	54 (25.71)	10 (21.74)	64 (25.00)
Familial history of premature hair graying, No. (%)	33 (15.71)	7 (15.22)	40 (15.63)
Familial history of atopy, No. (%)	37 (17.62)	13 (28.26)	50 (19.53)
Familial history of autoimmune or autoinflammatory disease, No. (%)			
At least 1 familial autoimmune or autoinflammatory disease	88 (41.90)	14 (30.43)	102 (39.84)
Rheumatoid arthritis	7 (3.33)	1 (2.17)	8 (3.13)
Psoriasis	31 (14.76)	4 (8.7)	35 (13.67)
Type 1 diabetes	4 (1.90)	1 (2.17)	5 (1.95)
Alopecia areata	1 (0.48)	0	1 (0.39)
Other autoimmune disease (SLE, MS, IBD,PA)	8 (3.81)	0	8 (3.13)
Thyroid disease	56 (26.67)	9 (19.57)	65 (25.39)
Koebner phenomenon, No. (%)			
Any type	134 (63.81)	26 (56.52)	160 (62.75)
Koebner phenomenon type 1	49 (23.33)	18 (39.13)	67 (26.17)
Koebner phenomenon type 2a	67 (31.9)	11 (23.91)	78 (30.47)
Koebner phenomenon type 2b	27 (12.86)	15 (32.61)	32 (12.50)
Leukotrichia (Yes), No. (%)	9 (4.29)	6 (13.04)	15 (5.86)
BSA (%), mean ( $\pm$ SD)	11.94 ( $\pm$ 12.50)	13.33 ( $\pm$ 16.48)	12.20 ( $\pm$ 13.29)
Staging, mean ( $\pm$ SD)	5.10 ( $\pm$ 2.62)	5.07 ( $\pm$ 3.05)	5.10 ( $\pm$ 2.70)
Spreading, mean ( $\pm$ SD)	1.30 ( $\pm$ 1.98)	1.18 ( $\pm$ 2.39)	1.28 ( $\pm$ 2.06)

Abbreviation: SLE, systemic lupus erythematosus ; MS, multiple sclerosis ; PA, pernicious anemia ; IBD, inflammatory bowel disease ; BSA, body surface area.

\*positive thyroid status: thyroiditis and/or thyroid autoantibodies. Negative thyroid status: no thyroiditis or thyroid autoantibodies.

<sup>a</sup> Due to possible missing data, the sum of each variable did not always match the total number of patients in the column totals (N = 256).

**Table I. Repartition of Individual Features of 256 Vitiligo Patients depending on their total serum IgE levels (Elevated versus normal IgE)**

Feature	Elevated IgE (Yes/No)		
	OR (95% CI)	Patients, No. <sup>a</sup>	P Value
Sex (M/F)	0.83 (0.43-1.57)	256	0.5587
Age	0.98 (0.96-1.01)	255	0.1744
Age at onset ( $\leq 12$ yo/ $\geq 12$ yo)	2.59 (1.08-6.22)	256	0.0325
Pruritus before hypopigmentation	1.73 (0.86-3.47)	256	0.1256
Personal autoimmunity	0.62 (0.26-1.48)	256	0.2099
Atopy	7.04 (3.54-14.00)	256	<0.001
Koebner phenomenon	0.32 (0.11-0.97)	176	0.0435
BSA	1.01 (0.98-1.03)	245	0.5268
Staging	1.00 (0.88-1.12)	242	0.9418
Spreading	0.97 (0.83-1.14)	241	0.7199
Leukotrichia	3.35 (1.13-9.94)	256	0.0293
Thyroid status	0.46 (0.21-0.98)	226	0.0451
Familial history of autoimmune disease	0.59 (0.30-1.17)	253	0.1336
Vitiligo activity (stable/progressive)	1.13 (0.53-2.41)	246	0.5715
Vitiligo subtype (generalized-universal-mixed/acrofacial)	0.96 (0.49-1.86)	244	0.8946

Abbreviations: OR, Odd Ratio ; CI, confidence interval ; BSA, body surface area

<sup>a</sup> Due to possible missing data, the sum of each variable did not always reach the total number of patients reported in this column (N = 256)

**Table II. Univariate Logistic Regression for IgE elevation in a Population of Vitiligo**

Feature	Elevated IgE (Yes/No)	
	OR (95% CI)	P Value
Personal history of atopy (no/yes)	6.53 (2.97-14.4)	<0.0001
Familial history of autoimmune diseases (no/yes)	0.35 (0.15-0.81)	0.0222
Koebner phenomenon type 1 (no/yes)	2.15 (1.07-4.76)	0.0405
Thyroid status (negative/positive)	0.48 (0.19-1.19)	0.1147

Abbreviation: OR, odds ratio ; CI, confidence interval.

**Table III. Multivariate Logistic Regression for factors associated with IgE elevation in a Population of Vitiligo patients (n =200)**

# DISCUSSION

Notre étude met en évidence une association négative entre IgE totales élevées et antécédents familiaux de MAI. Au contraire, le phénomène de Koebner de type 1 et les antécédents personnels d'atopie sont associés positivement aux taux d'IgE totales élevés.

## **I. Infections parasitaires et maladies auto-immunes**

En analyse multivariée, il existe en effet une association négative significative entre les antécédents familiaux de MAI et les taux élevés d'IgE totales. Il existe également, en analyse univariée, une association négative significative entre statut thyroïdien positif et IgE élevées. Ces deux résultats seraient en faveur d'une protection des IgE vis-à-vis des pathologies auto-immunes. Cela est en accord avec de nombreuses études démontrant un effet protecteur des infections parasitaires, en particulier des helminthiases, par rapport aux MAI telles que DT1, PR, MICI, SEP (126,127). Il a été prouvé que plusieurs helminthes sécrètent des molécules capables d'induire la tolérance du système immunitaire (128–130). Etant donné que les IgE élevées et les mécanismes immunitaires de types Th2 sont communs aux infections parasitaires et à l'atopie, des mécanismes protecteurs communs vis-à-vis des MAI pourraient exister. En effet, il a récemment été découvert que les IgE non-autoréactives ont un rôle protecteur dans le LES en inhibant la production d'IFN- $\alpha$  par les cellules dendritiques plasmocytoïdes (131).

## **II. Atopie et maladies auto-immunes**

Ces découvertes d'un effet protecteur des IgE sur les maladies auto-immunes seraient en accord avec la moindre prévalence des maladies atopiques, constatées dans plusieurs études portant sur le DT1 (132–138), la SEP (139–141) ou la PR (142–146).

Outre l'aspect potentiellement protecteur des IgE, les mécanismes de l'immunité acquise peuvent être impliqués dans cette opposition entre atopie et auto-immunité.

En effet, l'atopie est comme nous l'avons vu, une pathologie gouvernée par les mécanismes de type Th2, avec pour principales cytokines l'IL-4 et l'IL-13. Les MAI sont quant à elles sous la dépendance de mécanismes Th1. L'inhibition réciproque des voies Th1 et Th2 laisse supposer que les MAI Th1 et l'atopie surviennent dans des populations mutuellement exclusives (147,148).

On peut également se demander, en inversant la question, si ce ne seraient pas les MAI qui protégeraient de l'atopie. Selon certains auteurs, l'inflammation de type Th1 empêcherait le développement de l'atopie et inversement, l'atopie réduirait la sévérité des MAI sans pour autant empêcher leur apparition. Ces mêmes auteurs insistent sur le fait que dans la plupart des études, l'identification des sujets atopiques est difficile et rarement parfaite, ce qui limite l'interprétation des résultats (149).

### **III. Phénomène de Koebner et atopie**

Une association positive entre phénomène de Koebner de type 1 et IgE élevées a également été mise en évidence. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les patients atopiques, ayant ou non des symptômes de dermatite atopique, auraient tendance à développer un prurit. Ce prurit serait à l'origine d'un grattage qui favoriserait les phénomènes de Koebner. Il est intéressant de noter que l'item « prurit avant lésions » était plus souvent présent chez les patients aux IgE élevées par rapport aux patients ayant des IgE normales (32,61% contre 21,90% respectivement), mais de manière non significative. De manière intuitive, on comprend qu'un terrain atopique puisse être responsable d'un prurit, entraînant par là même un risque accru de koebnerisation.

En revanche, une étude récente ayant réalisée une analyse multivariée à la recherche de facteurs associés au phénomène de Koebner dans le vitiligo n'a pas retenu l'atopie comme étant l'un de ces facteurs (150). Cette association entre atopie et phénomène de Koebner suggère que la prise en charge correcte de la dermatite atopique en particulier lorsque celle-ci est prurigineuse, est essentielle, chez les patients atteints de vitiligo.

#### **IV. Limites de l'étude**

A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant la relation entre les critères démographiques et cliniques des patients atteints de vitiligo en fonction de leurs taux d'IgE totales dans une population d'adulte de taille importante. Les antécédents personnels et familiaux ont été attentivement recueillis, en suivant le questionnaire VETF lors des consultations. Il n'y avait aucun sujet apparenté dans la population étudiée.

Cependant, la population ayant des IgE élevées est de relativement petite taille, ce qui ne nous a pas permis de mettre en évidence de différence significative en termes d'antécédents personnels de MAI entre les deux groupes. De plus larges populations auraient sans doute permis de montrer une telle différence.

Les patients présentant des IgE élevés ont pour la majorité des antécédents d'atopie évalués de façon précise cliniquement. Cependant d'autres causes d'élévation des IgE peuvent être évoquées : le tabagisme (non recueilli dans le questionnaire) et les parasitoses (qui sont finalement rares dans les populations occidentales).

## V. Perspectives

Il serait intéressant de pouvoir confirmer ces résultats par une étude prospective multicentrique avec un nombre plus important de patients chez qui les critères démographiques, cliniques, les manifestations atopiques et le dosage des IgE seraient systématiquement recueillis.

Par ailleurs compte tenu de nos résultats et des hypothèses physiopathologiques discutées, il serait intéressant chez les patients présentant des taux d'IgE élevés, de façon comparative aux patients avec des taux d'IgE bas, d'évaluer les profils phénotypique et fonctionnel des lymphocytes T circulants et cutanés et les niveaux de cytokines Th2 versus Th1. En fonction des résultats obtenus, des études *in vitro* pourraient être menées afin d'évaluer le rôle des cytokines identifiées sur la perte des mélanocytes.

# CONCLUSION

En conclusion, selon nos résultats, les IgE totales élevées auraient un rôle protecteur contre l'auto-immunité. Cela est en accord avec les découvertes concernant le rôle de prévention des maladies auto-immunes associées aux infections parasitaires. Le phénomène de Koebner de type 1 associé aux IgE élevées laisse supposer un rôle important du grattage en lien avec le terrain atopique. Des études de plus grands effectifs, prospectives, seraient nécessaires pour confirmer ces résultats et aller au-delà.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012 May;25(3):E1-13.
2. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Nov;35(5 Pt 1):671-4.
3. Taïeb A, Picardo M, VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res.* 2007 Feb;20(1):27-35.
4. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res.* 2003 Jun;16(3):208-14.
5. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: A cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Feb;74(2):295-302.
6. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatol Basel Switz.* 2013;227(4):311-5.
7. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet.* 1994 Nov;55(5):981-90.
8. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med.* 2010 May 6;362(18):1686-97.
9. Birlea SA, Jin Y, Bennett DC, Herbstman DM, Wallace MR, McCormack WT, et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J Invest Dermatol.* 2011 Feb;131(2):371-81.
10. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med.* 2007 Mar 22;356(12):1216-25.
11. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ, et al. Genome-wide analysis identifies a quantitative trait locus in the MHC class II region associated with generalized vitiligo age of onset. *J Invest Dermatol.* 2011 Jun;131(6):1308-12.
12. Spritz RA. The genetics of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2011 Nov 17;131(E1):E18-20.
13. Li K, Shi Q, Yang L, Li X, Liu L, Wang L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012 Oct;167(4):815-21.

14. Heine G, Hoefler N, Franke A, Nöthling U, Schumann RR, Hamann L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with severe atopic dermatitis in adults. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):855–8.
15. Birlea SA, Jin Y, Bennett DC, Herbstman DM, Wallace MR, McCormack WT, et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J Invest Dermatol*. 2011 Feb;131(2):371–81.
16. Taïeb A. NALP1 and the inflammasomes: challenging our perception of vitiligo and vitiligo-related autoimmune disorders. *Pigment Cell Res*. 2007 Aug;20(4):260–2.
17. Marie J, Kovacs D, Pain C, Jouary T, Cota C, Vergier B, et al. Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170(4):816–23.
18. Jacquemin C, Rambert J, Guillet S, Thiolat D, Boukhedouni N, Doutre M-S, et al. HSP70 potentiates interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2017 Apr 5;
19. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 May;27(3):398–407.
20. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert J-M. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2003 Apr;16(2):90–100.
21. Farrokhi S, Hojjat-Farsangi M, Noohpishah MK, Tahmasbi R, Rezaei N. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2005 Nov;19(6):706–11.
22. Kemp, Waterman, Gawkrödger, Watson, Weetman. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol*. 1998 Nov 1;139(5):798–805.
23. Okamoto T, Fujii S, Huang SKS, Hoon DSB, Irie RF, Nizze AJ, et al. Anti-Tyrosinase-Related Protein-2 Immune Response in Vitiligo Patients and Melanoma Patients Receiving Active-Specific Immunotherapy. *J Invest Dermatol*. 1998 Dec;111(6):1034–9.
24. Kroon MW, Kemp EH, Wind BS, Krebbers G, Bos JD, Gawkrödger DJ, et al. Melanocyte antigen-specific antibodies cannot be used as markers for recent disease activity in patients with vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2013 Sep;27(9):1172–5.
25. Harning R, Cui J, Bystryjn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991 Dec;97(6):1078–80.

26. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Nov;15(5 Pt 1):978–81.
27. Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, Watson PF, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp Dermatol*. 2011 Jan;20(1):35–40.
28. van den Wijngaard R, Wankowicz-Kalinska A, Le Poole C, Tigges B, Westerhof W, Das P. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2000 Aug;80(8):1299–309.
29. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*. 1996 Apr;148(4):1219–28.
30. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellelijn TAM, van der Veen JPW, Bos JD, Melief CJM, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2220–32.
31. Wańkowicz-Kalińska A, van den Wijngaard RMJGJ, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. 2003 May;83(5):683–95.
32. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res*. 2002 Apr;15(2):87–92.
33. Grimes PE, Morris R, Avaniiss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Jul;51(1):52–61.
34. Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci*. 1999 Sep;21(1):59–62.
35. Honda Y, Okubo Y, Koga M. Relationship between levels of soluble interleukin-2 receptors and the types and activity of vitiligo. *J Dermatol*. 1997 Sep;24(9):561–3.
36. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):256–60.

37. Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor-alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol.* 1991 Feb;96(2):180–5.
38. Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, Ucmak D, Farahnik B, Abrouk M, et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev.* 2016 Apr;15(4):397–404.
39. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Rev.* 2011 Oct;10(12):762–5.
40. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P. The role of the Th1 chemokine CXCL10 in vitiligo. *Ann Transl Med.* 2015 May;3(Suppl 1):S16.
41. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su M-W, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 12;6(223):223ra23.
42. Picardo M, Taieb, Alain A. Vitiligo [Internet]. Springer. Vol. 1. [cited 2017 May 24]. 483 p. Available from: <http://www.springer.com/cn/book/9783540693604>
43. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev.* 2015 Apr;14(4):332–40.
44. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Gaze DC, Tobin DJ, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1999 Sep;4(1):91–6.
45. Spencer JD, Gibbons NCJ, Rokos H, Peters EMJ, Wood JM, Schallreuter KU. Oxidative stress via hydrogen peroxide affects proopiomelanocortin peptides directly in the epidermis of patients with vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2007 Feb;127(2):411–20.
46. Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2004 Jun;17(3):208–14.
47. Westerhof W, d'Ischia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment Cell Res.* 2007 Oct;20(5):345–59.
48. 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.* 2010 Jan;130(1):211–20.
49. Lerner AB. Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1959 Feb;32(2, Part 2):285–310.
50. Orecchia GE. Neural Pathogenesis. In: MD S-KH, MD JJN, Lerner AB, editors. *Vitiligo* [Internet]. Blackwell Science Ltd; 2000 [cited 2017 May 25].

p. 142–50. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470760116.ch18/summary>

51. Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1992 Mar;5(2):65–9.
52. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Orecchia G. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2000 Feb;13(1):28–32.
53. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, Preda S, Orecchia G. Catecholamines increase in the urine of non-segmental vitiligo especially during its active phase. *Pigment Cell Res.* 2003 Apr;16(2):111–6.
54. Gauthier Y, Cario Andre M, Taïeb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* 2003 Aug;16(4):322–32.
55. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taïeb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol.* 2003 Jan;148(1):95–101.
56. Cario-André M, Pain C, Gauthier Y, Taïeb A. The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. *Pigment Cell Res.* 2007 Oct;20(5):385–93.
57. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L, et al. Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2015 Jul;135(7):1810–9.
58. Miller RA. The Koebner phenomenon. *Int J Dermatol.* 1982 May;21(4):192–7.
59. Bleehen SS, Hall-Smith P. Brassiere depigmentation: light and electron microscope studies. *Br J Dermatol.* 1970 Jul;83(1):157–60.
60. 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 Jun;24(3):564–73.
61. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Kemp EH, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol.* 2008 Feb;17(2):139-140; discussion 141-160.
62. Diallo A, Boniface K, Jouary T, Seneschal J, Morice-Picard F, Prey S, et al. Development and validation of the K-VSCOR for scoring Koebner's phenomenon in vitiligo/non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 May;26(3):402–7.
63. Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol.* 2012 Nov;132(11):2601–9.

64. Passeron T, Ortonne J-P. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*. 2012 Nov;132(11):2502–4.
65. Krüger C, Schallreuter KU. Stigmatisation, Avoidance Behaviour and Difficulties in Coping are Common Among Adult Patients with Vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015 May;95(5):553–8.
66. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 24;(2):CD003263.
67. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell’anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):5–19.
68. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Nov;47(5):789–91.
69. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2007 May;21(5):638–42.
70. Xiao B-H, Wu Y, Sun Y, Chen H-D, Gao X-H. Treatment of vitiligo with NB-UVB: A systematic review. *J Dermatol Treat*. 2015;26(4):340–6.
71. Gokhale BB. Cyclophosphamide and vitiligo. *Int J Dermatol*. 1979 Feb;18(1):92.
72. Gupta AK, Ellis CN, Nickoloff BJ, Goldfarb MT, Ho VC, Rocher LL, et al. Oral cyclosporine in the treatment of inflammatory and noninflammatory dermatoses. A clinical and immunopathologic analysis. *Arch Dermatol*. 1990 Mar;126(3):339–50.
73. Alghamdi KM, Khurram H, Taieb A, Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF- $\alpha$  Agents. *J Drugs Dermatol JDD*. 2012 Apr;11(4):534–9.
74. Rigopoulos D, Gregoriou S, Larios G, Moustou E, Belayeva-Karatza E, Kalogeromitros D. Etanercept in the treatment of vitiligo. *Dermatol Basel Switz*. 2007;215(1):84–5.
75. Jung JM, Lee YJ, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, et al. Development of Vitiligo during Treatment with Adalimumab: A Plausible or Paradoxical Response? *Ann Dermatol*. 2015 Oct;27(5):620–1.
76. Mattox AR, Chappell JA, Hurley MY. New-onset vitiligo during long-term, stable infliximab treatment of pityriasis rubra pilaris. *J Drugs Dermatol JDD*. 2013 Feb;12(2):217–9.
77. Czajkowski R, Placek W, Drewa T, Kowaliszyn B, Sir J, Weiss W. Autologous cultured melanocytes in vitiligo treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2007 Sep;33(9):1027-1036; discussion 1035-1036.

78. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- $\gamma$ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med.* 2015 Dec;3(21):343.
79. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 2015 Oct;151(10):1110–2.
80. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol.* 2016 Feb;74(2):370–1.
81. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jun;76(6):1054–1060.e1.
82. Coca AF, Cooke RA. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. *J Immunol.* 1923 May 1;8(3):163–82.
83. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):832–6.
84. Magnan A, Vervloet D. [Natural history of atopy]. *Rev Mal Respir.* 2000 Feb;17(1 Pt 2):235–44.
85. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy. *Allergy.* 1992 Oct;47(5):450–5.
86. Hamilton RG, Adkinson NF. 23. Clinical laboratory assessment of IgE-dependent hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2 Suppl):S687-701.
87. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1994 Aug;94(2):870–6.
88. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med.* 1992 Jan 30;326(5):298–304.
89. Nakamura Y, Ghaffar O, Olivenstein R, Taha RA, Soussi-Gounni A, Zhang DH, et al. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Feb;103(2 Pt 1):215–22.
90. Erpenbeck VJ, Hagenberg A, Krentel H, Discher M, Braun A, Hohlfeld JM, et al. Regulation of GATA-3, c-maf and T-bet mRNA expression in bronchoalveolar lavage cells and bronchial biopsies after segmental allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol.* 2006;139(4):306–16.
91. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in

- collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008 Apr;63 Suppl 86:8–160.
92. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):456–63.
  93. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 15;375(24):2335–48.
  94. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2017 10;389(10086):2287–303.
  95. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting  $\beta_2$  agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jul 2;388(10039):31–44.
  96. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2006 Apr;38(4):441–6.
  97. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):214–9.
  98. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A, Sherstnev A, O'Regan GM, et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):82–91.
  99. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F, Schulz F, Esparza-Gordillo J, Kerscher T, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):866–71.
  100. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):650–4.
  101. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, Ivanov AI, Georas SN, Cheadle C, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):773–786.e1-7.

102. Heijink IH, Nawijn MC, Hackett T-L. Airway epithelial barrier function regulates the pathogenesis of allergic asthma. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2014;44(5):620–30.
103. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):509–20.
104. Xiao C, Puddicombe SM, Field S, Haywood J, Broughton-Head V, Puxeddu I, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep;128(3):549-556.e1-12.
105. Steelant B, Farré R, Wawrzyniak P, Belmans J, Dekimpe E, Vanheel H, et al. Impaired barrier function in patients with house dust mite-induced allergic rhinitis is accompanied by decreased occludin and zonula occludens-1 expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1043-1053.e1-5.
106. Tu Y-L, Chang S-W, Tsai H-J, Chen L-C, Lee W-I, Hua M-C, et al. Total serum IgE in a population-based study of Asian children in Taiwan: reference value and significance in the diagnosis of allergy. *PloS One*. 2013;8(11):e80996.
107. Chang M-L, Cui C, Liu Y-H, Pei L-C, Shao B. Analysis of total immunoglobulin E and specific immunoglobulin E of 3,721 patients with allergic disease. *Biomed Rep*. 2015 Jul;3(4):573–7.
108. Gergen PJ, Arbes SJ, Calatroni A, Mitchell HE, Zeldin DC. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Sep;124(3):447–53.
109. Potaczek DP, Nasta Ek M, Wojas-Pelc A, Undas A. The relationship between total serum IgE levels and atopic sensitization in subjects with or without atopic dermatitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*. 2014 Sep;63(3):485–6.
110. Paula Couto TAP de, Falsarella N, Mattos C de CB de, Mattos LC de. Total IgE plasma levels vary according to gender and age in Brazilian patients with allergic rhinitis. *Clin Sao Paulo Braz*. 2014 Nov;69(11):740–4.
111. Perfetti L, Cespa M, Nume A, Orecchia G. Prevalence of atopy in vitiligo. A preliminary report. *Dermatologica*. 1991;182(4):218–20.
112. Chatain C, Ring J, Schallreuter KU. Total serum immunoglobulins and atopic symptoms in patients with vitiligo. *Dermatol Basel Switz*. 1994;189(1):27–31.
113. Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo and atopic disorders: a pilot study. *JAMA Dermatol*. 2013 Aug;149(8):983–6.
114. Zhang Z, Xu S-X, Zhang F-Y, Yin X-Y, Yang S, Xiao F-L, et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*. 2009 Feb;301(2):167–73.

115. Ezzedine K, Diallo A, Léauté-Labrèze C, Seneschal J, Boniface K, Cario-André M, et al. Pre- vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):490–5.
116. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jun;66(6):954–8.
117. Ingordo V, Cazzaniga S, Raone B, Digiuseppe MD, Musumeci ML, Fai D, et al. Circulating autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatol Basel Switz*. 2014;228(3):240–9.
118. Imran M, Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Singh J, Rani R, et al. Interleukin-4 genetic variants correlate with its transcript and protein levels in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(2):314–23.
119. Adjers K, Karjalainen J, Pessi T, Eklund C, Hurme M. Epistatic effect of TLR4 and IL4 genes on the risk of asthma in females. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Nov;138(3):251–6.
120. de Guia RM, Ramos JDA. The -590C/TIL4 single-nucleotide polymorphism as a genetic factor of atopic allergy. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2010;1(1):67–73.
121. Narożna B, Hoffmann A, Sobkowiak P, Schoneich N, Bręborowicz A, Szczepankiewicz A. Polymorphisms in the interleukin 4, interleukin 4 receptor and interleukin 13 genes and allergic phenotype: A case control study. *Adv Med Sci*. 2016 Mar;61(1):40–5.
122. Choi H, Choi H, Han J, Jin SH, Park J-Y, Shin DW, et al. IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):528–36.
123. Barygina V, Becatti M, Lotti T, Moretti S, Taddei N, Fiorillo C. Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin. *J Dermatol Sci*. 2015 Aug;79(2):163–70.
124. Lotti T, Hercogova J, Fabrizi G. Advances in the treatment options for vitiligo: activated low-dose cytokines-based therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(16):2485–96.
125. Shah A. The pathologic and clinical intersection of atopic and autoimmune disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Dec;12(6):520–9.
126. Greenwood BM. Autoimmune disease and parasitic infections in Nigerians. *Lancet Lond Engl*. 1968 Aug 17;2(7564):380–2.
127. Bashi T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):98–104.

128. Ben-Ami Shor D, Harel M, Eliakim R, Shoenfeld Y. The hygiene theory harnessing helminths and their ova to treat autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Oct;45(2):211–6.
129. Weinstock JV, Elliott DE. Helminth infections decrease host susceptibility to immune-mediated diseases. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2014 Oct 1;193(7):3239–47.
130. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1150–62.
131. Khoryati L, Augusto J-F, Shipley E, Contin-Bordes C, Douchet I, Mitrovic S, et al. IgE Inhibits Toll-like Receptor 7- and Toll-like Receptor 9-Mediated Expression of Interferon- $\alpha$  by Plasmacytoid Dendritic Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2016 Sep;68(9):2221–31.
132. Decreased prevalence of atopic diseases in children with diabetes. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *J Pediatr*. 2000 Oct;137(4):470–4.
133. Olesen AB, Juul S, Birkebaek N, Thestrup-Pedersen K. Association between atopic dermatitis and insulin-dependent diabetes mellitus: a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2001 Jun 2;357(9270):1749–52.
134. Douek IF, Leech NJ, Bingley PJ, Gale EA. Eczema and Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2002 Feb;19(2):174–5.
135. Mattila PS, Tarkkanen J, Saxen H, Pitkäniemi J, Karvonen M, Tuomilehto J. Predisposition to atopic symptoms to inhaled antigens may protect from childhood type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):865–8.
136. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, Aarts F, Brunekreef B, Gerritsen J, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;32(2):254–5.
137. Tzeng ST, Hsu SG, Fu LS, Chi CS. Prevalence of atopy in children with type 1 diabetes mellitus in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2007 Feb;40(1):74–8.
138. Caffarelli C, Cavagni G, Pierdomenico R, Chiari G, Spattini A, Vanelli M. Coexistence of IgE-mediated allergy and type 1 diabetes in childhood. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Aug;134(4):288–94.
139. Oro AS, Guarino TJ, Driver R, Steinman L, Umetsu DT. Regulation of disease susceptibility: decreased prevalence of IgE-mediated allergic disease in patients with multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Jun;97(6):1402–8.
140. Neukirch F, Lyon-Caen O, Clanet M, Bousquet J, Feingold J, Druet P. Asthma, nasal allergies, and multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):270–1.

141. Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2002 Nov;95(11):753–6.
142. Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, Renoux M, Menkès CJ. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl*. 1998 Feb 14;351(9101):497.
143. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, Menkès CJ. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2000 Sep;39(9):1020–6.
144. Verhoef CM, van Roon JA, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 T cell balance. *Ann Rheum Dis*. 1998 May;57(5):275–80.
145. Reckner Olsson A, Skogh T, Wingren G. Comorbidity and lifestyle, reproductive factors, and environmental exposures associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):934–9.
146. Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, Sörensen H, Listing J, Zink A, et al. Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Nov;61(11):968–74.
147. Sornasse T, Larenas PV, Davis KA, de Vries JE, Yssel H. Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive human neonatal CD4+ T cells, analyzed at the single-cell level. *J Exp Med*. 1996 Aug 1;184(2):473–83.
148. Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization. *Immunol Today*. 2000 Oct;21(10):479–83.
149. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol*. 2008 Jul;153(1):19–30.
150. Khurram H, AlGhamdi KM, Bedaiwi KM, AlBalahi NM. Multivariate Analysis of Factors Associated with the Koebner Phenomenon in Vitiligo: An Observational Study of 381 Patients. *Ann Dermatol*. 2017 Jun;29(3):302–6.

# **ANNEXES**

## Annexe 1. Questionnaire VETF

VETF EVALUATION FORM, JANUARY 2013

**CENTER**

**INCLUSION NUMBER**

**FOLLOW-UP NUMBER**

### VITILIGO

Date of recording: _____		
Initial patient (S-N) _____	Date of birth _____	Sex: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Height: _____ cm	Weight: _____ Kg	
Age at onset: _____	Disease duration: _____	

#### TYPE OF VITILIGO (REVISED NOMENCLATURE 2012)

**Vitiligo/NSV**

- Acrofacial
- Generalized non acrofacial
- Universal
- Mucosal (more than one site)
- Mixed vitiligo

#### Undetermined vitiligo

- Focal
- Mucosal (only one site)

**Segmental vitiligo** (please draw segment on figure)

- Monosegmental**
- Bisegmental**
- Plurisegmental**

**Disease activity-(last six months)**  Progressive  Non progressive

**Previous episodes of repigmentation:**  No  
 Yes, *Spontaneous*  
 Yes, *Following treatment*  
 Yes, following *Sun exposure*

#### Koebner's phenomenon

**Depigmentation on scars:**  Yes  No

**Koebner phenomenon Type 2a**  Yes  No

<sup>1</sup> > 50% grey by 35 years (see picture)

1

<sup>2</sup> Father, mother, brother, sister, son or daughter with > 50% grey by 35 years (see picture)

VETF EVALUATION FORM, JANUARY 2013

(areas corresponding either to areas of repeated pressure or friction (e.g., elbows and knees) or areas of chronic friction related to cloths/accessory: e.g., waistband ('underwear print') hips (jeans), dorsal site of feet ('shoe-print'), wrist site of a watch, necklace or bra)

**Koebner phenomenon Type 2b**  Yes  No  
 (Presence at examination of linear, punctiform, or crenate depigmentation suggestive of previous injury (see figure))

**K-VSCOR = sum of the score of each item from below, Maximum = 56**

Disease duration > 3years	8 if yes
Forehead + scalp involvement	13 if yes
Eyelids involvement	8 if yes
Wrists involvement	6 if yes
Panty underwear (belt and genital areas) involvement	8 if yes
Knees involvement	6 if yes
Tibial crests involvement	7 if yes
<b>Total</b>	<b>56 if yes for items</b>

**Stress:** As onset factor:  Yes  No  
 As precipitating factor  Stress full event  Physical stress  
*If yes which kind of stress?:* \_\_\_\_\_

**Itch before lesions (on lesional area)**  Yes  No

**Vitiligo on genitals**  Yes  No

**Presence of thyroid autoantibodies:**  
 Yes Anti-Thyroperoxidase titers  
 Yes Anti-Thyroglobulin, titers  
 No  
 Unknown

**Personal History of premature hair greying<sup>1</sup>**  Yes  No

**Family history of premature hair greying<sup>2</sup>**  Yes  No  
 (if yes, inform family tree)

**Family history of vitiligo** (give precision on type of vitiligo/NSV vs segmental)  
 Yes  No Do not know

<sup>1</sup> > 50% grey by 35 years (see picture)

<sup>2</sup>

Father, mother, brother, sister, son or daughter with > 50% grey by 35 years (see picture)

VETF EVALUATION FORM, JANUARY 2013

Type of Treatment	Duration	Helpful*	
	(# Weeks)	Useful	Not Useful
Topical corticosteroids		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vit D analogues		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Systemic corticosteroids		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Systemic antioxidant		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Topical immunomodulators		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Phototherapies		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Photochemotherapies		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Global patient's judgement

Current Treatment : \_\_\_\_\_ Date of beginning: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> > 50% grey by 35 years (see picture)

3

<sup>2</sup> Father, mother, brother, sister, son or daughter with > 50% grey by 35 years (see picture)

VETF EVALUTION FORM, JANUARY 2013

**Global QoL assessment (short term)**

*“How does vitiligo currently (last week) affects your everyday life”.*

I=-----I  
Not at all very much

Other personal autoimmune/autoinflammatory diseases  Yes  No

If yes:

- Thyroid disease
- Thyroiditis (Hashimoto's or other)
- Basedow's disease
- Goïter
- Unknown (ex: hypothyroiditis)
- Atopic dermatitis,
- Allergic rhinitis or conjunctivitis,
- Asthma
- Psoriasis
- Rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic disorders
- Diabetes type 1
- Crohn's disease/ ulcerative colitis
- Alopecia areata
- Lupus erythematosus
- Multiple sclerosis
- Do not know

**Other chronic diseases and treatments (list)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Family history of autoimmune/autoinflammatory diseases**  Yes  No

If yes:

- Thyroid disease
- Thyroiditis (Hashimoto's or other)
- Basedow's disease
- Goïter
- Unknown (ex: hypothyroiditis)
- Atopic dermatitis,
- Allergic rhinitis or conjunctivitis,
- Asthma
- Psoriasis
- Rheumatoid arthritis and other autoimmune rheumatic disorders
- Diabetes type 1
- Crohn's disease/ ulcerative colitis
- Alopecia areata
- Lupus erythematosus
- Multiple sclerosis
- Do not know

<sup>1</sup> > 50% grey by 35 years (see picture)

4

<sup>2</sup> Father, mother, brother, sister, son or daughter with > 50% grey by 35 years (see picture)

Detail if family history if needed and draw family tree

**Phototype** Fitzpatrick's skin type  I  II  III  IV  V  VI

**Ethnic Origin:** \_\_\_\_\_

**Halo Nevus:**  None  One  2 to 5  More than 5 (how many?)

**Halo nevus before the onset of vitiligo?**

Yes  No  Unknown

**Localization of halo nevi:**

Trunk  Lower limbs  Upper limbs  Face and Neck

**Do you have any history of skin cancer?**

Yes before vitiligo  Yes after vitiligo  No  Do not know

**If you have a history of skin cancer, what type?**

Melanoma  SCC  BCC  other  Do not know

**If you have a history of skin cancer, did the cancer occur in a vitiligo lesion?**

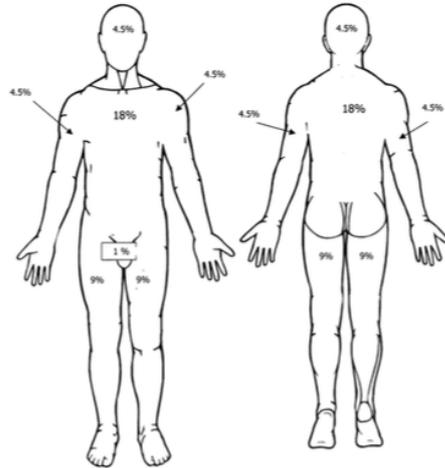
Yes  No  Unknown

<sup>1</sup> > 50% grey by 35 years (see picture)

5

<sup>2</sup> Father, mother, brother, sister, son or daughter with > 50% grey by 35 years (see picture)

**Clinical photograph reference(s)**



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

**Please draw the patches and mark the evaluated patches on figure**

area	% area	Staging (0-3) largest patch in each area	Spreading (-1 +1) largest patch in each area
Head and neck	0-9%		
Trunk	0-36%		
Arms (inc. hands)	0-18%		
Legs (inc. feet)	0-36%		
Hands and feet	XXXXXXXXXXXXX		
Totals	0-100%	0-15	(-5 +5)

*Child under 5: changes for head and neck total 18% (9% front and back); legs 13,5% each (6, 75 % front and back); no change in other parts*

**STAGING SCORE**

<b>0</b>	normal pigmentation (no depigmentation)
<b>1</b>	incomplete depigmentation (incl spotty depigmentation, trichrome and homogeneous lighter pigmentation)
<b>2</b>	complete depigmentation (may include hair whitening in a minority of hairs, less than 30%)
<b>3</b>	complete depigmentation plus significant hair whitening ( more than 30% )

**SPREADING SCORE**

<b>-1</b>	regressive vitiligo	ongoing subclinical repigmentation
<b>0</b>	similar limits	
<b>+1</b>	progressive vitiligo	ongoing subclinical depigmentation

<sup>1</sup> > 50% grey by 35 years (see picture)

<sup>2</sup> Father, mother, brother, sister, son or daughter with > 50% grey by 35 years (see picture)

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RELATION ENTRE LES IMMUNOGLOBULINES E SERIQUES ET LE  
VITILIGO : ETUDE RETROSPECTIVE DE 256 PATIENTS

**Introduction :**

Le vitiligo est une pathologie dépigmentante fréquente, qui est connue pour être associée à d'autres maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, telles que les thyroïdites. De plus, la prévalence de la dermatite atopique serait augmentée en cas de vitiligo. Etant donné que l'atopie est souvent associée à des taux élevés d'IgE totales, nous avons voulu comparer les caractéristiques cliniques et démographiques entre les patients dont les IgE totales sont normales et ceux chez qui elles sont élevées.

**Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle et rétrospective incluant des patients adultes atteints de vitiligo. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient recueillies grâce au questionnaire *Vitiligo European Task Force*. Les taux d'IgE totales, la fonction thyroïdienne et la présence d'auto anticorps thyroïdiens étaient recueillis.

**Résultats :**

Un total de 256 patients a été inclus. Parmi eux, 46 (17,97%) avaient des taux d'IgE totales élevés et 210 (82,03%) avaient des taux d'IgE totales normaux. Les taux d'IgE élevés étaient associés positivement à l'atopie et au phénomène de Koebner de type 1 (dépigmentation des cicatrices). Il existait une association négative entre taux d'IgE élevés et antécédents familiaux de maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (OR, 0.36 [0,15;0,86] ; p=.0222).

**Conclusion :**

La présence de taux élevés d'IgE totales chez les patients atteints de vitiligo serait un facteur associé à une moindre fréquence d'autres pathologies inflammatoires.

---

DISCIPLINE : Dermatologie-Vénérologie

MOTS-CLES : vitiligo, atopie, IgE

---

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux