



HAL
open science

Espoir dans la prise en charge du vitiligo non segmentaire : Ruxolitinib, aspects réglementaires

Isaure Codet

► To cite this version:

Isaure Codet. Espoir dans la prise en charge du vitiligo non segmentaire : Ruxolitinib, aspects réglementaires. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04694592

HAL Id: dumas-04694592

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04694592v1>

Submitted on 11 Sep 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

le 6 septembre 2024

PAR

Mme **CODET Isaure**

Née le 06 janvier 1999 à Nice

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

ESPOIR DANS LA PRISE EN CHARGE DU VITILIGO
NON SEGMENTAIRE : RUXOLITINIB, ASPECTS
REGLEMENTAIRES

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jérémy MAGALON, Faculté de
Pharmacie, Marseille

Membres : Madame le Professeur Aurélie LEROYER, Faculté de
Pharmacie, Marseille
Madame le Docteur Clarisse FABRE-COSTE, Manager Affaires
Réglementaires LifecycleManagement, Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals

ADMINISTRATION

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT- GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Flora GLATIGNY

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC
M. François DEVRED

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE,
PHARMACOTECHNIE
INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET
COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Giles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE,
PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET
BIOTHERAPIES, PHARMACO ECONOMIE,
E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER- MALATERRE Mme Nathalie BARDIN Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Caroline DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

BIOLOGIE CELLULAIRE ET
MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE

M. Jérôme JOUVE
Mme Emmanuelle TONNEAU-
PFLUG

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE- PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE- CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE- PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE – CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI M. Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS

PHARMACOGNOSIE,
ETHNOPHARMACOLOGIE

M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

Mme Valérie MAHIOU-LEDDÉ
Mme Béatrice BAGHDIKIAN
M Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET
NUTRITION
CHIMIE PHYSIQUE-PREVENTION DES
RISQUES ET NUISANCES
TECHNOLOGIQUES

Mme Haïfa LAYACHI RAHABI

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ETHIQUE

Mme Laurie PAHUS

GESTION PHARMACEUTIQUE,
PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE
PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT
ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES
A L'OFFICINE ET GESTION DE LA
PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

DISPOSITIFS MEDICAUX

Mme Valérie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORE
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE/PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme ANNE RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE/PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Mélanie FALZON, Pharmacie-Adjoint

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Jérémy MAGALON, Président du Jury,

Merci de me faire l'honneur d'assurer la présidence de ce jury et d'avoir accepté de prendre intérêt dans mon sujet de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Professeur Aurélie LEROYER, Directrice de thèse,

Merci d'avoir accepté d'encadrer mon travail et de m'avoir accompagné tout au long de ma rédaction. Votre bienveillance, vos relectures minutieuses et vos conseils m'ont été précieux pour mener à bien ce travail qui marque la fin de mes études de Pharmacie. Je vous en remercie infiniment.

A Madame Clarisse FABRE-COSTE, Membre du Jury,

C'est un immense plaisir que de te compter parmi les membres de mon jury de thèse. Merci de m'avoir fait confiance dès le début de mon stage chez Juvisé et de continuer à me faire confiance au quotidien. Merci pour tes précieux conseils, ta bienveillance, ton dynamisme et ta bonne humeur au quotidien. J'ai beaucoup appris avec toi ces deux dernières années et je t'en suis extrêmement reconnaissante.

A ma famille,

A mes parents. Merci de m'avoir soutenue, encouragée, et cru en moi depuis toujours, et plus particulièrement pendant ces 6 années de Pharmacie. Entre Nice, Marseille et Lyon, les choix n'ont pas toujours été faciles mais vous m'avez toujours conseillé et permis de m'épanouir dans les meilleures conditions. Merci pour votre patience, votre générosité et votre dévouement, sans vous rien n'aurait été possible. Et enfin, merci pour vos nombreuses relectures et vos yeux de lynx lors de la rédaction de ce travail.

A mon frère, Drounet. Mon petit frère, on est plus souvent comme chien et chat mais tu as toujours été là pour moi, que ce soit dans les bons comme dans les moments difficiles. Merci pour ta bonne humeur et ta folie qui égayent mon quotidien.

A ma grand-mère, Maminou. Merci de m'avoir inspirée pour ce sujet de thèse. Dès mes premières années d'études en Pharmacie, tu me demandais si un traitement « miracle » existerait un jour pour ton vitiligo, toi qui avais finalement décidé d'accepter « tes taches blanches », faute de traitement « miracle ». A l'époque je te disais que non mais je suis très fière aujourd'hui, de clôturer mes années d'études en te disant que oui, les choses avancent et désormais, de nouveaux traitements sont très prometteurs pour lutter contre le vitiligo.

A ma marraine, Moumoune. Toi qui a toujours été présente dans les moments importants de ma vie, comme aujourd'hui. Mille mercis !

A la famille Henry-PetitDemange et Luc. Merci pour tous ces moments partagés ensemble qui me sont si chers, pour votre générosité et vos encouragements. Merci de vous être intéressés à ce travail, qui vous touchent (un petit peu) et d'être présents pour moi aujourd'hui, je vous en suis très reconnaissante. **A Juju,** merci pour tous ces moments ensemble et merci d'être toi.

A mes amis de Nice, Sixtine et Chiara. Mes infirmières, le trio infernal depuis le lycée. Merci d'être là depuis le début, de m'avoir soutenu et d'être venu me voir à Marseille pendant ces années d'études. Merci pour nos voyages, nos week-ends et tous ces bons moments partagés ensemble et pour cette amitié qui perdure malgré la distance.

Emma et Laura, pour nos années lycées et ces deux années de PACES, où tout a commencé.

A mes amis de Lyon, Chloé, Louise et Clément. Mes Montpelliérains lyonnais. A cette année de Master qui aura permis de nous rencontrer. Merci pour vos délires, votre bonne humeur sans faille, nos week-ends à la montagne, et nos soirées lyonnaises. Mention spéciale à Louise, qui m'a motivée à finir cette thèse et à Chloé pour sa relecture minutieuse et ses conseils.

A Quentin, Merci de croire en moi et de me pousser à toujours donner le meilleur de moi-même. Merci à tes stages, où je passais de longues soirées seules qui m'ont permis de me mettre à fond dans la rédaction de cette thèse. Merci pour la personne que tu es et tout ce que tu m'apportes au quotidien. Merci pour tout.

Merci également au **Pr. Passeron, MD, PhD, Praticien hospitalier et INSERM,** pour sa disponibilité et pour avoir répondu à mes questions.

*« L'Université n'entend donner aucune approbation,
ni improbation aux opinions émises dans les thèses.
Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »*

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	11
TABLE DES MATIERES	14
TABLE DES FIGURES.....	18
TABLE DES TABLEAUX	19
TABLE DES ABBREVIATIONS	20
INTRODUCTION.....	23
PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DU VITILIGO.....	25
I. PEAU ET MELANOGENESE	25
A) Structure de la peau	25
1) L'épiderme.....	26
2) Le derme	29
3) L'hypoderme	30
B) Mélanogenèse	31
1) Mélanocytogenèse et mélanosomes.....	31
2) Synthèse des mélanines	34
3) Régulation de la mélanogenèse	37
4) Différents types de pigmentation cutanée.....	39
C) Rôle immunitaire de la peau	41
II. EPIDEMIOLOGIE	42
III. PHYSIOPATHOLOGIE DU VITILIGO	43
A) Origine auto-immune.....	44
B) Origine génétique	48
C) Origine Oxydative (théorie stress oxydant et radiation UV).....	50
D) Origine neurale (neurogène).....	52
E) Phénomène de Koebner	53
IV. CLINIQUE.....	56
A) Symptomatologie.....	56
B) Classification des vitiligos.....	56

1)	Vitiligo segmentaire	56
2)	Vitiligo généralisé ou non segmentaire	57
a)	Vitiligo non segmentaire acro-facial	58
b)	Vitiligo universalis	58
c)	Vitiligo muqueux.....	58
d)	Vitiligo mixte	58
3)	Mesure de la surface corporelle atteinte par un vitiligo.....	60
a)	VASI (Vitiligo Area Scoring Index)	60
b)	F-VASI (Face-VASI) et T-VASI (Total-VASI).....	61
c)	VETFa (Vitiligo European Task Force) ⁴⁹	61
d)	Vitiligo Excellent Score (VES)	63
C)	Diagnostic du vitiligo ⁵³	63

PARTIE 2 : TRAITEMENTS DE REFERENCE DANS LA PRISE EN CHARGE

DU VITILIGO 65

I. TRAITEMENTS PERMETTANT D'INDUIRE UNE REPIGMENTATION DE LA

PEAU 66

A) Topiques locaux..... 68

1) Dermocorticoïdes..... 68

2) Inhibiteurs de la calcineurine..... 71

3) Analogues de la vitamine D3..... 74

B) Phototherapie 75

1) NarrowBand-UVB (311 nm)..... 75

2) Lampes et laser à excimères (308 nm) 79

3) Photothérapie à domicile 79

4) PUVA thérapie 80

C) Traitements chirurgicaux 81

1) Méthode basée sur la transplantation directe de tissu non traité..... 83

a) Mini-greffe à l'emporte pièce..... 83

b) Greffe de tissu ultra-mince (à épaisseur divisée)..... 84

c) Greffe d'épiderme de « toits de bulles » 86

2) Méthodes basées sur la greffe cellulaire 88

a) Greffe cellulaire utilisant des suspensions de cellules épidermiques autologues (mélanocytes et kératinocytes) non cultivées 88

b) Greffe cellulaire utilisant des mélanocytes purs cultivés 90

II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX POUR RALENTIR LA PROGRESSION DE

LA MALADIE ET LA DEPIGMENTATION 92

A) Traitements pour la stabilisation des vitiligos actifs (segmentaires et non segmentaires)	94
B) Traitements d’entretien et suivi clinique	97
1) Traitement d’entretien	98
2) Suivi clinique	98
C) Dépigmentation	101
1) Agents chimiques dépigmentants : Monobenzone et autres	102
2) Lasers dépigmentants	103
3) Cryothérapie	105
III. TRAITEMENTS ADJUVANTS, COMBINES ET PERSPECTIVES	
THERAPEUTIQUES	107
A) Traitements adjuvants	107
1) Maquillage médical, autobronzant et dermopigmentation	107
a) Les autobronzants	107
b) Maquillage médical	108
c) Dermopigmentation	108
2) Antioxydants	108
3) L-Phénylalanine	109
B) Traitements combinés	109
C) Perspectives thérapeutiques	111
PARTIE 3 : OBTENTION D’UNE AMM POUR OPZELURA® (RUXOLITINIB)	
EN EUROPE ET AUX USA : ASPECTS REGLEMENTAIRES	114
I. PROCEDURE D’ENREGISTREMENT D’OPZELURA ® AUX USA ET EN	
EUROPE	115
A) Cycle de vie du médicament	115
1) Généralités	116
2) Cycle de vie d’Opzelura® - Ruxolitinib	120
B) Procédure d’enregistrement en Europe : procédure centralisée	121
C) Procédure d’enregistrement aux USA : évaluation prioritaire	125
II. RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III : POINTS CLES DE	
L’OBTENTION DE L’AMM	130
A) Protocole et critères d’inclusion	131
B) Critères de jugement	133
C) Analyse des résultats et perspectives	139

III. POST- AMM : ARRIVEE SUR LE MARCHE D’OPZELURA ® ET PERSPECTIVES	144
A. Cadre du dispositif de l’accès direct en France	144
B. OPZELURA® RUXOLITINIB 1,5% TOPIQUE : caractéristiques et mécanisme d’action dans le vitiligo non segmentaire	148
1) Mécanisme d’action dans le vitiligo non segmentaire.....	148
2) Caractéristiques	149
C. Les défis.....	150
CONCLUSION.....	153
BIBLIOGRAPHIE	157
SERMENT DE GALIEN.....	166

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Structure de la peau ²	25
Figure 2: Différentes couches de l'épiderme et types de cellules épidermiques ²	28
Figure 3: Stades de maturation des mélanosomes ¹⁰	33
Figure 4: Unité épidermique de mélanisation ¹⁰	33
Figure 5: Voie de synthèse des mélanines ⁷	35
Figure 6: Cartographie des prévalences du vitiligo dans le monde <i>Extrait vitiligo Bordeaux</i> ²²	42
Figure 7: Origines multifactorielles du vitiligo ²⁵	44
Figure 8: Voie de perte des mélanocytes d'après Laddha et al ³⁷	51
Figure 9: Les différents types de vitiligo: focal, segmentaire, acro-facial, généralisé, universel d'après Vitiligo Bordeaux ⁴⁶	59
Figure 10: Evaluation standardisée pour évaluer le degré de dépigmentation pour définir le VASI ⁴⁷	60
Figure 11: Evaluation de l'étendue d'un vitiligo selon le score VETFa ⁵⁰	62
Figure 12: Algorithme - Prise en charge du vitiligo non segmentaire- traitements de repigmentation ⁵⁶	67
Figure 13: Résultats d'une mini-greffe sur une lésion de vitiligo du genou	84
Figure 14: Technique de greffe en "toit de bulle" et résultats, issu <i>Frączek, A et al.</i> ⁷⁶	87
Figure 15: Algorithme - Prise en charge du vitiligo non segmentaire- traitements de stabilisation ⁵⁶	93
Figure 16: Algorithme - Prise en charge du vitiligo segmentaire- traitements de stabilisation ⁵⁶	93
Figure 17: Prise en charge du vitiligo non segmentaire- traitements de dépigmentation ⁵⁶	101
Figure 18: Schéma cycle de vie du médicament	115
Figure 19: Format CTD d'après <i>NTA, Vol 2B-CTD</i>	118
Figure 20: Etapes clés de la procédure centralisée (CP) en Europe	122
Figure 21: Etapes clés de la procédure NDA aux USA	126
Figure 22: Résultats - Critères de jugement principal et secondaires pour TRuE-v1 et TRuE-v2 d'après <i>Rosmarin et al</i> ^{66,104}	141

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Principaux gènes de susceptibilité potentiellement identifiés comme jouant un rôle dans la pathogenèse du vitiligo	49
Tableau 2: Sous-typologie du phénomène de Koebner selon la classification du VETF	55
Tableau 3: Classification des types de vitiligo selon le VGICC	59
Tableau 4: Protocole de photothérapie NB-UVB dans la prise en charge du vitiligo	77
Tableau 5: Perspectives thérapeutiques dans la prise en charge du vitiligo, d'après T.Passeron et.al	112
Tableau 6 : Cycle de vie Opzelura® : Des essais cliniques à l'arrivée sur le marché	120
Tableau 7 : Caractéristiques générales de TRuE-v1 et TRuE-v2 ⁶⁸	132
Tableau 8: Critères de jugement secondaire permettant d'évaluer l'efficacité du traitement ⁶⁶	135
Tableau 9: Critères de jugement secondaire permettant d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance ⁶⁶	136
Tableau 10: Critères de jugement secondaire permettant d'évaluer la qualité de vie des patients ⁶⁶	137
Tableau 11: Principales caractéristiques démographiques, cliniques et ligne de base dans chaque groupe (expérimental ou placebo) des deux essais TRuE-v1 et TRuE-v2, d'après <i>Rosmarin et al</i> ⁶⁶	138
Tableau 12 : Inhibiteurs de JAK actuellement approuvée par la FDA	154

TABLE DES ABBREVIATIONS

ACTH : Hormone adrénocorticotrope

AIFA : Agenzia Italiana del Farmaco

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

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

ASMR: Amélioration du Service Rendu

BFARM: Federal Institute for Drugs and Medical Devices

BSA: Body Surface Area

CDER: Center for Drug Evaluation and Research

CDLQI: Child Dermatology Life Quality Index

CFR: Code of Federal Regulations

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CMC: Chemistry, Manufacturing and Control

CMS: Concerned Member State

CP : Centralisée

CTD : Common Technical Document

DAMP : Damage-associated molecular pattern

DCP : Décentralisée

DHA : Dihydroxyacetone (constituent principal des autobronzants)

DLQI : Dermatology Life Quality Index

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

EPAR : European Public Assessment Report

ET1 : Endothéline 1

FDA: Food and Drug Administration (Agence Américaine des Médicaments)

GMP: Good Manufacturing Practise (Bonnes Pratiques de Fabrication)

GMPc : Guanosine Monophosphate cyclique

HLA : Human Leucocyte Antigen (Complexe Majeur d'histocompatibilité)

ICAM-1 : InterCellular Adhesion Molecule-1

ICH : International Council for Harmonisation (Conseil International d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain)

IFN-gamma : Interféron gamma

IL : Interleukine
IND: Investigational New Drug
JAK: Janus Kinase
JEADV: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology
LOQ: List of Questions
LT: Lymphocyte T
MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase
MEC: Matrice Extracellulaire
MITF: Microphthalmia-associated transcription factor
MRP: Mutual Recognition Procedure
MSH: Hormone mélanotrope
NDA: New Drug Application
NP: National Procedure
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs Médicaux et de l'innovation thérapeutique
PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
POMC : Peptide pro-omiomélanocortique
PUI : Pharmacie Usage Intérieur
PUVA : Photothérapie Ultra-Violet A
PV : Procès-verbal
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RMS: Reference Member State
ROS: Reactiv-oxygen species (Espèces Réactives à l'oxygene)
SCF: stem cell grow factor
SMR: Service Medical Rendu
SOD : Superoxyde Dismutase
TIM : Traitement Immunomodulateur
TNF : Facteur de nécrose tumorale
TRP1/2 : Tyrosinase Related Protein 1/2
TSH : Thyroid-Stimulating Hormon
UCD : Unité Commune de Dispensation
UE: Union Européenne
USA: United States of America
UV: Ultraviolet

VASI: Vitiligo Area Scoring Index

VES: Vitiligo Excellent Score

VETF: Vitiligo European Task Force

VGICC: Vitiligo Global Issues Consensus Conference

VITF: Vitiligo International Task Force

VNS : Vitiligo non segmentaire

VS : Vitiligo segmentaire

INTRODUCTION

Connu depuis la nuit des temps, le vitiligo est une dermatose caractérisée par l'apparition de taches blanches sur la peau, souvent jugées inesthétiques et très difficile à assumer pour les patients qui en sont atteints. L'origine du vitiligo serait très ancienne puisque sa première mention est retrouvée dans le Papyrus d'Ebers (-1550 av. J-C), à l'époque des pharaons. Des notions de vitiligo sont également décrites dans la littérature indienne sous le terme « Svetakustha », grecque ou bien encore romaine par Celsus dans son traité « De medicina » sous le terme « vitulum » (tache blanche) (2^e siècle). A l'époque, la distinction entre le vitiligo et la lèpre blanche est très souvent confuse. Ainsi, au travers des siècles, la stigmatisation des patients porteurs d'un vitiligo n'a cessé de croître et ce n'est qu'au début du XX^e siècle, que la première description précise du vitiligo, sous la classification « leukoderma », a été faite par Pearson (1911) permettant ainsi d'individualiser le vitiligo des autres pathologies de dépigmentation dont la lèpre.

De nos jours, 0,5 à 1%, de la population mondiale, soit près de 1 million de patients, serait atteinte d'un vitiligo sans incidence de sexe, d'âge, d'ethnie, ou encore de couleur de peau. Cette leucodermie se caractérise principalement par l'apparition de taches blanches de tailles variables, sur le visage, les mains, les pieds ou encore les articulations. En fonction du type de vitiligo, ces taches sont plus ou moins étendues et plus ou moins intenses, pouvant parfois aller jusqu'à une dépigmentation totale. La destruction des mélanocytes est à l'origine de ces taches blanches et la physiopathologie de la maladie est très complexe. Jusqu'à présent les traitements disponibles dans l'arsenal thérapeutique du vitiligo étaient tous sans AMM (autorisation de mise sur le marché) et leur efficacité était assez décevante ne permettant pas une repigmentation complète des lésions.

Longtemps décrite comme une maladie « psychosomatique », l'annonce d'un vitiligo est encore aujourd'hui souvent mal vécue par les patients. En effet, les répercussions sur le plan esthétique et sur le plan psychologique sont très importantes ; car elle impacte grandement la qualité de vie des patients. Ces dernières années, des personnalités publiques tels que des mannequins, des personnalités politiques ou des sportifs de haut niveau tentent d'assumer leur vitiligo et exposent au grand jour leurs « taches blanches » mais, cette pathologie demeure malgré tout,

peu connue du grand public, et il est essentiel de continuer à la démocratiser et à accompagner les patients qui en sont atteints.

Grâce aux progrès de la science et de la recherche, la physiopathologie du vitiligo est de mieux en mieux connue et de nouvelles cibles thérapeutiques ont été identifiées et étudiées pour le développement de médicaments prometteurs. Pour la première fois dans l'histoire de cette maladie, un premier traitement a obtenu une AMM dans l'indication du vitiligo aux USA (2022) et plus récemment en Europe (2023) : le Ruxolitinib, voie topique. Ce traitement a démontré des résultats très prometteurs dans la repigmentation des lésions du vitiligo et ouvre ainsi la porte à un nouvel espoir pour les patients dans sa prise en charge.

Ce travail se veut être une revue de la littérature scientifique concernant le vitiligo, plus précisément, l'espoir dans la prise en charge du vitiligo non segmentaire grâce au ruxolitinib par voie topique, ayant récemment obtenu une AMM dans cette indication.

Dans une première partie, nous aborderons la physiopathologie du vitiligo, afin d'expliquer le rôle de la mélanogenèse et le rôle immunitaire de la peau dans cette pathologie, la clinique, l'épidémiologie et la pathogénie. Dans une seconde partie, nous évoquerons les traitements traditionnels existants. Enfin, dans une troisième partie, nous développerons l'obtention d'une AMM pour le ruxolitinib (voie topique) indiquée dans la prise en charge du vitiligo non segmentaire.

paupières, les oreilles et les organes génitaux mâles) et 5 mm dans les zones les plus épaisses (paumes des mains et plantes des pieds)³. Sa surface totale est d'environ 2m² chez un individu adulte ^{2 3}. Dans la peau, on dénombre environ 5 millions de follicules pilo-sébacés et près de 3 millions de glandes sudoripares eccrines. Le pH de la peau est neutre ; il est compris entre 4,1 et 6,1.

La peau participe au fonctionnement normal de l'organisme grâce à ses différentes fonctions ³ :

- Fonction de régulation thermique ;
- Fonction métabolique (synthèse de la vitamine D, sébum, hormones) ;
- Fonction sensorielle et proprioceptive ;
- Fonction de protection ;
- Fonction de renouvellement de l'épiderme et des follicules pilaires ;
- Cicatrisation (immunité innée).

1) L'épiderme

Couche la plus externe de la peau, l'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux¹. L'épiderme joue le rôle de triple barrière contre les agressions que peut subir la peau² : c'est une barrière imperméable, une barrière contre les rayons UV du soleil et une barrière immunologique. L'épiderme est constitué de 4 types cellulaires ³ :

- **Les kératinocytes (du grec kéras, « come »⁴)** : ils représentent 80% des cellules de l'épiderme ¹ et sont capables de se différencier au cours de leur migration pour produire de la kératine (protéine fibreuse et insoluble qui confère à l'épiderme son rôle essentiel de protection).

Les kératinocytes sont responsables des caractéristiques morphologiques de l'épiderme et jouent trois fonctions principales ¹ :

- Cohésion de l'épiderme avec le cytosquelette et les jonctions de kératinocytes ;
- Fonction de barrière entre le milieu intérieur et extérieur, lieu de différenciation des kératinocytes en cornéocytes ;
- Fonction de protection contre les radiations lumineuses.

Les kératinocytes jouent également un rôle immunitaire puisqu'ils sont capables d'exprimer des molécules d'adhésion ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) et produisent des cytokines inflammatoires (IL-1, IL-8, IL-6 et TNF).

Les kératinocytes se distribuent en 4 couches (de l'intérieur vers l'extérieur) : la couche basale, la couche épineuse (spineuse) ou de Malpighi, la couche granuleuse et la couche cornée ¹.

- La couche basale ou « *Stratum basale* » ² : il s'agit de la couche la plus profonde de l'épiderme constituée de kératinocytes directement accrochés sur la jonction dermo-épidermique. Le cytoplasme des kératinocytes est riche de mélanosomes. On y retrouve majoritairement les cellules souches kératinocytaires responsables du renouvellement de l'épiderme.
- La couche épineuse (spineuse) ou de Malpighi ou « *Stratum spinosum* » ² : constituée de 4 à 5 épaisseurs de kératinocytes polygonaux et d'aspect épineux, ces kératinocytes sont liés entre eux grâce à des desmosomes qui assurent la bonne cohésion des cellules et confèrent des propriétés d'imperméabilité et de résistance mécanique. Lorsque les kératinocytes migrent vers la surface, ils se chargent en kératine et accumulent progressivement la mélanine.
- La couche granuleuse ou « *Stratum granulosum* » ² : elle est constituée de 3 assises de kératinocytes aplatis avec un noyau ovale et dont le cytoplasme est riche en granulations basophiles. C'est également le lieu d'accumulation des kératinocytes chargés en kératine.
- La couche claire ou « *Stratum lucidum* » ² : cette couche est uniquement présente dans les peaux très épaisses. C'est une zone de transition entre la couche granuleuse et la couche la plus superficielle (couche cornée).
- La couche cornée ou « *Stratum corneum* » ² : il s'agit de la couche la plus superficielle de l'épiderme. Cette couche est le lieu de maturation et de différenciation des kératinocytes en cornéocytes. On retrouve près de 100 couches de cornéocytes (cellules aplaties et kératinisées dépourvues de noyau

et d'organites) compactes en profondeur au contact de la couche granuleuse et desquamantes en superficie. A la surface de la couche cornée, on retrouve un film hydrolipidique, issue des désagréments de cellules kératinisées et des sécrétions tels que la sueur ou le sébum.

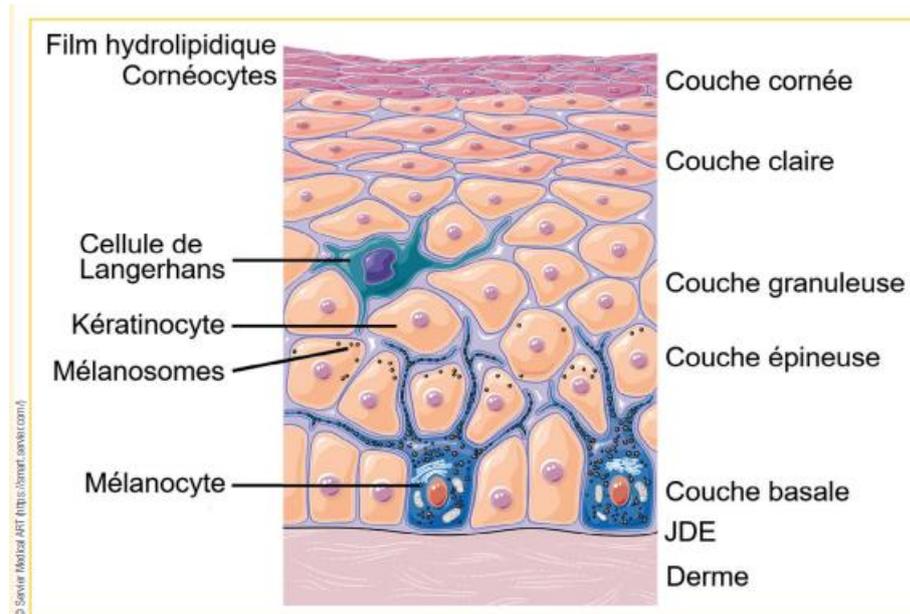


Figure 2: Différentes couches de l'épiderme et types de cellules épidermiques ²

La différenciation et la migration d'un kératinocyte au travers des différentes couches de l'épiderme prend environ 3 semaines. Cette durée peut varier en fonction du terrain pathologique de chaque individu. Ainsi, l'épiderme est un tissu qui se renouvelle continuellement.

Dans l'épiderme, on retrouve également 20% d'autres cellules ¹ qui sont dispersées entre les kératinocytes et les différentes couches de l'épiderme. Il s'agit des mélanocytes, des cellules immunocompétentes ou encore des cellules de Merckel.

- **Les mélanocytes (du grec mélas, « noir » ⁵)** : ils représentent la 2^e plus grande population cellulaire de l'épiderme.

Les mélanocytes sont des cellules épidermiques qui ont pour origine les crêtes neurales¹. Ils sont essentiellement localisés au niveau de la couche basale de l'épiderme. Ce sont ces cellules qui sont responsables de la synthèse des mélanines (eumélanine et phaéomélanine) qui

confèrent à la peau sa pigmentation constitutive. Les mélanines sont synthétisées dans des organites spécialisés appelés mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes⁶ via les dendrites mélanocytaires. L'un des rôles de la mélanine est d'absorber les rayonnements UV du soleil, dans le but de protéger les cellules des effets néfastes des rayonnements UV. Les deux types de mélanines, leur synthèse et leur rôle seront détaillés en partie B.

- **Les cellules immunocompétentes ou cellules de Langerhans** : elles représentent la 3^e population cellulaire de l'épiderme (de 3 à 8% des cellules épidermiques). On retrouve entre 200 à 1000 cellules par mm²², dépendant de la localisation.

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques ou macrophages intra-épidermiques, présentatrices d'antigène aux lymphocytes T¹. Leur fonction principale est de capturer les exo antigènes par la voie des endosomes, de les apprêter et de les réexprimer en surface avec les molécules de classe II du CMH¹. Après migration dans l'épiderme, puis le derme, elles rejoignent le système lymphatique pour présenter des antigènes aux Lymphocytes T (= préférentiellement LTCD4 + naïf). Les cellules de Langerhans sont les seules cellules de la peau capables de présenter l'antigène à un LT naïf.

- **Les cellules de Merckel** : il s'agit de la 4^e population cellulaire de l'épiderme¹

Ce sont des cellules neuro-épithéliales réparties de manière irrégulière dans l'épiderme. Elles se situent majoritairement au niveau des lèvres, de la pulpe des doigts, du dos du pied¹. Dans certaines régions du corps tels que les lèvres, les cellules de Merckel se regroupent en amas de 10 à 80 cellules et forment ce que l'on appelle le disque de Pinkus ou corpuscule de Merckel¹. Elles jouent le rôle de récepteur sensoriel et ont plus particulièrement, des fonctions de mécanorécepteurs, fonction inductive et trophique. Ces cellules sont capables d'induire un stimulus sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées tels que les poils, les ongles et les glandes sudorales.

2) *Le derme*

Le derme correspond à la couche intermédiaire de la peau. Il s'agit du tissu conjonctif sous l'épiderme, essentiellement constitué de fibres de collagènes, de fibres élastiques, de vaisseaux lymphatiques, de nerfs, de glandes et de récepteurs.

Son épaisseur moyenne est de 1 à 2 mm en fonction des régions (très fin au niveau des paupières et du prépuce et très épais au niveau des plantes de pieds ou paumes des mains)². Il s'agit de la couche la plus épaisse de la peau. Grâce aux composantes nerveuses retrouvées dans le derme, ce dernier est capable de détecter les stimuli douloureux et non douloureux.

Dans le derme, on retrouve majoritairement les fibroblastes, responsables de la synthèse de la matrice extracellulaire (MEC) constituée de deux protéines fibreuses (élastine et collagène) et de substances fondamentales.²

Il se compose de deux régions spécifiques :

- Une zone superficielle ou derme papillaire² : entre les crêtes épidermiques, formée de tissus conjonctifs lâches (riche en collagène et élastine), de vaisseaux ou anses capillaires terminales et de terminaisons nerveuses sensibles. On y retrouve également des mastocytes qui jouent un rôle immunitaire. Les échanges nutritifs avec les couches profondes de l'épiderme sont réalisés au travers de la jonction dermo-épidermique¹.
- Une zone profonde ou derme réticulaire¹ : c'est la couche majoritaire et la plus profonde du derme. Il s'agit d'un tissu conjonctif dense avec des filaments de collagène plus épais, des vaisseaux (petites artérioles et veinules), des petits nerfs, et des tissus musculaires (tissu musculaire lisse des muscles arrecteurs des poils et plexus musculaire des aréoles mammaires, pénis, périnée et scrotum). On y retrouve également les glandes sudorales (canaux excréteurs) et les follicules pilo-sébacés.

Le derme est responsable des propriétés de souplesse et de résistance, caractéristiques de la peau. Ainsi, il joue le rôle essentiel architectural de la peau, de soutien et de protection³.

3) L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau. Il sépare le derme réticulaire des muscles et des tissus sous-jacents, jouant ainsi un rôle de « coussin » de protection.

L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche vascularisé et innervé, essentiellement constitué de tissu adipeux (adipocytes) et minoritairement de cellules de soutien, appelées fibroblastes. La quantité de tissu adipeux est variable. Elle est fonction des habitudes alimentaires, de la zone du corps et du sexe (chez la femme, il est majoritaire au niveau des hanches, cuisses, fesses et

partie basse de l'abdomen alors que chez l'homme, on le retrouve plutôt au niveau abdominal). Toutefois, l'hypoderme est absent des oreilles, des paupières et des organes génitaux masculins. L'hypoderme joue le rôle essentiel d'isolant thermique, de protection contre les chocs, et de réservoir énergétique³.

B) MELANOGENESE

La mélanogenèse est un mécanisme complexe par lequel les mélanocytes, cellules spécialisées de la peau, synthétisent et distribuent les mélanines à l'origine de la pigmentation constitutive cutanée dans l'épiderme.

La pigmentation cutanée est le résultat d'un mélange complexe de plusieurs mécanismes :

- **Mélanocytogenèse**, à l'origine du développement embryonnaire et différenciation des mélanocytes ;
- **Mélanogenèse** : synthèse des mélanines ;
- **Biogenèse des mélanosomes** ;
- **Transport de la mélanine des mélanosomes aux kératinocytes.**

1) Mélanocytogenèse et mélanosomes

Les mélanocytes sont des cellules spécialisées de la peau. Ils sont localisés en grande majorité dans la couche basale de l'épiderme, dans la partie inférieure des follicules pileux et dans certains organes sensoriels (rétine, système nerveux central, oreille interne). D'origine embryologique, c'est au cours de l'embryogenèse que les cellules issues des crêtes neurales se différencient en mélanoblastes (précurseurs des mélanocytes différenciés), migrent, se multiplient et se différencient enfin en mélanocytes fonctionnels. La différenciation en mélanocytes fonctionnels (ou mélanocytogenèse) est un mécanisme complexe induisant plusieurs cascades de stimulation.

Bien que ce mécanisme soit complexe, plusieurs molécules ont été identifiées comme jouant un rôle spécifique dans la différenciation et prolifération mélanocytaire ⁷ :

- Le MITF (Microphthalmia-associated transcription factor) qui est le facteur principal de la régulation de la mélanogenèse et des mélanocytes. Il est plus particulièrement impliqué dans la différenciation et survie des mélanocytes ⁷. En effet, le MITF est le facteur de transcription responsable de l'activation des protéines mélanocytaires et de l'activation des enzymes clés de la mélanogenèse (tyrosinase et TRP1). Son rôle dans la survie des mélanocytes a été démontré puisqu'il serait responsable de la régulation de Bcl2 (protéine anti-apoptotique) ⁸ ;
- Le PAX3 qui est impliqué dans la prolifération mélanocytaire, la résistance à l'apoptose et la différenciation mélanocytaire ¹⁰ ;
- Le SOX10, code pour un facteur de transcription, qui avec PAX3 régule la transcription du MITF et permet ainsi de stimuler la survie des cellules des crêtes neurales, dont sont issus les mélanoblastes ⁹ ;
- Le récepteur à tyrosinase situé à la surface des mélanocytes (c-kit) et son ligand SCF (stem-cell factor) produit par les kératinocytes qui sont quant à eux impliqués dans la prolifération et survie des mélanoblastes, précurseurs mélanocytaires.

Ces facteurs impliqués dans la prolifération, différenciation et survie des mélanocytes peuvent être des cibles de traitements privilégiés.

Mélanosomes

Aussi, au stade de mélanocytes différenciés, les mélanocytes acquièrent leur capacité de synthèse et de transport des mélanines dans des organites spécifiques appelés mélanosomes.

Les mélanosomes sont de petits organites de la famille des lysosomes sécrétoires et spécifiques des mélanocytes qui sont répartis de façon hétérogène au sein des mélanocytes ⁷. Les mélanosomes sont le lieu de synthèse et de stockage des mélanines dont la morphologie et la structure diffèrent selon le type de mélanine qu'ils synthétisent ¹⁰ (aplatis pour les eumélanosomes et ronds pour les phaémélanosomes).

On distingue 4 stades de maturation d'un mélanosome ⁷ au cours desquels il devient de plus en plus foncé :

- Le Prémélanosome de Stade I sphérique ;
- Le Prémélanosome de Stade II ovale à matrice filamenteuse ;

- Le Mélanosome de stade III (début de synthèse avec quelques dépôts de mélanine dense)
- Le Mélanosome « mature » de stade IV : organe pigmenté qui migre vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires et qui transfère la mélanine aux kératinocytes.

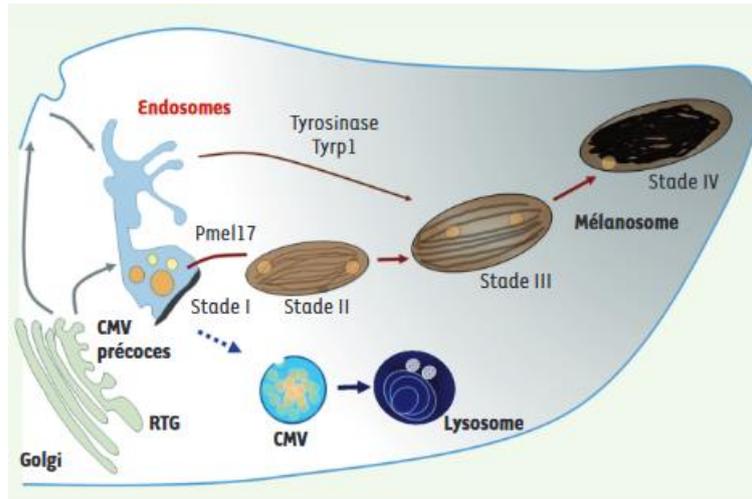


Figure 3: Stades de maturation des mélanosomes ¹⁰

En effet, les mélanocytes possèdent des expansions cytoplasmiques ou dendrites mélanocytaires pour leur permettre de rentrer en contact avec les kératinocytes. Généralement, un mélanocyte est en relation avec 36 kératinocytes ⁷. L'association d'un mélanocyte et des kératinocytes avec lesquels il communique est appelé : **unité épidermique de mélanisation**.

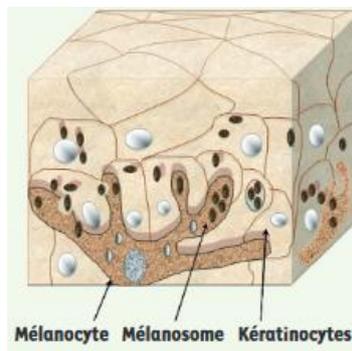


Figure 4: Unité épidermique de mélanisation ¹⁰

En parallèle de la mélanogenèse, les mélanosomes migrent vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires le long des fibres d'actine et de myosine ⁷. Les mélanosomes sont ensuite transférés aux kératinocytes.

2) Synthèse des mélanines

Les mélanocytes synthétisent les mélanines qui sont les pigments responsables de la pigmentation cutanée constitutive. La mélanogenèse se déroule en continu à un niveau basal mais peut être plus ou moins stimulée ou inhibée par différents facteurs ¹¹.

Deux types de mélanines sont synthétisées avec des caractéristiques et une répartition hétérogène différente en fonction des individus : les eumélanines et les phaéomélanines.

- Les **eumélanines** sont des mélanines de couleur brune à noire, de haut poids moléculaire et insolubles dans la majorité des solvants. La coloration brune de ces pigments est le résultat de la polymérisation d'une centaine de radicaux phénols oxydés en quinone et cyclisés en un corps chimique absorbant entièrement la lumière ⁷. La présence d'eumélanine dans l'épiderme est corrélée au niveau de photoprotection de la peau ¹².
- Les **phaéomélanines** sont des mélanines de couleur jaune-rouge-orangée, très solubles dans les bases, avec plusieurs fonctions azote et soufre. Ces pigments sont le résultat d'une polymérisation oxydative des cystéinyldopas. Sous l'effet de radiation UV, les phaéomélanines sont carcinogènes ⁷.

La mélanogenèse implique différentes enzymes transmembranaires catalysant des réactions conduisant à la synthèse des pigments mélaniques directement au sein des mélanosomes. Le point de départ de la mélanogenèse est la tyrosine. 3 enzymes principales interviennent : la tyrosinase, la TRP1 (tyrosine-related protein 1) et la TRP2 (tyrosin-related protein 2). Bien que ces enzymes possèdent 40% d'homologie en séquences d'acides aminés, elles sont toutes codées par un gène distinct avec une activité catalytique propre ⁷.

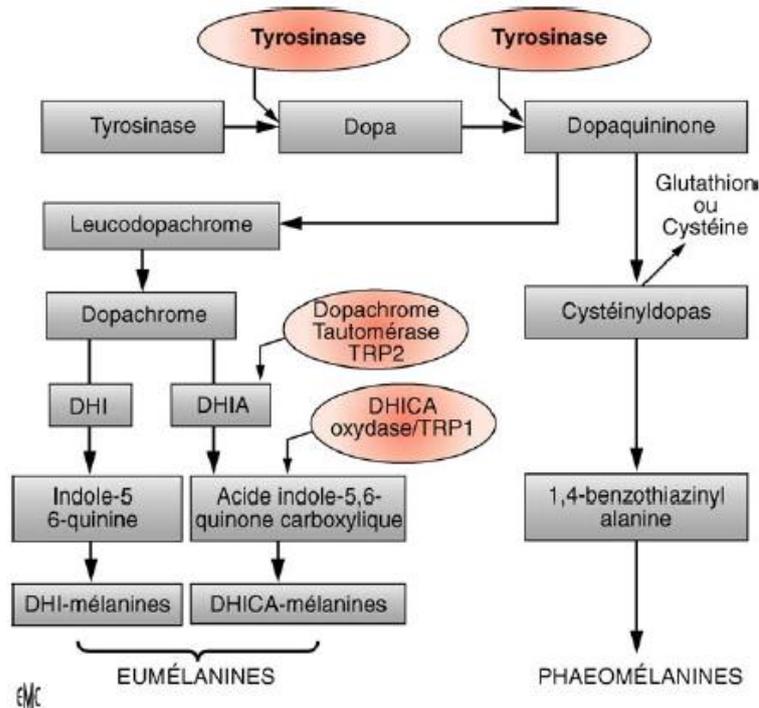


Figure 5: Voie de synthèse des mélanines ⁷

La première étape de la synthèse des mélanines est le résultat de l'hydroxylation de la L-tyrosine en L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphénylalanine) sous l'action de la tyrosinase. La L-DOPA est ensuite oxydée en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme (tyrosinase). La tyrosinase est codée par le locus albino présent sur le chromosome 11 (11q14.21) ⁷. Il s'agit de l'enzyme limitante de la mélanogénèse puisqu'elle catalyse les deux premières réactions de la mélanogénèse.

Ensuite, les voies de synthèse des eumélanines et des phaéomélanines se séparent en deux :

- La **voie de synthèse des eumélanines** qui implique deux enzymes : la TRP1 et la TRP2 (Tyrosinase related protein 1 et 2)

La **TRP1** est responsable de l'oxydation de l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique. L'enzyme est codée par le locus brown présent sur le chromosome 9 (9p23) chez l'homme ⁷.

La **TRP2** est quant à elle responsable de l'isomérisation de la dopachrome en 5,6-dihydroxyindole (DHI). La TRP2 est codée par le locus slaty du chromosome 13 (13q31-q32) chez l'homme.

- La **voie de synthèse des phaéomélanines** par incorporation de dérivés soufrés. Il s'agit d'une réaction spontanée des cystéines (dérivés soufrés) avec les dopaquinones qui aboutit à la formation de cystéinyldopa en se polymérisant pour former la phaéomélanine.

Plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans le processus de mélanogénèse dont :

- **Voie de l'AMPc/ α -MSH et PKA :**

Il s'agit de la voie de signalisation principale impliquée dans le contrôle de la synthèse des mélanines ⁷ : cette voie de signalisation fait intervenir la protéine kinase dépendant de l'acide adénosine monophosphorique (AMPc) et de la protéine kinase A (PKA). En effet, le récepteur MCR1 de l'alpha-mélanocyte stimulating hormone (α -MSH) stimule fortement la mélanogénèse puisqu'ils sont couplés à l'adénylate cyclase par l'intermédiaire de la protéine G (α S), entraînant ainsi une augmentation de l'AMPc intracellulaire ⁷. D'autres molécules sembleraient être impliquées dans la concentration intracellulaire en AMPc telles que la forskoline, l'IBMX ou encore la toxine cholérique qui sont ainsi capables de stimuler la mélanogénèse.

- **Voie des MAPK (Mitogen activated protein kinase) :**

Les MAP kinases sont des sérine/thréonine kinases impliquées dans la régulation de l'expression de certains gènes par l'intermédiaire de facteurs de transcription (activating protein 1) et SRE ⁷. Lors de l'activation de la mélanogénèse par l'AMPc intracellulaire, la voie des MAPK s'active ainsi que l'activation du facteur de transcription AP1 permettant ainsi de suggérer le rôle de la MAPK dans la régulation de la mélanogénèse. De plus, les MAP kinases jouent un rôle dans la différenciation cellulaire : bien que dans la plupart des types cellulaires l'AMPc inhibe la voie des MAPK, pour les mélanocytes c'est l'inverse : l'augmentation de l'AMPc active la voie des MAPK suggérant son rôle dans la différenciation mélanocytaire ¹².

- **Voie du PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) et p70S6 kinase :**

L'induction de la mélanogénèse par l'AMPc entraîne une inhibition de la voie PI3K et de p70S6 kinase permettant ainsi de stimuler la mélanogénèse et de favoriser le transport des mélanosomes aux kératinocytes via les dendrites mélanocytaires ¹².

- **Voie Wnt/Béta-caténine**

Cette voie de signalisation serait impliquée dans la différenciation mélanocytaire au cours de l'embryogenèse.

Chacune de ces voies de signalisation converge vers le principal gène impliqué dans la pigmentation cutanée : le gène MITF (*Microphthalmia associated transcription factor*) qui code pour un facteur de transcription capable d'activer de nombreux autres gènes impliqués dans les étapes clés de développement, prolifération, différenciation et survie mélanocytaire, dendricité mélanocytaire, maturation des mélanosomes et mélanogénèse¹³. Plus précisément, MITF est capable d'activer la transcription des protéines mélanocytaires, en particulier les enzymes clés de la mélanogénèse (Tyrosinase et TRP1) et d'agir sur la prolifération et la survie des mélanoblastes/mélanocytes par le biais de la régulation de la protéine anti-apoptotique Bcl2 (B-cell lymphoma 2). Par ailleurs, le MITF est régulé par plusieurs facteurs de transcription identifiés : PAX3 et SOX10 qui sont des facteurs de transcription impliqués dans la différenciation des cellules des crêtes neurales (dont sont issus les mélanoblastes).

La meilleure connaissance des voies de signalisation impliquées dans la régulation de la mélanogénèse a permis de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour la prise en charge des maladies pigmentaires dont le vitiligo.

3) Régulation de la mélanogénèse

Trois facteurs principaux interviennent dans la régulation de la mélanogénèse : l'influence directe et indirecte des UV, les facteurs de croissance et le micro-environnement cellulaire des mélanocytes tels que les fibroblastes.

- **Rayons UV : effets directs**

Les rayonnements solaires UVA et UVB sont le principal facteur extrinsèque de régulation de la mélanogénèse. En effet, les UVA et UVB sont capables de pénétrer jusqu'à la couche basale

de l'épiderme et donc d'agir sur les mélanocytes et kératinocytes. L'exposition aux UVB a des conséquences directes sur les mélanocytes. Les UV peuvent entraîner des lésions sur l'ADN mélanocytaire, et plus particulièrement l'excision des dimères de thymine induite par les UV « qui » est responsable d'une augmentation de la synthèse des mélanines. Ceci permet donc de confirmer que c'est un phénomène essentiel dans la régulation de la mélanogenèse photo-induite.⁷ L'exposition des mélanocytes aux UVB induit également la production d'agents, qui régulent la croissance, la différenciation et la mélanogenèse des mélanocytes épidermiques. Ainsi, les UV peuvent également avoir des effets indirects sur la régulation de la mélanogenèse :

- **Rayons UV : effets indirects**

Peptides pro-opiomélanocortiques (POMC)

Les peptides pro-opiomélanocortiques, alpha-MSH et ACTH (Adrenocorticotrop hormone), jouent un rôle prépondérant dans la régulation de la pigmentation cutanée¹⁴. Sous l'effet des UV, la synthèse d'alpha-MSH et ACTH par les kératinocytes augmente. Ces deux agents mélanogéniques sont les plus puissants activateurs de la mélanogenèse. Ces hormones mélanotropes sont les ligands du récepteur MC1R. En effet, après stimulation, la liaison du récepteur MC1R en surface du mélanocyte à son ligand induit une activation de la cascade de signalisation AMPc/PKA (protéine kinase A) : l'AMPc intracellulaire augmente, la PKA activée stimule l'expression du MITF qui contrôle les enzymes de la mélanogenèse. Il y a donc ainsi une stimulation de la mélanogenèse⁷ et une stimulation de la dendricité responsable du transport des mélanosomes aux kératinocytes¹⁵.

De plus, il a été démontré in vitro que l'addition alpha-MSH et d'ACTH sur des mélanocytes en culture entraînait une stimulation de l'activité de la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogenèse, permettant ainsi de renforcer le rôle clé des POMC dans la régulation indirecte de la mélanogenèse⁷.

Le monoxyde d'azote NO

Sous l'effet des UV, les kératinocytes et mélanocytes peuvent produire du NO, impliquée dans la régulation autocrine et paracrine de la mélanogenèse, via une augmentation intramélanocytaire en GMPc. L'augmentation du GMPc est responsable de l'augmentation de l'expression et de l'activité de la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogenèse⁷.

Ainsi, l'action coordonnée de ces différents facteurs (NO et POMC) et l'effet direct des UV sur les mélanocytes permet de mettre en évidence le rôle essentiel des UV dans la stimulation de la croissance des mélanocytes et de leur activité mélanogénique aboutissant à l'augmentation de la pigmentation cutanée ou bronzage.

- **Facteurs de croissance**

La mélanogenèse peut également être régulée par certains facteurs de croissance dont bFGF (*basic fibroblast growth factor*), SCF (*stem cell growth factor*), HGF (hepatocyte growth factor) et ET1 (endotheline-1) qui stimulent la croissance des mélanocytes mais induisent des activités différentes sur la synthèse des mélanines ⁷. Ces facteurs sont impliqués dans plusieurs troubles pigmentaires. Dans le vitiligo, le principal facteur de croissance identifié est le SCF (stem cell growth factor) et son ligand c-kit ¹⁶. Le récepteur à activité tyrosine-kinase c-kit et son ligand SCF jouent un rôle majeur dans le développement des mélanocytes ¹⁶. En effet, la signalisation c-kit est nécessaire pour la survie et migration des mélanoblastes. La liaison c-kit/SCF permet d'activer la voie des MAPK, qui phosphoryle le MITF et conduit à une augmentation de la transcription des enzymes de la mélanogenèse.

- **Fibroblastes**

Les fibroblastes jouent un rôle très important dans la mélanocytogenèse et mélanogenèse. En effet des études récentes ont permis de démontrer que les fibroblastes palmosegmentaires surexprimaient DKK1 (dickkopf 1), inhibiteur de la voie de signalisation Wnt ¹⁷. Cette voie de signalisation est d'ailleurs très étudiée dans le vitiligo ⁷.

4) Différents types de pigmentation cutanée

La pigmentation cutanée d'un individu est le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs dépendants de la pigmentation constitutive et de la pigmentation induite ou bronzage (sous l'influence des UV).

Les principales étapes qui déterminent la pigmentation constitutive de la peau sont :

- La migration des mélanoblastes vers l'épiderme
- La différenciation des mélanoblastes et mélanocytes différenciés
- L'expression des constituants enzymatiques et structuraux des mélanosomes
- La synthèse des mélanines par la voie des eumélanines et phaeomélanines,

- Le transport des mélanines des mélanosomes aux dendrites mélanocytaires
- Le transfert des mélanosomes aux kératinocytes
- La distribution des mélanines et dégradation

La distribution des deux types de mélanines est contrôlée par le gène MC1-R et varie selon les individus. Les variations qualitatives et quantitatives des pigments mélaniques (eumélanines et phaéomélanines), ainsi que leur distribution permettent de déterminer le phototype cutané d'un individu. Plus il y a d'eumélanines plus les peaux sont foncées tandis que dans les peaux claires la proportion en phaéomélanines sera plus élevée.

Le nombre de mélanosome est également déterminant pour le phototype d'un individu : dans les peaux claires, les mélanosomes sont peu nombreux, leur maturation est incomplète et ils sont très rapidement dégradés tandis que dans les peaux plus foncées, les mélanosomes sont beaucoup plus nombreux et majoritairement de stade IV ⁷.

Ainsi, 6 phototypes cutanés coexistent :

- Type I : Peau blanche, brûle toujours, ne bronze jamais
- Type II : Peau blanche, brûle facilement, bronze peu ou avec difficulté
- Type III : Peau blanche, brûle peu, bronze progressivement
- Type IV : Peau mate, brûle peu, bronze toujours bien
- Type V : Peau brune, brûle rarement, bronze intensément
- Type VI : Peau brun foncé à noire, ne brûle jamais, bronze intensément et profondément

Des mécanismes de variations qualitatives et quantitatives des pigments mélaniques, d'anomalies de distribution de mélanine, de présence anormale de pigment d'origine endogène ou exogène ou encore un épaissement de l'épiderme sont à l'origine de troubles pigmentaires classés en 3 grands groupes ⁷ :

- Les hypopigmentations,
- Les hyperpigmentations,
- Les colorations anormales de la peau.

Le vitiligo appartient au groupe des hypopigmentations et se caractérise par une hypomélanose.

C) ROLE IMMUNITAIRE DE LA PEAU

La peau est l'organe protecteur de l'organisme contre les agressions extérieures qu'elle peut subir. La peau est douée de propriétés immunologiques spécifiques grâce à différents types cellulaires et complexes moléculaires. Il existe deux types de réponse immunitaire :

- **La réponse immunitaire innée**, première ligne de défense de la peau contre les agents pathogènes ou infectieux, faisant intervenir directement la barrière cutanée ou encore la phagocytose, la réponse inflammatoire et les cytokines.
- **La réponse immunitaire cellulaire ou adaptative**, qui se caractérise par l'action des lymphocytes B (humorale) et lymphocytes T (cellulaire). A la surface des mélanocytes, on retrouve les récepteurs H1 et H2 sur lesquels l'histamine, sécrétée par les mastocytes lors d'une inflammation peut venir se lier. Cette liaison va entraîner une activation de la voie de l'AMPc stimulant ainsi la dendricité des mélanocytes et la transcription de la tyrosinase (enzyme clé de la mélanogénèse).

Une étude parue en 2012 a mis en évidence le rôle des cytokines inflammatoires (IL-4, IFN-gamma) sécrétées par le LT4+ sur des mélanocytes. Deux grands phénomènes ont été démontrés par cette étude : IL-4 inhibe la mélanogénèse en diminuant la transcription du gène MITF impliqué dans la mélanogénèse et l'IL-4 active la voie de signalisation JAK2/STAT2. IFN gamma serait responsable d'une inhibition indirecte de la mélanogénèse par une augmentation de la production des cytokines anti-mélanogénèse IL-6 dans les mélanocytes¹⁸. Il a été démontré que le traitement des mélanocytes in vitro par de l'IFN gamma entraînait une hypopigmentation. Cette hypopigmentation serait le résultat d'une diminution de l'expression des enzymes de la mélanogénèse (TYR, TRP1) sous l'influence de l'IFN-gamma qui impacterait la maturation des mélanosomes¹⁹.

Les kératinocytes participent également à la réponse immunitaire de la peau selon 3 grands paramètres :

- La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha), interleukine 1 (IL1) et de médiateurs cellulaires qui permettent d'attirer les lymphocytes T

responsables de l'immunité cellulaire : cette sécrétion crée un gradient chimiotactique et attire les LT

- Les fonctions de cellules présentatrices d'antigènes ;
- L'autolyse cytotoxique dans le cas de certaines maladies auto-immunes.

Les cellules de Langherans peuvent présenter des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles différentes et jouent le rôle de sentinelle du système immunitaire cutané. Elles déterminent la réponse immunitaire en fonction des agressions de l'environnement extérieur et peuvent orienter soit la réponse immunitaire innée soit la réponse immunitaire adaptative.

Les macrophages dermiques forment une deuxième ligne de défense en éliminant virus et bactéries qui ont traversé l'épiderme. Ils sont capables de présenter l'antigène aux LT.

II. EPIDEMIOLOGIE

Le vitiligo est une dermatose cutanée assez fréquente puisqu'elle touche 0,5 à 1% ²⁰ de la population mondiale avec des pics pouvant aller jusqu'à 8% en Inde ²¹.

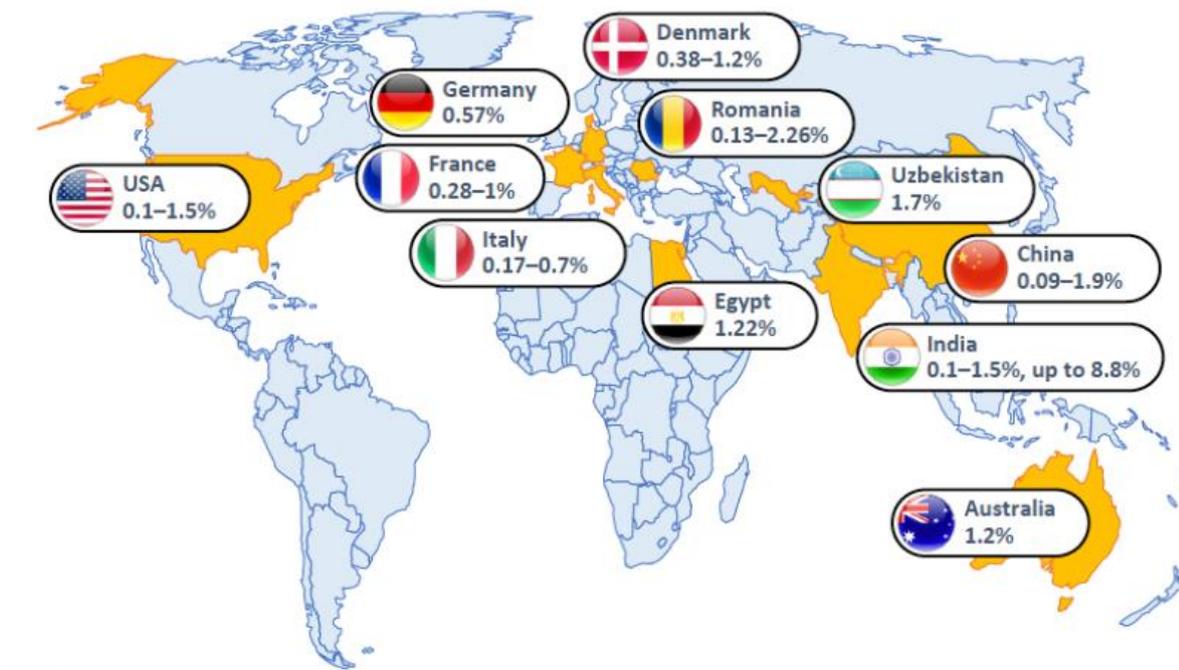


Figure 6: Cartographie des prévalences du vitiligo dans le monde *Extrait vitiligo Bordeaux* ²²

C'est l'une des causes de dépigmentation les plus fréquentes dans le monde en raison d'une perte progressive des mélanocytes. Les hommes et les femmes sont touchés de façon égale, tout comme les enfants et les adultes ²⁰.

De même, il n'y a pas d'incidence en fonction de l'ethnie ou du pays d'origine.

La grande majorité des vitiligos se déclare chez des sujets âgés entre 20 et 30 ans (50% avant l'âge de 20 ans et 75% avant l'âge de 30 ans). Des vitiligos ont également été reportés chez des enfants dans 30% des cas. 10 à 30% des vitiligos sont des formes familiales. D'ailleurs, un individu ayant un parent de premier degré atteint a entre 5 et 8 % de risque de développer lui-même un vitiligo ²³.

Des cas de vitiligos ont également été rapportés chez des patients déjà atteints d'une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire tels que diabète, polyarthrite rhumatoïde, lupus, maladie thyroïdienne ou encore psoriasis. On estime que près de 20% des personnes atteintes d'un vitiligo généralisé sont en parallèle atteints d'une hypo ou hyper thyroïdie auto-immune ²⁴.

III. PHYSIOPATHOLOGIE DU VITILIGO

Les mécanismes conduisant à la perte mélanocytaire dans l'épiderme des individus atteints d'un vitiligo sont de mieux en mieux appréhendés du fait des progrès de la recherche et de la science. Le vitiligo est une maladie complexe et multifactorielle due à des prédispositions génétiques impliquant des gènes associés au système immunitaire et aux mélanocytes, des facteurs environnementaux (stress...), des anomalies mélanocytaires et probablement une origine auto-immune.

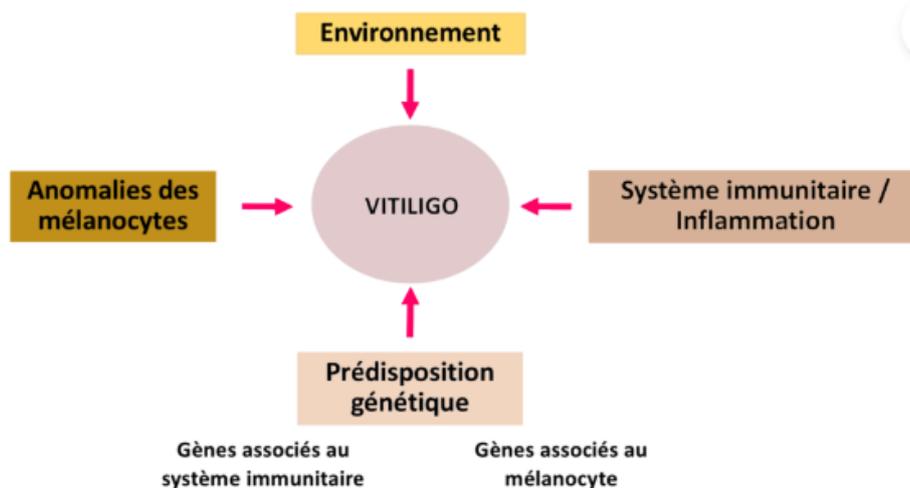


Figure 7: Origines multifactorielles du vitiligo ²⁵

A) ORIGINE AUTO-IMMUNE

De nombreux arguments cliniques, biologiques et expérimentaux sont en faveur de l'origine auto-immune du vitiligo. La théorie se fonde sur l'implication du système immunitaire dans le processus de destruction des mélanocytes, en particulier via des auto-anticorps spécifiques des mélanocytes et dirigés contre les protéines mélanocytaires. C'est l'une des théories les mieux décrites dans la littérature et les progrès récents ont permis de mettre en évidence le rôle de l'immunité dans le vitiligo ^{26 27}.

D'un point de vue clinique, la co-occurrence d'un vitiligo avec d'autres maladies auto-immunes a été rapportée par de nombreux chercheurs (dans 20 à 30% des cas) et les principales combinaisons de maladies auto-immunes/vitiligo ont été mises en évidence par *Neufeld et Blizzard* ²⁸.

Parmi les maladies auto-immunes les plus fréquentes rencontrées lors d'un vitiligo, on retrouve en premier lieu les thyroïdies auto-immunes (Hashimoto), la maladie d'Addison, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type 1 ou bien encore le psoriasis, dont l'implication du système immunitaire est clairement mise en évidence. L'un des points qui

permettent d'appuyer la théorie auto-immune de la survenue d'un vitiligo repose sur les réponses aux traitements immunosuppresseurs utilisés actuellement par les patients pour traiter leur vitiligo. Il est difficile de savoir si la théorie auto-immune est la principale cause de perte mélanocytaire ou si elle permet d'amplifier le phénomène, mais grâce aux progrès récents des chercheurs, les mécanismes d'immunité humorale et cellulaire ont été mis en évidence dans cette pathologie.

Pour rappel, l'immunité adaptative se divise en deux types : d'une part l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T qui permet une réponse spécifique contre les pathogènes intracellulaires et virus et d'autre part l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B qui produisent des anticorps contre les antigènes qui permet une réponse spécifique contre les pathogènes extracellulaires.

- **Le rôle de l'immunité humorale** ²⁶

Chez les patients atteints de vitiligo, des auto-anticorps ont été retrouvés dans le sérum, dont une partie sont spécifiques des mélanocytes (antigènes de surface des mélanocytes) et protéines mélanocytaires²⁷. Parmi ces protéines, ont été identifiés les enzymes impliqués dans la mélanogenèse (Tyrosinase, TRP1 et TRP2), les facteurs SOX9 et SOX10 ²⁹ et le récepteur hormonal membranaire MC1R (melanin-concentrating hormone receptor 1). Certains auto-anticorps retrouvés dans le sérum de ces patients sont moins spécifiques et sont dirigés contre des antigènes tissulaires communs non spécifiques des mélanocytes.

Le manque de spécificité et la variabilité des anticorps ne permet pas de déterminer clairement leur rôle dans la perte mélanocytaire et la dépigmentation. Il a été suggéré que les mélanocytes étaient plus sensibles aux lésions toxiques et/ou à médiation immunitaire que les kératinocytes et fibroblastes, entraînant des dommages létaux aux mélanocytes ²¹. Ainsi ce mécanisme d'immunité humorale pourrait être à l'origine de l'apoptose des cellules mélanocytaires et la perte de l'unité kératinocyte/mélanocyte ²⁶.

Également, compte tenu des faibles taux circulants d'anticorps dirigés contre les antigènes, il a été suggéré que l'immunité humorale jouerait un rôle secondaire et mineur dans la

dépigmentation. Aussi, des arguments permettraient de croire que l'immunité cellulaire et l'immunité humorale coopèrent dans la destruction des mélanocytes.

- **Le rôle de l'immunité cellulaire**

De nombreux travaux sur les modèles humain et animaux ont permis de mettre en évidence le rôle des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dans la destruction des mélanocytes au cours du vitiligo. En effet, dans le vitiligo inflammatoire, caractérisé par des lésions achromiques entourées d'un relief rouge, l'infiltration lymphocytaire se poursuivrait en direction de la peau contenant encore des mélanocytes suggérant le rôle fondamental de l'infiltrat inflammatoire dans la disparition des mélanocytes ³⁰.

De plus, des taux élevés de LTCD8+ ont été retrouvés en périphérie des lésions et au niveau sérique chez les patients atteints de vitiligo. Ces cellules expriment des marqueurs d'activation cellulaire telle que celles du complexe majeur d'histocompatibilité CMH type II (HLA-DR), l'interleukine 2 (IL-2) et des cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma (IFN γ) qui facilite le transport des LT au niveau de la peau et augmente l'expression d'ICAM-1 (jouant un rôle dans la présentation de l'antigène et l'activation du LT) ce qui laisse suggérer l'implication dans l'élimination et la destruction des mélanocytes ²⁶.

De plus, deux voies de signalisation ³¹ sont particulièrement étudiées ces dernières années dans le vitiligo :

- **la voie des IFN γ -chimiokines** : les LT CD8+ spécifiques des mélanocytes s'infiltrent dans la jonction dermo-épidermique adjacente aux mélanocytes en bordure des lésions dépigmentées et participe à la destruction des mélanocytes. IFN γ est la cytokine qui joue un rôle central dans la pathogénie du vitiligo. En effet, l'expression des gènes induits par l'IFN γ y compris le récepteur des chimiokines des LT (CXCR3) et ses ligands CXCL9 et CXCL10 est régulée à la hausse dans les lésions cutanées dépigmentées ³². Cette voie a également été identifiée comme une voie potentielle dans l'initiation et la progression du vitiligo. En effet, les LTCD8+ auto réactifs produisant l'IFN γ favorisent la dépigmentation. L'IFN γ stimule en parallèle

les kératinocytes pour qu'ils expriment CXCR3 et pour recruter de nouveaux LT réactifs aux mélanocytes³² ce qui conduit in fine à la perte mélanocytaire et à l'exacerbation des lésions du vitiligo préétabli.

De plus la liaison de IFN γ à ses récepteurs permet d'activer le système de transduction du signal Janus kinase JAK/STAT (JAK 1-2 et STAT1).

- **La voie JAK/STAT** a récemment été mise en évidence comme jouant un rôle dans le vitiligo³² : en effet, l'IFN γ active la voie JAK/STAT1 en se liant à son récepteur de surface cellulaire. Cette liaison entraîne une phosphorylation de STAT1 qui initie la transcription des gènes. Dans le vitiligo, lorsque la voie JAK/STAT est inhibée, le détachement des mélanocytes de la couche basale de l'épiderme qui expriment peu la E-cadhérine (étape critique de l'apoptose des mélanocytes) est perturbée. Également, l'inhibition de la voie JAK/STAT entraînerait une diminution du MMP-9 (sécrété par les kératinocytes en réponse à l'IFN γ et au TNF α qui augmentent chez les patients atteints de vitiligo)³².

Ainsi, la voie JAK1-2/STAT1 est depuis ces dernières années, très étudiée dans la pathogénie du vitiligo et est devenue une cible thérapeutique privilégiée, pour développer de nouveaux traitements très prometteurs dans la prise en charge de cette maladie, dont le ruxolitinib.

Les inhibiteurs de JAK tels que le ruxolitinib, bloquent la signalisation de l'IFN γ , contribuant ainsi à la repigmentation des lésions du vitiligo³².

La compréhension de ces mécanismes permet de valider l'importance de cette voie dans la pathogénie du vitiligo et les perspectives de sa prise en charge (détaillées en partie III).

Cependant, même si les connaissances sur la pathogénie du vitiligo se consolident, on ignore toujours si la théorie auto-immune/immune est la principale cause de la destruction mélanocytaire ou si elle n'est qu'un épiphénomène amplifiant cette perte mélanocytaire.

B) ORIGINE GENETIQUE

L'origine génétique du vitiligo a été étudiée pour la première fois en 1960 lorsque *Stuttgen et Teindel* ont rapporté les cas de huit familles dont plusieurs membres étaient atteints d'un vitiligo³³. Par la suite, de nombreuses études scientifiques ont pu démontrer que le risque global de développer un vitiligo sur la base de prédispositions génétiques serait estimé entre 75% et 83% alors que les facteurs environnementaux comprendraient seulement les 20% restants³⁴.

En effet, des études épidémiologiques à grande échelle ont permis de mettre en évidence que la fréquence globale de survenue d'un vitiligo chez les parents au premier degré s'élevait à 7% avec un risque de 7,8% pour les parents et 6,1% chez les frères et sœurs, ce qui est cohérent avec une origine héréditaire selon le modèle polygénique et multifactoriel³³.

Le vitiligo est donc défini comme une maladie multifactorielle, basée sur une transmission non mendélienne et polygénique.

Dans une étude visant à cartographier les gènes de susceptibilité et les facteurs de prédisposition chez la population caucasienne et chinoise, plus d'une cinquantaine de gènes de susceptibilité ont été identifiés^{34 35} : NLRP1, FODX3, XBP1, DDR1....

La plupart des loci identifiés ont été détectés chez les européens (caucasiens), ce qui suggère une influence de l'origine ethnique.

Chromosome	Locus ou gène	Commentaire	Expression
17p13	NALP1 ou NLRP1	Gène associé aux maladies auto-immunes	+
22q12	XBP1	Le chromosome 22q12 a été associé à la pathogenèse du vitiligo avec les variants régulant l'expression du gène XBP1 ³⁴ . XBP1 est un facteur de transcription régulant l'expression du gène HLA de classe II (réponse cellulaire au stress et maladies auto-immunes)	+
1p31.3-p32.2	FOXD3	Gène candidat- caucasiens, vitiligo atypique, associé aux maladies auto-immunes ³⁴ .	+
4q13-q21	PDGFRA	Gène candidat- asiatique ³⁴ .	+
1p13	PTPN22	Code pour une protéine impliquée dans la signalisation des LT- associé aux maladies auto-immunes.	+
	IKZF4	Chinois et caucasiens- médié par FOXP3 sur les LT régulateurs ³⁴ .	+
X	FOXP3	Facteur de risque du vitiligo retrouvés dans plusieurs ethnies différentes ³⁴ .	+
	DDR1	Code pour un récepteur transmembranaire de la tyrosine kinase (protéine d'adhésion des mélanocytes) régulé à la baisse dans le vitiligo. Il forme un complexe avec la E-cadhérine (codé par CDH1), permettant le maintien de la structure épithéliale ³⁴ .	-

Tableau 1: Principaux gènes de susceptibilité potentiellement identifiés comme jouant un rôle dans la pathogenèse du vitiligo

Dès 1960, des travaux de tentatives d'identification de marqueurs génétiques impliqués dans le vitiligo sont initiés mais les résultats sont peu probants et fastidieux. Ce n'est que plusieurs années plus tard, que *Foley et ses collaborateurs* ³⁶ mettent en évidence l'association du sérotype HLA-DR4 classe II et du vitiligo.

Actuellement, plusieurs gènes HLA ont également été identifiés dans la pathogenèse du vitiligo comme facteurs de risque : HLA-A*33, HLA-Aw*31, HLA-DR4, HLA-DR7 et HLA-DQB1*0303. Quant aux gènes HLA-A*09 et HLA-Aw*19, ils diminueraient le risque de développer la maladie ³⁴.

Bien que le rôle de l'immunité et l'implication de certains gènes soit clairement identifiés de nos jours dans la pathogénie du vitiligo, d'autres théories ont été identifiées.

C) ORIGINE OXYDATIVE (THEORIE STRESS OXYDANT ET RADIATION UV)

L'origine oxydative du vitiligo via le stress oxydatif est considérée comme l'un des événements pathogènes possibles dans la perte des mélanocytes. En effet, les mélanocytes seraient sensibles aux métabolites oxydatifs (ROS-reactiv oxygen species tels que le peroxyde d'hydrogène, anion superoxyde, radicaux hydroxyl...) qui, en s'accumulant dans l'organisme, provoquerait une apoptose défectueuse des mélanocytes ³⁷.

Dans le vitiligo, plusieurs facteurs sont à l'origine du stress oxydatif et in fine à l'origine de la perte mélanocytaire ³⁷ :

- Le recyclage défectueux de la protéine responsable de la conversion de la phénylalanine en tyrosine dans l'épiderme des patients atteints de vitiligo qui entraîne une augmentation de la production intracellulaire de H₂O₂ ;
- La déficience mitochondriale et le statut antioxydant défectueux qui entraînent une augmentation de la production intracellulaire de ROS

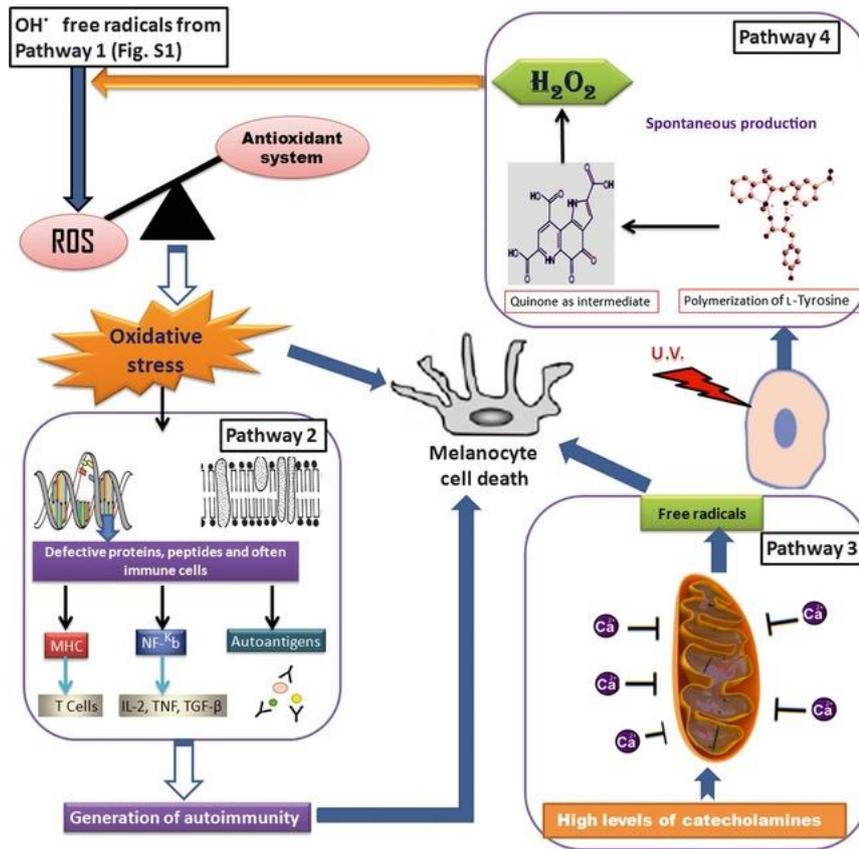


Figure 8: Voie de perte des mélanocytes d'après Laddha et al ³⁷

Explication du schéma :

- 1) Génération de ROS par des processus métaboliques
- 2) Déséquilibre de génération de ROS et système antioxydant conduisant à l'accumulation de radicaux libres à l'origine du stress oxydatif. Cette accumulation provoque des dommages sur l'ADN, la synthèse défectueuse de protéines et la désintégration de la membrane qui active l'auto-immunité.
- 3) Augmentation des catécholamines inhibe l'absorption du calcium intracellulaire par les mitochondries, et entraîne la production de radicaux libres.
- 4) Exposition aux rayons UV qui entraîne une production spontanée de quinone, à l'origine des ROS.

Ainsi, le stress oxydatif va provoquer des dommages sur l'ADN mitochondrial, une altération des lipides membranaires, et une altération des protéines entraînant une libération des cytokines telles que TNF α et TGF β 1, puissants inhibiteurs de la mélanogenèse.

Des ROS élevés augmentent également le niveau des cytokines IL-2, responsables de l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl2 rendant les LT résistants à l'apoptose. Cette apoptose défectueuse est responsable de la survie des LTCD8 cytotoxiques réactifs.

L'origine oxydative pourrait être mise en relation avec la théorie neurale, du fait de la production de ROS par les catécholamines. De plus, une synergie entre la théorie oxydative et la théorie auto-immune est probable puisque le stress oxydatif peut déclencher des réactions auto-immunes³⁷ impliquant une perte directe ou indirecte des mélanocytes. En effet, dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire crée un milieu inflammatoire avec accumulation de ROS, pouvant expliquer la pathogenèse du vitiligo inflammatoire. Mais la cause de cette réponse inflammatoire auto-immune et l'origine des ROS restent cependant toujours inconnues.

La pathogénie du vitiligo est donc très probablement un mélange de plusieurs mécanismes, ce qui démontre bien que le vitiligo est une maladie multifactorielle avec une pathogénie très complexe.

D) ORIGINE NEURALE (NEUROGENE)

Pendant de très nombreuses années et encore beaucoup trop aujourd'hui, on explique aux patients que la survenue de leur vitiligo est d'origine psychosomatique et qu'il n'y a pas forcément de traitement adapté et ciblé. Bien que l'origine psychosomatique soit très souvent liée au déclenchement ou à l'aggravation d'un vitiligo, la prise en charge du vitiligo ne doit pas être compromise puisque, désormais, de nouveaux traitements sont très prometteurs grâce à une meilleure connaissance de la pathogénie.

L'origine neurale, bien que controversée est un sujet de recherche assez populaire et a permis de mettre en évidence des données cliniques démontrant le déclenchement ou l'aggravation

d'un vitiligo à la suite d'un stress psychologique (décès, évènement familial, stress extrême, burn out ...) ³⁸.

Cette théorie se fonde sur la potentielle interaction entre les cellules mélanocytaires et les cellules nerveuses. Dans le cas du vitiligo segmentaire, nous avons vu que la dépigmentation suivait le trajet d'un nerf et atteignait un seul et même dermatome. Certains facteurs neurogènes tels que les catécholamines (noradrénaline, adrénaline et dopamine) ainsi que leurs métabolites pourraient jouer un rôle dans la pathogénie du vitiligo. En effet, chez les patients atteints de vitiligo, ces marqueurs neurogènes sont présents à un taux plus élevé dans les urines, y compris chez les patients avec vitiligo en phase active ³⁹. Ainsi, sous l'effet d'un stress extérieur, la synthèse des catécholamines augmente. Au cours de leur oxydation, les catécholamines peuvent libérer des radicaux libres dont le peroxyde d'oxygène qui vont s'accumuler dans l'organisme et qui peuvent avoir des conséquences néfastes sur les mécanismes de pigmentation : inhibition des enzymes antioxydantes, inhibition de la synthèse des mélanines, ainsi qu'une toxicité directe induite par les radicaux libres pouvant conduire à la destruction des mélanocytes. Ainsi, cette théorie pourrait mettre en évidence le rôle de la dimension psychologique (stress extérieur) dans la survenue d'un vitiligo.

E) PHENOMENE DE KOEBNER

Le phénomène de Koebner est un phénomène très bien connu des dermatologues. Il est décrit pour la première fois dans les années 1870 par Heinrich Koebner comme l'apparition de lésions psoriasiques dans la peau non atteinte de patients psoriasiques après un traumatisme cutané ⁴⁰.

De nos jours, le phénomène est retrouvé dans plusieurs types de mélanoses dont le vitiligo et se caractérise par l'apparition ou l'aggravation de nouvelles lésions dans des zones de frottements, friction, irritation ou plaie, qui sont cliniquement et histologiquement similaires aux lésions de la dermatose dont le patient est atteint.

Le phénomène de Koebner est retrouvé chez 21 à 62% ⁴¹ des patients atteints de vitiligo avec des caractéristiques cliniques et histologiques identiques aux lésions préexistantes, souvent difficiles à distinguer du vitiligo initial. Le phénomène est particulièrement observé au niveau

des zones de frottements (coude, genou) alors que certaines zones anatomiques semblent être épargnées par le phénomène (cuir chevelu pileux, côté palmaire des mains) mais les données cliniques sont à ce jour encore très limitées⁴¹. Les lésions cutanées induisant le phénomène de Koebner peuvent être de toute nature : physique, mécanique, chimique, allergique, irritation, dermatose inflammatoire, thérapeutique... Même si la pathogenèse du phénomène de Koebner reste obscure, une classification globale pour différentes maladies a été proposée par *Ueki*⁴². Dans le vitiligo, il semblerait que 4 principaux mécanismes soient impliqués dans ce phénomène, à savoir :⁴¹

- L'activation des mécanismes à médiation immunitaire ;
- L'augmentation du stress oxydatif ;
- L'adhérence défectueuse des mélanocytes (mélanocytorrhagie) ;
- La diminution de production des facteurs de croissance des mélanocytes (SCF/c-kit ; et bFGF/FGF2)

Afin de faciliter le diagnostic et la prise en charge, le Vitiligo European Task Force (VETF), réunissant plusieurs experts internationaux en dermatologie, a mis en place un consensus pour distinguer les différents sous-types de phénomènes de Koebner qui peuvent être cliniquement retrouvés dans le vitiligo.

Cette classification repose sur 3 grands principes : l'histoire du patient, l'examen clinique (zone de frottement ou zone de traumatisme) et l'induction de la lésion de manière expérimentale⁴¹.

Sous-type de Koebner	Description
Type 1	Si la réponse du patient est « oui » ou « parfois » à la question « Votre peau est-elle restée blanche après une lésion cutanée au cours de la dernière année ? »
Type 2A	Si lors de l'inspection clinique des dépigmentations sont présentes sur les sites de pression chronique (genou, coude) ou de frottement répété (vêtement, bijoux, accessoires).
Type 2B	Si à l'examen clinique et lampe de Wood, des dépigmentations sont présentes et clairement induites par un traumatisme (linéaire, ponctiforme, crénelé).
Type 3	Si au moins 1 lésion cutanée induite expérimentalement induit une dépigmentation nette et persiste pendant plusieurs mois.

Tableau 2: Sous-typologie du phénomène de Koebner selon la classification du VETF

Ainsi, la pathogénie du vitiligo est très complexe et résulte probablement de l'association de plusieurs de ces mécanismes. Bien que la plupart des preuves soutiennent une élimination immunitaire des mélanocytes comme étant la principale étiologie du vitiligo, les autres pistes comme la théorie génétique ou oxydative aident à ouvrir la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques. En effet, la plupart des gènes de susceptibilité identifiés dans le vitiligo codent pour des molécules du système immunitaire. De même, le déclenchement d'un stress oxydatif peut entraîner l'activation du système immunitaire par différents mécanismes décrits précédemment. La meilleure compréhension de l'étiologie du vitiligo a été fondamentale dans l'avancée des connaissances sur cette pathologie. Avec une meilleure connaissance de la pathogénèse de la maladie, nous avons vu que de nouvelles cibles thérapeutiques ont pu être identifiées et les progrès thérapeutiques sont considérables avec des résultats très prometteurs pour la prise en charge des patients.

IV. CLINIQUE

A) SYMPTOMATOLOGIE

Les lésions du vitiligo se caractérisent par l'apparition de « taches » blanches ou dépigmentées sur la peau. Les plaques sont achromiques, sans reliefs, et généralement bien dessinées, délimitées avec des contours géométriques précis. La taille (quelques mm à quelques cm), le nombre et la distribution des lésions sont variables d'un individu à l'autre et sont fonction du type de vitiligo. L'évolution de la maladie est très imprévisible et son extension est variable (formes localisées à étendues à l'ensemble du corps).

B) CLASSIFICATION DES VITILIGOS

La classification des vitiligos a été proposée pour la première fois en 1977 par *Koga* sur la base de critères cliniques précis et définit deux types de vitiligos aux étiologies et caractéristiques cliniques différentes : le **vitiligo segmentaire (VS)** et le **vitiligo non segmentaire (VNS)** ²⁰.

Dans cette classification, des confusions coexistaient puisque le terme de « vitiligo non segmentaire » était utilisé comme terme générique pour définir différents sous-types de vitiligos généralisés distincts du vitiligo segmentaire, y compris le vitiligo acro-facial, généralisé, muqueux et universel. Depuis ces dernières années, des consensus internationaux ont eu lieu pour affiner le diagnostic, orienter la recherche clinique et garantir une prise en charge optimale des patients ⁴³.

1) *Vitiligo segmentaire*

Le **vitiligo segmentaire**, est une forme très localisée du vitiligo, et plutôt rare ^{43 44}.

- Les lésions sont unilatérales le long d'un ou plusieurs dermatomes (territoire de peau innervé par un nerf donné). Les lésions apparaissent le plus

fréquemment le long du dermatome innervé par le nerf trijumeau (75%), suivi du dermatome thoracique, cervical, lombaire et sacré ⁴⁵

- Il se développe surtout chez l'enfant ou l'adulte jeune ;
- Son évolution est rapide (6 à 24 mois) mais se stabilise et s'arrête ;
- Il affecte précocement les poils avec une pertes mélanocytaires des follicules pileux (50% des patients atteints de poliose dans les zones touchées) ;
- Généralement, il n'est pas associé à d'autres pathologies auto-immunes ;
- Le visage est touché dans plus de 50% des cas, puis le tronc, les extrémités, les bras, les jambes et le cou ;
- Un dysfonctionnement du système nerveux central serait à l'origine des lésions du vitiligo segmentaire.
-

2) *Vitiligo généralisé ou non segmentaire*

Le **vitiligo non-segmentaire** est la forme la plus fréquente et la plus généralisée du vitiligo. Il représente plus de 90% des cas de vitiligo ⁴³.

- Les lésions sont bilatérales et symétriques sur le corps ;
- L'âge de survenue est variable et peut débuter pendant l'enfance ;
- Son évolution est imprévisible. Elle est généralement progressive avec poussées itératives ;
- Généralement, la dépigmentation des poils et des cheveux est épargnée mais la dépigmentation peut apparaître avec la progression de la maladie sous forme de plaques localisées (plaque de cheveux ou poils gris/blancs...) ;
- Elle peut toucher les zones de frottements et de frictions, plus connu sous le nom de phénomène de Koebner ;
- Les taches ou macules dépigmentées sont de taille variable (quelques cm de diamètre) et au cours de l'évolution, des bords hyper-pigmentés peuvent apparaître chez les personnes à peau foncée après exposition aux UV ;
- Il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes ;
- Les lésions sont majoritairement présentes au niveau de la tête, tronc, cou, et extrémités ⁴⁵.

Comme décrit dans la classification VGICC, plusieurs sous-types de vitiligos non-segmentaires co-existent dont les caractéristiques cliniques sont décrites ci-après.

a) Vitiligo non segmentaire acro-facial

Dans le vitiligo acro-facial, les zones de la peau touchées sont généralement limitées au visage, tête, mains, et pieds. Le diagnostic différentiel réside dans la dépigmentation des doigts distaux et des orifices faciaux. Au cours de l'évolution de la maladie, le vitiligo acro-facial peut s'étendre à d'autres zones du corps et ainsi entrainer un vitiligo non segmentaire généralisé.

b) Vitiligo universalis

Le vitiligo universalis est la forme la plus étendue du vitiligo non segmentaire et l'ultime stade de développement des autres formes de vitiligo non segmentaire. Il survient généralement à l'âge adulte. La dépigmentation est présente sur presque la totalité du corps avec une atteinte de 80 à 90% de la surface corporelle de l'individu atteint de la pathologie. Certaines régions du corps peuvent quant à elle rester pigmentées. De manière générale, le vitiligo universalis est la conséquence d'un vitiligo généralisé qui a évolué progressivement vers une dépigmentation presque complète de la peau et des cheveux.

c) Vitiligo muqueux

Ce type de vitiligo se caractérise par l'atteinte d'une muqueuse, le plus souvent buccale ou génitale. Il peut se présenter dans le cadre d'un vitiligo généralisé s'il est associé à d'autres zones cutanées atteintes ou encore comme une affection isolée. Dans ce cas et selon la nomenclature VGICC, il sera catégorisé comme un vitiligo « non classé » après au moins 2 ans de suivi dermatologique.

d) Vitiligo mixte

Il est caractérisé par l'apparition concomitante d'un vitiligo segmentaire et d'un vitiligo non segmentaire.

Ainsi, la classification VGICC (Vitiligo Global Issues Consensus Conference) et nomenclature désormais en vigueur est la suivante : ⁴³

Type de vitiligo	Sous-types
Vitiligo segmentaire (VS)	Uni-, bi- ou plurisegmentaire (une seule partie du corps ou un seul côté d'un segment)
Vitiligo non segmentaire (VNS)	-Acro-facial (visage-main) -Muqueuse (plus d'un site) -Universalis (atteinte à 80-90% de la surface corporelle) -Mixte (associé à un VS) - Variantes rares
Vitiligo indéterminé ou non classé	Focal (localisé à une seule zone spécifique ou quelques zones localisés) Muqueuse (un site isolé)

Tableau 3: Classification des types de vitiligo selon le VGICC

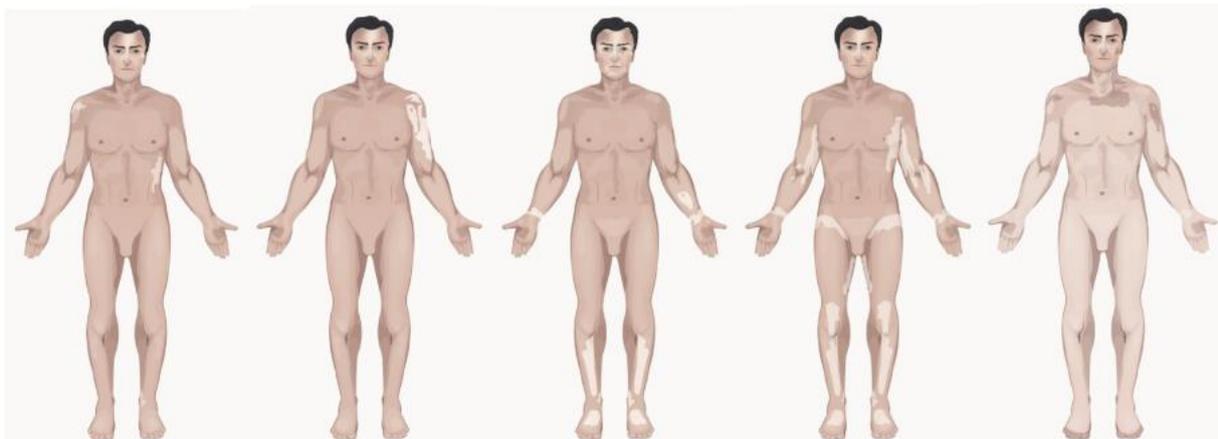


Figure 9: Les différents types de vitiligo: focal, segmentaire, acro-facial, généralisé, universel d'après Vitiligo Bordeaux ⁴⁶

3) *Mesure de la surface corporelle atteinte par un vitiligo*

En fonction du type de vitiligo, l'atteinte de la surface corporelle peut être un paramètre très utile à mesurer afin d'évaluer la sévérité d'un vitiligo, son évolution ou bien encore l'efficacité et la réponse aux traitements. Plusieurs échelles standardisées et de qualité sont donc utilisées par les professionnels de santé tant pour le diagnostic que pour l'évaluation d'une réponse à un traitement ou encore dans le domaine de la recherche pour comparer les résultats de plusieurs études entre-elles :

a) VASI (Vitiligo Area Scoring Index)

Il s'agit d'une échelle quantitative standardisée ⁴⁷ permettant de déterminer le pourcentage de base d'atteinte du vitiligo (dépigmentation ou repigmentation) sur la base que le corps est séparé en 5 grandes régions distinctes : extrémités supérieures (sauf mains), tronc, membres inférieurs (sauf pieds), mains et pieds. Une unité de main (paume et surface des doigts) représente 1% de la surface du corps. Le VASI est calculé pour chacune des 5 régions du corps grâce au produit de la surface du vitiligo en unités de mains (1% par unité) par la gravité de la dépigmentation dans chaque unité de main mesurée (de 0 à 100% selon le référentiel suivant).

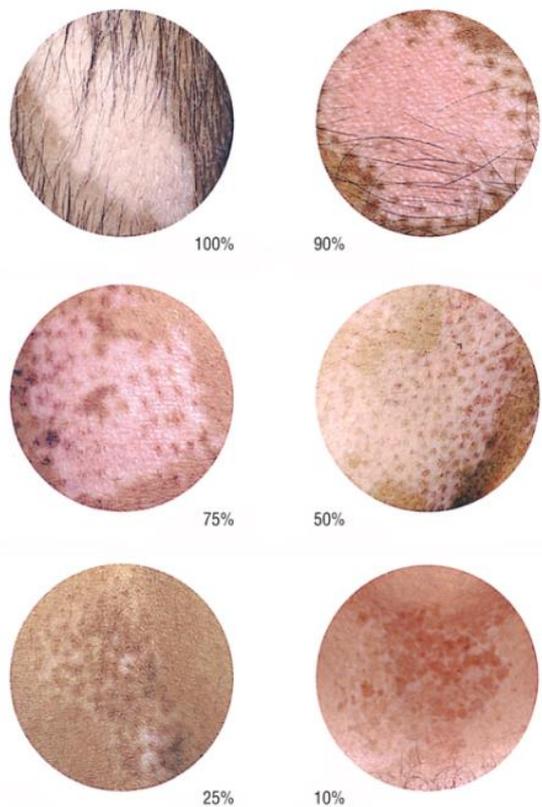


Figure 10: Evaluation standardisée pour évaluer le degré de dépigmentation pour définir le VASI ⁴⁷

Il est également possible de calculer le VASI sur l'ensemble du corps à l'aide de la formule suivante :

$$\text{VASI} = \sum [\text{Unité de Mains}] \times [\text{Depigmentation Residuelle}]$$

Le VASI est un score compris entre 0 et 100. Cette méthode sensible peut également être utilisée pour calculer la réponse au traitement d'un individu.

b) F-VASI (Face-VASI) et T-VASI (Total-VASI)

Le F-VASI est utilisé pour évaluer les atteintes faciales du vitiligo. Il est mesuré en faisant la somme de toutes les unités du bout des doigts de chaque lésion de vitiligo sur le visage⁴⁸. Le F-VASI varie de 0 à 3.

Dans la plupart des essais cliniques, dont ceux qui ont permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib crème, c'est le F-VASI75 qui est utilisé comme critère principal de jugement.

Le T-VASI est l'outil qui permet d'évaluer la surface corporelle totale du vitiligo.

c) VETFa (Vitiligo European Task Force)⁴⁹

Cet outil combine l'analyse de l'étendue, du stade et de la progression de la maladie. Ce score dérive de la règle des neuf de Wallace, utilisée pour mesurer l'étendue d'une surface atteinte chez des patients brûlés.

Dans le cadre du vitiligo, cette règle peut être utilisée pour :

- Evaluer l'étendue de la dépigmentation : chaque partie du corps est associée à un multiple de 9% : 4,5% pour chaque face de la tête et du cou, 18% pour chaque face du tronc, 4,5% pour chaque face de chaque membre supérieur, 9% pour chaque face de chaque membre inférieur, 1% pour la région pubis. Les pieds et les mains sont évalués séparément et ne rentrent pas dans le calcul de la règle des 9.

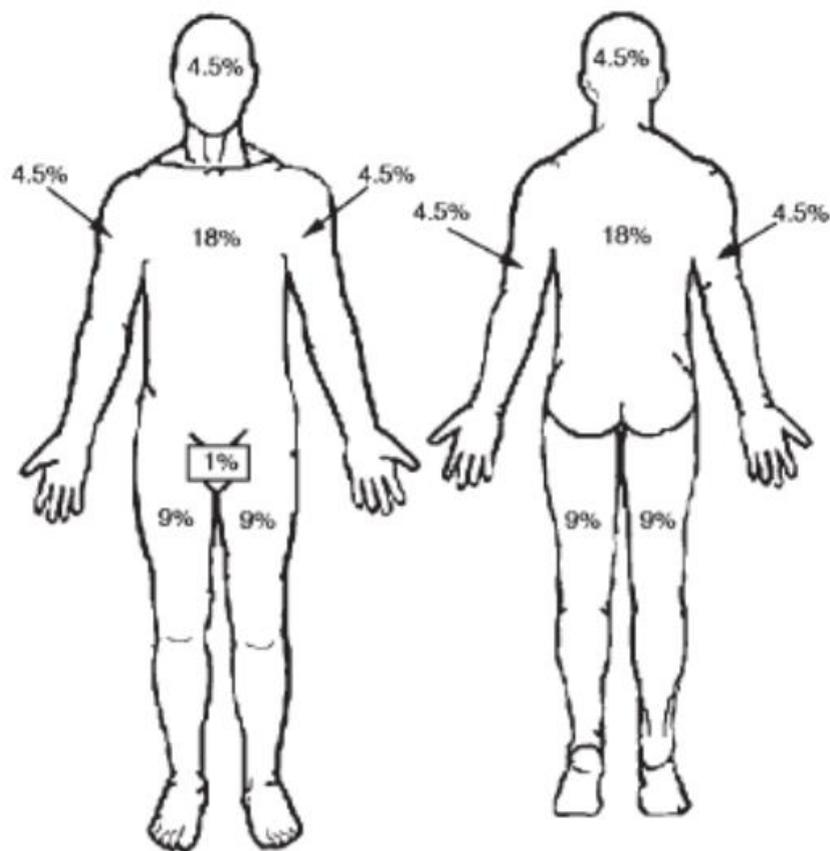


Figure 11: Evaluation de l'étendue d'un vitiligo selon le score VETFa ⁵⁰

- Evaluer la **sévérité** des lésions (stade ou « staging ») : un score de 0 (pigmentation normale) à 4 (dépigmentation totale) est attribué en fonction de la sévérité de la dépigmentation à la plus grosse macule/lésion de chaque région du corps (tête et cou, tronc, membre supérieur, membre inférieur, pieds et mains).
- Evaluer la **progression** (« spreading ») de la maladie : un score de - 1 (régressive), 0 (stable), +1 (progressive) est attribué en fonction des mêmes régions du corps à la plus grosse macule/lésion de la zone.

Ainsi, les outils VASI et VETFa ont fait leur preuve et sont jugés comme fiables et puissants ⁴⁹ pour l'évaluation du degré de dépigmentation chez les patients atteints de vitiligo. Toutefois, pour une utilisation en pratique courante clinique, ces deux outils peuvent être fastidieux et montrent leurs limites.

d) Vitiligo Excellent Score (VES)

Cet outil clinique a été établi par l'International Vitiligo Score Working Group⁵¹. En pratique, ce dernier s'est avéré plus fiable et plus pratique que l'ancienne méthode VASI. Il s'agit d'un score global d'étendue du vitiligo à un moment précis. Le score est exprimé en pourcentage de surface corporelle atteinte ou par le degré d'étendue en fonction de la région du corps variant de 0 à 6. Ce score a été adapté en VES plus afin d'optimiser la précision pour évaluer l'efficacité d'un traitement (évaluation dynamique) en introduisant une échelle périfolliculaire⁵².

C) DIAGNOSTIC DU VITILIGO⁵³

Le diagnostic du vitiligo est essentiellement clinique. L'examen est réalisé le plus souvent par un dermatologue de ville ou à l'hôpital. Généralement, le patient se présente au cabinet suite à l'apparition de taches blanches sur la peau qui peuvent être à première vue plus ou moins caractéristiques d'un vitiligo. Le diagnostic différentiel est essentiel afin d'écarter d'autres pathologies cutanées qui pourraient être responsables de l'apparition de ces taches blanches comme le psoriasis, l'eczéma, le pityriasis versicolore, ou le piébaldisme ...

L'examen clinique⁵⁴ repose sur une observation visuelle des lésions/macules blanches achromiques, uniformes, bien délimitées. Le diagnostic peut être très rapide et sans appel dans le cas de lésions très caractéristiques, d'une localisation précise ou encore de la présence de lésions au niveau des zones de frottements tels que le pli du coude ou les genoux et caractéristiques du phénomène de Koebner. A l'inverse, le diagnostic est plus complexe, en particulier dans les formes débutantes, et peut ainsi nécessiter l'utilisation de la lampe de Wood (lampe UVA à longueur d'onde cible 365 nm) ou d'un dermoscope (transillumination d'une lésion avec grossissement). La lampe de Wood est l'instrument de choix pour diagnostiquer un vitiligo, elle permet de visualiser des plaques discrètes non identifiables à l'œil nu (en particulier chez les personnes à peaux très claires) et d'apprécier la réserve mélanocytaire. Lors d'un traitement, elle permet d'évaluer la repigmentation des lésions.

Pour assurer le suivi du patient et mesurer l'efficacité des traitements mis en place, il est recommandé de prendre des photos de chaque lésion afin d'évaluer la progression de la maladie.

Les examens biologiques ne sont pas nécessaires dans le diagnostic d'un vitiligo. Toutefois, afin de rechercher l'étiologie du vitiligo et parce qu'il est souvent associé à d'autres pathologies, il peut être recommandé de faire un dépistage d'une hypothyroïdie par mesure de la TSH et de l'anticorps anti-TPO, de contrôler le taux de vitamine D, de glucose ou de réaliser une numération de formule sanguine.

Par la suite et afin d'affiner la prise en charge, le dermatologue peut également questionner le patient sur :

- Ses antécédents personnels (dont maladies auto-immunes) ;
- Ses antécédents familiaux ;
- Son phototype ;
- La date et le contexte d'apparition des lésions, son évolution, la localisation, la surface corporelle atteinte, les traitements essayés (le cas échéant) ;
- Son terrain d'anxiété et de dépression ;
- Sa qualité de vie (DLQI indice de qualité de vie en dermatologie, score de 3 à 15).

L'accompagnement du patient et le suivi de sa maladie est fondamental, c'est pourquoi il est nécessaire de réaliser un entretien complet afin d'adapter au mieux la prise en charge.

En parallèle, des études sont en cours pour utiliser en routine d'autres outils qui pourraient être utiles pour affiner le diagnostic du vitiligo : biopsie optique non invasive, techniques d'imageries par ordinateur, spectroscopie ou encore colorimétrie. A l'heure actuelle, ces méthodes ne sont pas utilisées en routine mais donnent de bons résultats par rapport aux méthodes standards que sont la lampe de Wood et la dermoscopie⁵³.

PARTIE 2 : TRAITEMENTS DE REFERENCE DANS LA PRISE EN CHARGE DU VITILIGO

De nos jours, plusieurs traitements existent pour la prise en charge du vitiligo. Qu'ils soient médicamenteux, de photothérapie, combinés, chirurgicaux ou adjuvants, chacun des traitements disponibles doit être adapté au type de vitiligo et doit être discuté de façon collégiale avec le patient. Au-delà de la prise en charge médicamenteuse que l'on peut proposer, la dimension psychologique est fondamentale pour l'accompagnement du patient dans sa pathologie. En effet, la qualité de vie des patients souffrant de vitiligo est très souvent perturbée suite au déclenchement de cette pathologie, générant un profond désarroi. La mise en place d'une relation thérapeutique de qualité avec son médecin est indispensable et peut avoir une influence sur l'observance du traitement. Comme précise *l'Association Française du Vitiligo sur son site internet* ⁵⁵, « en devenant acteur de sa maladie, elle n'est plus vécue comme une fatalité où le malade ne serait qu'une victime du système de santé ressenti comme défaillant ».

Les objectifs des traitements pour le vitiligo reposent sur 3 grands piliers complémentaires :

- 1) Stopper la perte mélanocytaire et donc bloquer la dépigmentation ;
- 2) Induire une différenciation et une prolifération des mélanocytes pour induire une repigmentation des lésions ;
- 3) Prévenir les récurrences ;

En fonction du type de vitiligo (actif ou stable, segmentaire ou non segmentaire), la prise en charge peut être différente. Plusieurs paramètres tels que la gravité, l'activité, l'étendue, la localisation des lésions, l'impact psychologique et le phototype de la peau sont à prendre en compte dans le processus de décision. Ainsi, tous ces paramètres doivent être clairement expliqués au patient afin qu'il puisse choisir avec le médecin quel sera le traitement le mieux adapté avec un objectif de traitement réalisable. Les experts recommandent de plus en plus, une prise de décision partagée dans le domaine du vitiligo afin que le patient puisse prendre en compte les différentes options thérapeutiques, discuter de ses préférences, être informé des avantages et des inconvénients de chaque traitement.

La grande problématique des traitements jusqu'alors disponibles dans la prise en charge du vitiligo, était leur utilisation en tant que médicament hors-AMM, c'est-à-dire utilisés en dehors des indications prévues par l'autorisation de mise sur le marché accordée par les autorités de santé. L'efficacité de ces traitements étaient plus ou moins démontrée, en fonction du type de vitiligo, délai de prise en charge, observance. L'arrivée sur le marché d'un 1^e médicament ayant obtenu une AMM dans le vitiligo non segmentaire est une étape clé dans le tournant de la prise en charge de cette pathologie.

Un autre des inconvénients des traitements disponibles est que la durée doit être de l'ordre de 6 à 24 mois pour obtenir une efficacité optimale, ce qui peut parfois décourager les patients.

Nous allons dresser la liste des traitements reconnus et utilisés dans la prise en charge du vitiligo aujourd'hui, ainsi que leurs principaux mécanismes d'action.

I. TRAITEMENTS PERMETTANT D'INDUIRE UNE REPIGMENTATION DE LA PEAU

En septembre 2023, le JEADV a publié le consensus du VITF (Vitiligo International Task Force) sur les nouvelles recommandations d'experts mondiaux de dermatologie pour le diagnostic et la prise en charge du vitiligo ⁵⁶. L'algorithme prend en compte le type de vitiligo, le stade et l'évolution de la maladie, le but du traitement et permet d'orienter le choix de prise en charge des patients.

Dans la prise en charge du vitiligo non segmentaire, les traitements qui permettent d'induire une repigmentation sont différents en fonction du stade de la maladie et les recommandations thérapeutiques sont ainsi spécifiques :

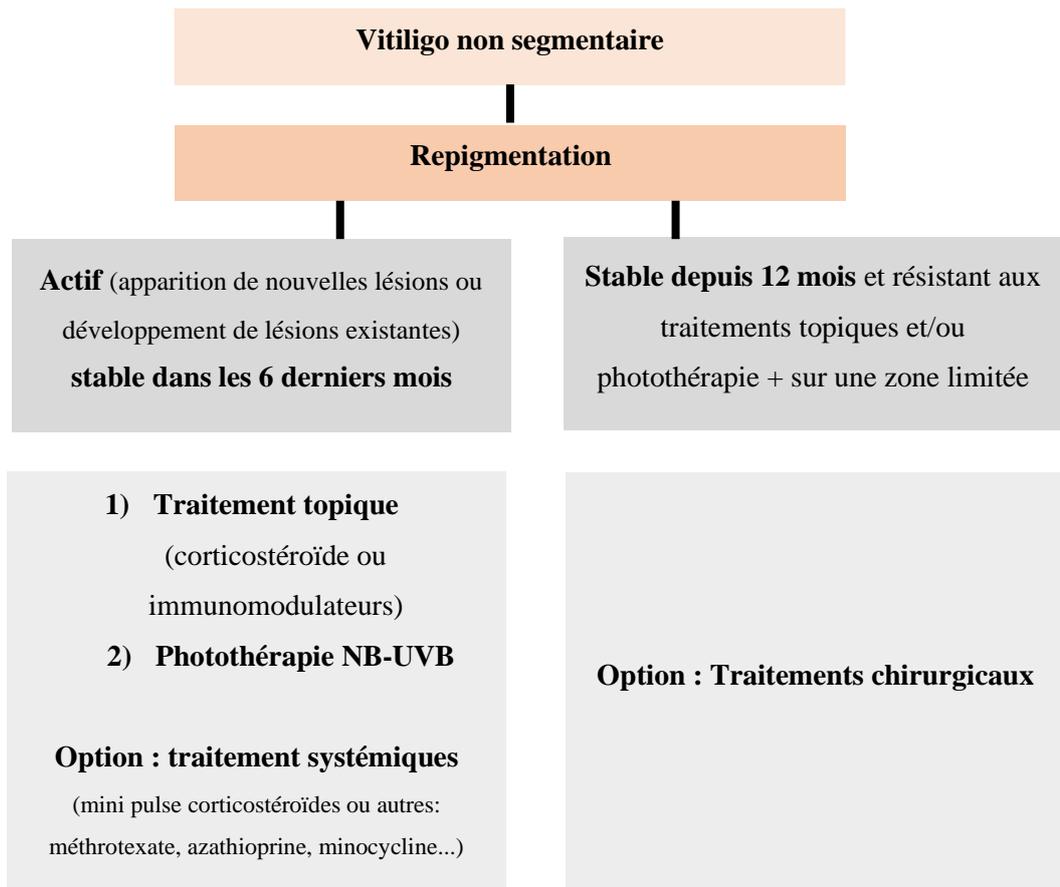


Figure 12: Algorithme - Prise en charge du vitiligo non segmentaire- traitements de repigmentation ⁵⁶

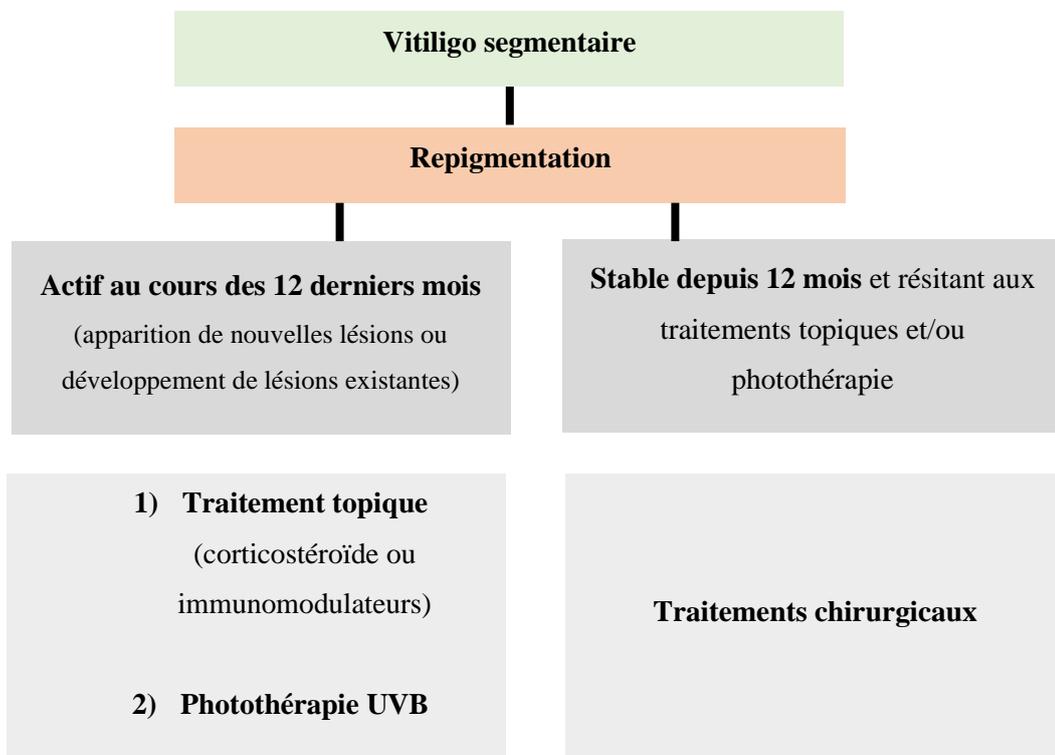


Figure 14: Algorithme - Prise en charge du vitiligo segmentaire- traitements de repigmentation ⁵⁶

Dans les vitiligos stables, les traitements actuels permettraient de fournir une repigmentation complète ou quasi-complète dépendant de la zone anatomique : 70% des cas sur le visage, 50% des cas sur le corps, 25% sur les saillies osseuses mais reste toujours exceptionnelle sur les extrémités des mains et des pieds ⁵⁷. Cependant, le processus de repigmentation étant un processus extrêmement long pouvant aller jusqu'à 24 mois, l'accompagnement du patient est fondamental. Il faudra attendre 6 mois avant de pouvoir juger de l'efficacité ou de la réponse du patient au traitement proposé. Il est donc essentiel d'informer de manière transparente le patient pour obtenir la meilleure observance et adapter sa prise en charge psychologique.

De plus, des études récentes ont clairement mis en évidence le rôle des UV dans la repigmentation ⁵⁸. Actuellement, le consensus est sans appel, l'utilisation d'un traitement topique sans association à une photothérapie ne permettra pas de fournir de bons résultats de repigmentation ⁵⁷. Il est donc très fortement recommandé de combiner un traitement local avec de la photothérapie.

A) TOPIQUES LOCAUX

Parmi les traitements topiques recommandés on retrouve notamment :

- les dermocorticoïdes ou corticostéroïdes locaux puissants à très puissants,
- les inhibiteurs de la calcineurine (immunomodulateurs) à base de tacrolimus et pimécrolimus.
- les analogues de la vitamine D3 ;

Très récemment, la crème topique inhibiteur JAK ruxolitinib 1,5% a été ajoutée aux nouvelles recommandations puisqu'il s'agit du premier traitement approuvé par la FDA et l'EMA dans la repigmentation du vitiligo non segmentaire (détaillé en partie 3).

1) Dermocorticoïdes

Les corticostéroïdes locaux ou dermocorticoïdes sont le traitement de référence et de première ligne dans la prise en charge du vitiligo segmentaire et non segmentaire.

Les dermocorticoïdes sont classés en 4 groupes en fonction de leur activité :

- Classe 1 : Action très forte (*ex : clobétasol*)

- Classe 2 : Action forte (*ex : béthaméthasone dipropionate, hydrocortisone, diflucortolone*)
- Classe 3 : Action modérée (*ex : désoside*)
- Classe 4 : Action faible (*ex : hydrocortisone*)

Dans le vitiligo, les dermocorticoïdes forts à très forts sont particulièrement recommandés pour application sur les lésions extra-faciales et de faible étendue et pendant une durée limitée chez l'adulte et l'enfant.

Posologie et précautions d'emploi

Les recommandations posologiques sont :

- 1 application quotidienne pendant 3 mois ;
ou
- 1 application 15 jours par mois puis arrêt pendant 15 jours, pendant 6 mois.

Également, les dermocorticoïdes peuvent être utilisés en alternative des inhibiteurs de la calcineurine pour traiter les lésions du visage ⁵⁹. Mais sur la base du consensus d'experts du VITF, les dermocorticoïdes doivent être utilisés avec précaution au niveau des paupières (risque de cataracte et glaucome), de la région axillaire et inguinale et chez les enfants, pour lesquels le traitement ne pourra pas excéder 2 à 4 mois.

Mécanisme d'action

Les dermocorticoïdes se lient au récepteur intracellulaire aux glucocorticoïdes (GR α). Cette liaison entraîne la dissociation du complexe GR α /HSP-90 et un changement de conformation permettant de découvrir le site de liaison à l'ADN ⁶⁰. Les dermocorticoïdes activent ou inhibent la transcription de l'ADN au niveau de sites spécifiques (p-GRE et n-GRE). Ils modulent la transcription des gènes codant pour des protéines pro-inflammatoires (TNF α , IFN- γ , IL-1, IL-2, IL-6...).

Les dermocorticoïdes ont donc une action **anti-inflammatoire** avec :

- ✓ La synthèse des facteurs anti-inflammatoires (lipocortine, interleukine IL-10, récepteur à l'IL-1...);

- ✓ L'inhibition de la synthèse des facteurs pro-inflammatoires (cytokines, interleukines...).

Ils ont également une **action immunosuppressive** par :

- ✓ La diminution de la prolifération et de la migration des LT ;
- ✓ La diminution de la fonction des macrophages ;
- ✓ L'inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) ;
- ✓ La diminution du nombre de cellules épidermiques de Langerhans présentatrices d'antigènes aux LT.

Les dermocorticoïdes possèdent également une **action vasoconstrictrice locale** (diminution de la synthèse de monoxyde d'azote diminuant œdème et érythème) et **une action anti-régénération cutanée** (diminution de la fonction des fibroblastes, réduction de la production de collagène). Ainsi, dans le vitiligo, l'utilisation de dermocorticoïdes vise à diminuer la réaction immunitaire et enrayer la destruction des mélanocytes.

Effets indésirables

L'inconvénient des dermocorticoïdes repose principalement sur l'incidence de leurs effets indésirables (locaux : atrophie cutanée, hypertrichose, éruptions acnéiformes...) qui augmentent avec la durée de traitement. C'est pour cette raison que la durée du traitement doit se limiter à une période assez courte. Toutefois, des études récentes⁵⁹ ont mis en avant que les effets indésirables de ces traitements peuvent être réduits en utilisant une posologie intermittente, soit 2 semaines de traitement puis 2 semaines d'arrêt, et ainsi permettre des traitements plus prolongés. De plus, un des autres inconvénients très préoccupants de ces traitements réside dans le risque de passage en systémique. C'est pourquoi il est fortement déconseillé d'appliquer ces topiques sur de larges surfaces de peaux ou sur des zones anatomiques à peau fine.

Résultats - Efficacité

Bien que ces traitements puissent montrer des résultats satisfaisants après de longues durées de traitement et que les coûts pour les patients soient acceptables bien que non remboursés (hors-AMM), l'observance des patients peut s'avérer assez faible. En effet l'application répétée et quotidienne d'une crème sur tout ou partie du corps/lésions peut s'avérer extrêmement

contraignante au quotidien, surtout dans le cas où de nombreux effets indésirables peuvent survenir.

C'est pour cette raison que d'autres topiques avec moins d'effets indésirables sont également disponibles dans l'arsenal thérapeutique.

2) *Inhibiteurs de la calcineurine*

Les inhibiteurs de la calcineurine appartiennent à la classe des immunosuppresseurs.

Indication de l'AMM

Par voie orale, ils sont indiqués dans la prévention des rejets de greffe. On retrouve essentiellement la ciclosporine ou le tacrolimus. Par voie topique, les inhibiteurs de la calcineurine tels que le tacrolimus (0.03% ou 0.1% pommade) ou le pimécrolimus (non commercialisé en France) sont indiqués dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère (eczéma) de l'adulte et de l'enfant en cas de réponse inadéquate ou intolérance aux dermocorticoïdes classiques.

Indication dans le vitiligo

Historiquement, le tacrolimus était utilisé hors-AMM dans le traitement du vitiligo. Cependant, depuis le 21 mars 2024, l'ANSM a officiellement accordé une autorisation pour le tacrolimus 0,1% dans le traitement du vitiligo chez l'adulte et l'enfant à partir de deux ans, dans le cadre de la prescription compassionnelle pour une durée de trois ans ⁶¹. Les topiques immunomodulateurs (TIM), tels que le tacrolimus, ont également montré des résultats satisfaisants dans la prise en charge du vitiligo ^{62 63}.

- ✓ **Le tacrolimus 0.1% pommade (ou 0.03% pommade)** est recommandé pour traiter les lésions du vitiligo sur le visage et les autres parties sensibles (cou, paupières, inguinal, axillaire ...) chez l'adulte et chez l'enfant ⁵⁹. D'ailleurs, une étude multicentrique française conduite avec le tacrolimus pommade 0.1%, dans le vitiligo non segmentaire du visage (vitiligo facial) de l'adulte a montré des résultats satisfaisants en termes d'efficacité et tolérance ⁶².

- ✓ **Le pimécrolimus 1%** peut également être utilisé mais ce traitement est non commercialisé en France.

Mécanisme d'action

Le tacrolimus est un macrolide inhibiteur de la calcineurine. La stimulation des LT, consécutive à la présentation de l'antigène par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, entraîne une cascade de réactions intracytoplasmiques qui aboutissent à l'augmentation du calcium intracellulaire et in fine à l'activation d'une protéine intracellulaire : la calcineurine. Cette protéine est une sérine/thréonine phosphatase qui a pour substrat le facteur de transcription NFAT. La déphosphorylation du NFAT induit la synthèse des cytokines (IL-2), responsable du signal de prolifération lymphocytaire.

- ✓ La ciclosporine se fixe à sa cible protéique de la famille des immunophilines, la cyclophiline et forme un complexe qui se lie à la calcineurine et bloque son action phosphatasique (bloque la phosphorylation du NFAT) ce qui stoppe la synthèse de l'IL-2⁶⁴ ;
- ✓ Le tacrolimus se fixe à sa cible protéique FK binding protein (FKBP) et forme un complexe qui se lie à la calcineurine et inhibe son activité phosphatasique (bloque la phosphorylation du NATF) et bloque ainsi la synthèse de l'IL-2⁶⁴.

Ainsi, dans le vitiligo, le tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine) serait capable d'interférer avec la perte mélanocytaire d'origine auto-immune/inflammatoire au niveau des lésions du vitiligo. Il jouerait également un effet modulateur dans la prolifération et migration mélanocytaire.

Posologie et précautions d'emploi

La posologie recommandée est de 2 applications quotidiennes (une application le matin et une application le soir) pendant 6 mois⁵⁷. En effet, la durée minimale du traitement doit être de 6 mois avant de juger de l'efficacité du traitement de repigmentation. Il est possible de prolonger le traitement à 12 mois ou plus si nécessaire. Le tacrolimus peut également être recommandé chez les enfants et l'efficacité est comparable à celle des dermocorticoïdes très forts pour les affections faciales et non faciales des vitiligos pédiatriques⁵⁹.

Effets indésirables

L'avantage de ce traitement par rapport aux dermocorticoïdes est évident puisque les effets indésirables sont moindres et la durée d'utilisation peut être beaucoup plus longue. Parmi les principaux effets indésirables décrits on retrouve essentiellement des effets locaux : rougeurs et des sensations de chaleur/brûlures, érythème et prurit qui sont des effets de classe qui s'estompent avec le temps. A l'heure actuelle, aucun effet systémique immunosuppresseur, infection, ou augmentation du risque de cancer de la peau n'a encore été reporté avec l'utilisation des topiques immunomodulateurs dans le vitiligo ⁵⁹. Ainsi, lors de l'accompagnement du patient, il est fondamental de lui conseiller de ne pas arrêter le traitement si des effets indésirables apparaissent. Il pourra lui être conseillé d'adapter les applications et de préparer la peau en appliquant la crème d'abord une fois tous les deux jours pendant 10 jours, puis une fois tous les jours pendant 10 jours puis reprendre à 2 applications quotidiennes.

Résultats - Efficacité

En termes d'efficacité de traitement, des résultats très satisfaisants sont reportés puisqu'en monothérapie, les TIM peuvent induire jusqu'à 25% de repigmentation chez 55% des patients et plus de 75% de repigmentation chez 18,1% patients après 3 mois ⁵⁹.

Des résultats très satisfaisants ont également été retrouvés chez les enfants (lésions de la tête et du cou) avec plus de 75% de repigmentation chez 35,4% des patients (enfants) ⁵⁹.

Il semblerait que l'association des inhibiteurs de la calcineurine topique avec de la photothérapie pourrait donner de meilleurs résultats mais les essais sont toujours en cours.

Les TIM, et en particulier le tacrolimus pommade fait donc partie des principales prescriptions hors-AMM reconnues à l'international ⁵⁹ (autorisation de mise sur le marché) et recommandées par le VITF dans le traitement du vitiligo. Grâce aux résultats très satisfaisants (étude VITAC^{62,65}), ce traitement est désormais disponible dans le cadre de l'accès compassionnel dans le traitement du vitiligo de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans. Cette évolution marque une grande victoire pour la France et pour les patients atteints de vitiligo qui peuvent désormais officiellement bénéficier d'un traitement reconnu et autorisé dans leur pathologie.

3) Analogues de la vitamine D3

Indication de l'AMM

Les analogues de la vitamine D topiques (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol) sont indiqués en traitement d'entretien dans les plaques liées au psoriasis. Ils luttent contre la multiplication anormale de certaines cellules de la peau. Les effets indésirables des analogues de la vitamine D sont moindres (irritation) et la durée du traitement peut être beaucoup plus longue que les dermocorticoïdes classiques. L'utilisation des analogues de la vitamine chez les patients psoriatiques a permis de mettre en évidence l'apparition d'une hyperpigmentation dans les zones traitées laissant penser que les analogues de la vitamine D pourraient jouer un rôle déterminant dans la repigmentation et être proposés dans la prise en charge du vitiligo ³⁵.

Indication hors-AMM

Dans le vitiligo, l'utilisation d'analogues de la vitamine D, tels que le calcipotriol ou le tacalcitol seuls n'est pas recommandée. Toutefois, en association à la photothérapie, les analogues de la vitamine D pourraient donner de bons résultats mais leur efficacité n'a jamais été clairement identifiée et est très controversée ⁵⁴.

Mécanisme d'action

Les analogues de la vitamine D3 jouent un rôle hypercalcémiant. Ils sont capables d'inhiber la prolifération des kératinocytes et de favoriser leur différenciation et sont très utilisés dans le psoriasis ⁶⁶. Pour le vitiligo, leur mécanisme est beaucoup moins bien connu et plus controversé. Les cellules de la peau, kératinocytes, mélanocytes et fibroblastes, possèdent des récepteurs à la vitamine D3 : l'activation de ces récepteurs peut induire l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, différenciation de ces cellules, y compris des mélanocytes ainsi que des réactions inflammatoires ³⁵. L'exposition des mélanocytes à la vitamine D3 favoriserait l'activité de la tyrosinase (principale enzyme de la mélanogenèse), et permettrait l'augmentation de la régulation de c-kit. Dans les kératinocytes, l'exposition à la vitamine D induirait une diminution de la prolifération et libération des cytokines pro-inflammatoires (IL-8 et IL-6) et une augmentation d'IL-10 ³⁵. De plus, la vitamine D inhiberait l'activation des LT et l'expression des gènes des cytokines TNF- α et IFN- γ ³⁵. Ainsi, les analogues de la vitamine D3 joueraient un rôle immunomodulateur et d'activation du développement des mélanocytes et de la mélanogenèse ⁶⁶.

Résultats - Efficacité

Les avis sur l'utilisation des analogues de la vitamine D3 dans la prise en charge du vitiligo sont très controversés. Ce traitement n'est donc pas un traitement de choix dans les nouvelles recommandations du VITF pour la prise en charge du vitiligo.

B) PHOTOTHERAPIE

Depuis la nuit des temps, les bienfaits de la lumière pour traiter certaines maladies de peau sont mis en avant. Qu'ils soient naturels ou artificiels, les rayonnements UV sont devenus aujourd'hui une arme thérapeutique dans de nombreuses maladies cutanées mettant en jeu des phénomènes immunologiques. De nos jours, la photothérapie fait partie des traitements de référence dans la prise en charge du vitiligo. Son objectif principal repose sur la stimulation des mélanocytes encore présents dans l'épiderme au niveau des lésions du vitiligo pour faciliter la repigmentation. La photothérapie joue à la fois sur l'activité du vitiligo mais également sur la repigmentation.

Généralement recommandés en association aux traitements locaux (dermocorticoïdes ou inhibiteurs de la calcineurine), les résultats de la photothérapie sont optimisés en fonction des patients, et en se focalisant sur l'observance du traitement dont le protocole peut parfois être contraignant. Le choix de la photothérapie locale ou corporelle généralisée dépendra de l'étendue des lésions, de leur distribution et de la faisabilité de l'exposition. De plus, l'exposition aux UV naturels peut être préconisée si cette dernière est modérée, en prenant en considération l'âge, le phototype et l'indice d'exposition UV ⁵⁹.

1) *NarrowBand-UVB (311 nm)*

Selon les recommandations du VITF, les UVB à spectre étroit sont le traitement de première intention dans le cas de vitiligo étendu et actif (évolution rapide) ⁵⁹.

- ✓ Une exposition **corporelle généralisée** sous NarrowBand-UVB (311 nm) est préconisée pour le :
 - Vitiligo non segmentaire (stable et actif)
 - Vitiligo localisé et avec des signes de progression rapide

- ✓ Une exposition **ciblée** (locale) avec NB-UVB (311 nm) ou avec une lampe ou laser à excimère (308 nm) est préconisée pour le :
 - Vitiligo segmentaire
 - Vitiligo localisé et stable non segmentaire
 - Vitiligo non segmentaire sur peau claire

Dans les vitiligos actifs, y compris les vitiligos segmentaires actifs pour lesquels la repigmentation est très difficile à un stade plus avancé de la maladie, il est fortement recommandé d'utiliser la photothérapie NB-UVB très précocement afin de stopper au plus vite la maladie et d'induire une repigmentation. Toutefois, les sites anatomiques tels que les doigts, orteils, et proéminences osseuses sont beaucoup plus résistants aux UVB et les résultats y seront moins satisfaisants.

Posologie et précautions d'emploi

Le protocole de photothérapie UVB est bien cadré, patient-dépendant et doit être mis en place de façon collégiale entre le patient et le dermatologue. De manière générale, la photothérapie est presque toujours associée à un traitement topique, plus rarement systémique pour obtenir une efficacité optimale de repigmentation.

Avant de débiter le traitement :

Des facteurs prédictifs de réponse au traitement peuvent être identifiés : âge, localisation des lésions sur le visage et le cou, apparition récente de la lésion. A l'inverse, des zones de cheveux blancs, des lésions importantes et anciennes, et les zones résistantes acrales sont de mauvais facteurs prédictifs.

Déroulé de la séance :

Pour les vitiligos étendus avec exposition corporelle généralisée, les séances se font au cabinet du dermatologue, en cabine UV, sur corps nu avec une protection oculaire et une protection pour les parties génitales de l'homme (afin de limiter le risque de cancer de scrotum). La durée de la séance doit être progressive : de 1 minute pour la première à une dizaine de minutes en fin de cure ⁴⁶.

Posologie - Protocole :

Les experts recommandent de débiter les séances par une dose fixe et d'augmenter progressivement les doses en fonction du phototype et de la réponse du patient ⁵⁹.

<p>Dose d'initiation</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ <u>Patients à peaux claires</u> : 200 mJ/cm² pour tout type de peau (évite la phototoxicité) ⁶⁷ ; ✓ <u>Patients à peaux foncés</u> : la dose de départ est plus importante : 400-500 mJ/cm² ⁶⁷.
<p>Augmentation progressive de la dose</p>	<p>Chaque dose est augmentée de 10% à 20% par séance en fonction de la sévérité de la lésion jusqu'à un maximum de 1500 mJ/cm² pour le visage et 3000 mJ/cm² pour le corps ⁵⁹.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ En cas d'érythème rosé asymptomatique : maintien de la dose jusqu'à disparition de l'érythème puis augmenter de 10 à 20% ; ✓ En cas d'érythème rouge asymptomatique : arrêt de la photothérapie jusqu'à ce que l'érythème devienne rosé puis reprendre la dernière dose tolérée ; ✓ En cas d'érythème symptomatique (douleur et bulle) : arrêt de la photothérapie jusqu'à cicatrisation et érythème rosé puis reprendre à la dose tolérée ; <p>De manière générale, les doses doivent être augmentées jusqu'à l'obtention d'un érythème non symptomatique sur les lésions du vitiligo ⁴⁶.</p>
<p>Rythme séance</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ La fréquence idéale est de 1 à 3 séances/semaine ; ✓ Nombre maximal non défini. <p>NB : Le patient est considéré non-répondeur au-delà de 30 à 48 séances.</p>
<p>Durée</p>	<p>Il est nécessaire de réévaluer le traitement après 6 mois et de le poursuivre tant que la repigmentation se poursuit.</p>
<p>Arrêt du traitement</p>	<p>Les UVB peuvent être arrêtés brusquement mais un programme d'entretien est recommandé après arrêt. De plus, une diminution progressive de la dose a également été suggérée après une repigmentation complète par le groupe de travail sur la photothérapie du vitiligo : 2 fois/semaine pendant un mois, puis 1 fois/semaine pendant un mois, puis 1 fois toutes les deux semaines pendant deux mois ⁶⁸.</p>

Tableau 4: Protocole de photothérapie NB-UVB dans la prise en charge du vitiligo

En cours de traitement

Il est possible au cours du traitement d'identifier une repigmentation périfolliculaire à la dermoscopie, signe d'une bonne réponse au traitement ⁵⁹.

Enfants

La photothérapie n'est pas recommandée pour les enfants en bas-âge pour des raisons pratiques évidentes. En alternative, le dermatologue peut proposer une exposition solaire naturelle modérée et régulière pour stimuler la repigmentation ⁵⁷. Toutefois, la photothérapie est possible chez les enfants, à partir du moment où ils sont capables de rester dans la cabine UV en respectant les règles de sécurité (port des lunettes et des protections, immobilisation ...) ⁴⁶.

Précautions particulières

Durant les séances, certaines zones doivent être protégées : aréoles mammaires, muqueuses génitales, paupières, visage si repigmenté. De plus, les paupières peuvent être exposées si besoin sans risque pour les yeux, à condition que le patient ait bien connaissance des règles de sécurité (garder les paupières fermées pendant toute la durée de la séance) ⁴⁶.

A chaque fin de séance, le suivi sera effectué minutieusement par le dermatologue. De plus, chez les patients ayant reçu plusieurs séances de photothérapie un suivi dermatologique régulier à vie devra avoir lieu. Lors des séances, l'utilisation d'agents photosensibilisants, tels que cosmétiques ou parfums est à proscrire ⁴⁶.

Effets indésirables

Le principal effet indésirable connu de la photothérapie NB-UVB est l'érythème et une xérodémie (sécheresse de la peau). Aucune corrélation significative entre les UVB et le carcinome basocellulaire ou mélanome n'a encore été mise en évidence à l'inverse de la PUVA thérapie pour laquelle de faibles risques de carcinome basocellulaire ont été décrits ⁵⁹. En effet, les patients atteints de vitiligo ont un risque moindre de développer un cancer de la peau.

De plus, afin de limiter le risque de sécheresse de la peau, principal effet indésirable de la photothérapie, le dermatologue pourra conseiller une crème hydratante à appliquer quotidiennement et plus particulièrement après chaque séance ⁴⁶.

2) Lampes et laser à excimères (308 nm)

Comme vu précédemment, ce type de lampe/laser est essentiellement indiqué dans le traitement des lésions localisées du vitiligo. Pour les zones plus étendues, ce dispositif n'est pas recommandé puisqu'il nécessiterait des durées de traitement beaucoup trop longues pour traiter de grandes surfaces ⁵⁹.

Par ailleurs, les traitements par les lampes et lasers à excimères sont tout aussi efficaces que la NB-UVB. Du fait d'une durée de traitement beaucoup plus courte qu'avec la NB-UVB, l'observance des patients est largement optimisée. D'ailleurs, la sécurité et l'efficacité est comparable avec la NB-UVB mais les coûts sont supérieurs, paramètre à prendre en compte dans la décision de la prise en charge du patient.

Parmi les principaux effets indésirables retrouvés avec les lasers à excimères on retrouve essentiellement des érythèmes et boursoufflures mais les effets à long terme ne sont pas bien connus et pourraient être opérateurs-dépendants ⁵⁹.

3) Photothérapie à domicile

Pour faciliter l'observance des patients et limiter le nombre de visites en centre de photothérapie ou chez le dermatologue, parfois très contraignantes pour les patients, les industriels ont créé des lampes UVB à spectre étroit à des prix plus ou moins abordables pour les patients.

Parmi les dispositifs disponibles sur le marché, on retrouve : ⁵⁹

- ✓ Des appareils portatifs pour le traitement des lésions focales ;
- ✓ Des appareils avec panneaux de taille moyenne pour les petites zones du corps ;
- ✓ Des appareils avec panneaux multiples pour les lésions plus étendues ;

Afin de déterminer la meilleure thérapeutique en fonction du patient, une première consultation de photothérapie en cabinet est indispensable pour déterminer les besoins et attentes du patient. Bien que ces dispositifs puissent apporter une bonne alternative pour les patients atteints de vitiligos localisés et peu étendus, il n'en demeure pas moins que ces dispositifs possèdent quelques limites non négligeables telles qu'un coût initial élevé, une faible production d'énergie de l'appareil au fil du temps, la nécessité d'un entretien et d'une maintenance de l'appareil ⁵⁹.

En termes d'efficacité, la photothérapie à domicile a démontré une meilleure observance des patients et des résultats de repigmentation similaires. Malgré tout, la satisfaction des patients est moindre par rapport à la photothérapie en cabinet ^{69,70}.

4) PUVA thérapie

Le concept de PUVA thérapie date de plus de 3000 ans, puisque son utilisation était déjà décrite dans l'Antiquité chez les Égyptiens et en Inde ³⁵. Le principe fondamental repose sur l'ingestion ou l'application locale d'extraits de plantes *Psoralea corylifolia* *Liannaesus* (Inde) et *Ammi majus* *Linnaeus* (Egypte), ayant plus ou moins un effet photosensibilisant. En 1948, El Mofty ³⁵ a démontré l'efficacité de l'utilisation d'un extrait de plante Ammi majus (8-methoxypsoralène ou 8-MOP) par voie orale ou topique en association aux UVA ou aux rayonnements solaires dans le traitement du vitiligo ³⁵. De nos jours, la PUVA thérapie est également connue sous le nom de photochimiothérapie. Il s'agit d'une forme de photothérapie qui associe irradiation de la peau à des UVA (320-400 nm) et prise d'un agent photosensibilisant (psoralène ou 8-methoxypsoralène). La PUVA thérapie est indiquée dans le psoriasis, les dermatites atopiques et autrefois dans le vitiligo.

Parmi les traitements de PUVA thérapie on retrouve donc :

- ✓ la PUVA par voie orale ;
- ✓ la PUVA par voie topique : ici, la dose cumulative d'UVA est plus faible que par voie orale et est donc possible chez les enfants. Cependant, la PUVA par voie topique semblerait moins efficace pour enrayer l'évolution de la maladie ⁵⁹ ;
- ✓ La KUVA thérapie : la keline est utilisée comme agent photosensibilisateur en remplacement du psoralène mais le principe reste le même ;
- ✓ La PUVA SOL : les rayonnements solaires sont directement utilisés comme source d'UVA.

Selon les dernières recommandations du VITF, la PUVA par voie orale n'est plus recommandée dans la prise en charge du vitiligo et augmenterait sensiblement le risque de mélanome et de cancer de la peau sans mélanome ⁷¹.

La PUVA topique et PUVA SOL (utilisant la lumière du soleil comme source d'UVA) sont quant à elles utiles pour le traitement des lésions localisées du vitiligo de l'adulte et de l'enfant de plus de 2 ans ³⁵. Une fine couche de crème à base de 8-MOP à très faible concentration

(0.01%) doit être appliquée sur la peau au niveau de la lésion au moins 30 minutes avant l'exposition aux UVA. La dose initiale d'UVA est de 0.12 à 0.25J/cm² avec une augmentation progressive de 0.12-0.25 J/cm² en fonction du phototype du patient et de sa réponse au traitement et jusqu'à obtention d'un érythème. Une à deux séances par semaine sont recommandées. La PUVA topique est plus avantageuse puisqu'elle nécessite une plus courte durée de traitement, et de plus faibles doses cumulatives d'UVA engendrant in fine moins de phototoxicité systémique et oculaire. De plus, elle s'affranchit des effets indésirables connus de la PUVA par voie orale telle que gastralgie, nausée, phototoxicité potentialisée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, les principaux inconvénients de cette thérapie sont les réactions vésiculaires sévères, l'hyperpigmentation péri-lésionnelle et les effets secondaires connus tels que les érythèmes et le risque de phototoxicité de la peau. En effet, le risque de survenue de cancer de peau à mélanome et sans mélanome demeure ⁵⁹. De plus, la PUVA topique ne semble pas très efficace dans la limitation de la progression du vitiligo actif³⁵.

Ainsi, pour une efficacité optimale de repigmentation et selon les recommandations du VITF, les UV doivent impérativement être associés à un traitement topique, qui est désormais le traitement de référence dans la prise en charge du vitiligo. Les UVB sont à privilégier par rapport aux UVA du fait des effets indésirables moindres et du risque minime de cancers cutanés avec la photothérapie UVB à spectre étroit.

Dans des cas plus étendus et si les patients ne répondent pas au traitement de référence médicamenteux et de photothérapie, d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées aux patients, dont les traitements chirurgicaux.

C) TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

Les patients peuvent être frustrés de l'inefficacité d'un traitement sur leur vitiligo. Dans la prise en charge thérapeutique du patient, il est fondamental de discuter de ces échecs (état d'esprit du patient, niveau d'observance, types de traitement essayé ...). Ceci est particulièrement vrai pour la prise en charge des vitiligos segmentaires stables, qui sont souvent hors de portée des thérapies ciblées immunitaires et inflammatoires (dermocorticoïdes ; inhibiteurs de la calcineurine topique ; photothérapie ...) et pour lequel les patients peuvent se voir proposer d'autres alternatives thérapeutiques tels que les traitements chirurgicaux.

Ainsi, dans le cas de vitiligos très étendus et non-répondants aux traitements médicamenteux, il est possible, avec accord du patient, d'envisager une chirurgie. Plusieurs typologies de chirurgies coexistent dans le vitiligo. Parmi elles on retrouve :

- **La greffe de tissus** : mini-greffe de tissu autologue, greffes épidermiques ultramines
- **La greffe de cellules** : transplantation cellulaire de suspensions de cellules épidermiques autologues contenant des mélanocytes,
- **La combinaison de deux techniques** : transplantation cellulaire et greffe d'épiderme ultramine

La chirurgie est une option envisageable pour tous les phototypes cutanés et indépendamment du type de vitiligo mais ce n'est pas une option à privilégier pour tous les patients.

Selon le consensus du Vitiligo International Task Force ^{56 59}, les techniques chirurgicales sont exclusivement réservées pour :

- ✓ **Les vitiligos segmentaires/focal** en échec thérapeutique avec les traitements de référence classiques et stables c'est-à-dire qu'aucune nouvelle lésion n'est apparue dans les 12 derniers mois sans traitement ;
- ✓ **Les vitiligos non segmentaire** qui peuvent également être de bons candidats pour les techniques chirurgicales en alternative aux traitements de référence dans le cas où les vitiligos sont stables, peu étendus (2 à 3% de la surface corporelle) ³⁵ et sans antécédents de phénomène de Koebner mais où le risque de rechute est beaucoup plus important pour ce type de vitiligo. Le risque doit donc être clairement explicité au patient avant de débiter la chirurgie ⁷².

Les techniques chirurgicales peuvent être ou non couplées à de la photothérapie par exposition aux UVB ⁷². L'évaluation de l'activité de la maladie sera réalisée par un suivi clinique sur la base de comparaison photographiques comparant deux points dans le temps, en utilisant notamment le score d'activité VASI.

Le choix du type d'intervention chirurgicale se fera en fonction de la localisation et de la taille des lésions à traiter.

Les limites des techniques chirurgicales résident essentiellement dans le fait que seul l'aspect des lésions va être traité : la repigmentation obtenue peut être de qualité satisfaisante mais la cause sous-jacente de la maladie n'est pas traitée directement par les interventions chirurgicales ³⁵.

1) Méthode basée sur la transplantation directe de tissu non traité

Parmi les greffes tissulaires (non traités) on retrouve :

a) Mini-greffe à l'emporte pièce

Principe

Cette technique consiste à prélever de petites biopsies (mini-greffons autologues) à l'aide d'une aiguille de 1 à 2 mm de diamètre d'un site donneur (peau normalement pigmentée) et de les transférer vers un site receveur (zone de lésion hypo pigmentée) dans des puits réalisés avec un poinçon de taille inférieure à intervalle régulier de 5 à 8 mm. Après la greffe, la lésion est recouverte par un pansement transparent et maintenu en place avec un ruban adhésif ^{35,73}. Pour accélérer la durée de l'intervention, des micro-poinçons motorisés de 0.8 mm de diamètre peuvent également être utilisés pour prélever et transférer les greffons ⁵⁹.

Dans le protocole initial, les zones greffées peuvent être exposées aux UVA deux fois par semaine pour faciliter et stimuler la repigmentation.

Usage

Son utilisation se limite à une grande surface pour des contraintes de temps.

Avantage

C'est l'une des techniques de chirurgie la plus simple et la moins coûteuse.

Effets indésirables

Au niveau du site donneur, il est possible de voir apparaître de petites cicatrices ou une hyperpigmentation post-inflammatoire. Dans de rares cas, il est possible de retrouver des signes

d'infection au niveau du site donneur. A l'inverse, au niveau du site receveur, l'aspect peut parfois être inesthétique, donnant un aspect tacheté (moucheté) et des signes d'infection peuvent également survenir ³⁵.

Résultats

La repigmentation s'obtient généralement plusieurs mois après la mini-greffe par coalescence de la pigmentation par les ilots greffés. L'aspect du greffon peut donner un aspect de pavé ou moucheté. Les résultats de repigmentation sont assez satisfaisants.

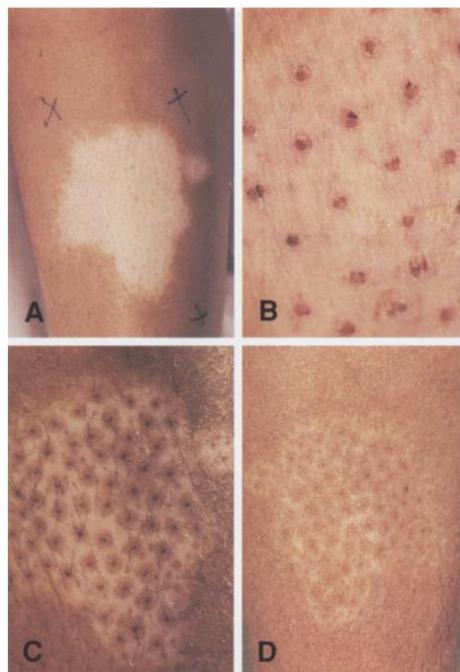


Figure 13: Résultats d'une mini-greffe sur une lésion de vitiligo du genou

Patient avec une lésion de vitiligo du genou (40 cm²). **A.** Avant la mini-greffe, **B.** Deux semaines après la greffe. **C.** Même lésion après 6 mois. **D.** Après 12 mois, la lésion montre une repigmentation à 96%, d'après Boersma et al. ⁷³

b) Greffe de tissu ultra-mince (à épaisseur divisée)

Principe

La greffe de tissu ultra-mince est une technique chirurgicale qui consiste à réaliser une dermabrasion de l'épiderme et du derme papillaire superficiel d'une lésion du vitiligo sur laquelle on vient apposer une greffe ultra-mince dermo-épidermique d'épaisseur comprise entre 0,8 et 0.15 mm ⁷⁴. Le transfert de la couche dermo-épidermique permet de réaliser le transfert des mélanocytes et des kératinocytes du greffon du donneur vers la zone de lésion vitiligo.

Certains facteurs tels que les cytokines et les facteurs de croissance libérés lors de cicatrisation des plaies pourraient jouer un rôle fondamental dans la stimulation de la repigmentation en facilitant la migration et la multiplication des mélanocytes ⁷⁴.

Protocole

La greffe doit être réalisée par un praticien habilité et avec minutie sur peau normalement pigmentée d'un site donneur à l'aide d'un outil d'une grande précision appelé dermatome haute vitesse à air comprimé. Le dermatome permet de réaliser des « coupes ou rasages » extra-fines au niveau du site donneur ³⁵. L'épaisseur du prélèvement doit être la plus fine possible afin de donner les meilleurs résultats et de limiter les risques de cicatrices au niveau du site donneur. Le site receveur est anesthésié afin de pouvoir réaliser la dermabrasion et le greffon ultra-mince est apposée directement sur la surface de la lésion à traiter. Des pansements sont ensuite appliqués sur la zone greffée et la zone donneuse afin de les protéger. Après 8 jours de traitement, les pansements peuvent être retirés et des visites de contrôle régulières doivent être initiées entre le patient et le praticien afin de juger de l'efficacité de la greffe et de mesurer le taux de repigmentation (intensité du pigment, propagation par péri-greffe, coloration, texture...) ⁷⁴. En post-opératoire, les patients peuvent également se voir proposer un traitement topique PUVA thérapie ou des corticostéroïdes par voie orale ⁷⁴. Le schéma de prise en charge post-opératoire doit être déterminé au préalable par le médecin et discuté avec le patient.

Usage

Ce type de chirurgie est possible pour tous les types de vitiligos à partir du moment où ils sont stables et sur des zones plus étendues (jusqu'à 200 cm²) que les zones traitées par mini-greffes ³⁵.

Inconvénients et effets indésirables

Cette technique demande une grande minutie de l'opérateur puisque l'épaisseur de la couche de greffon prélevée est déterminante pour l'obtention de résultats satisfaisants. L'efficacité de la chirurgie peut être réduite avec un prélèvement trop épais, et le risque de cicatrice du site donneur reste assez faible avec ce type de chirurgie. De plus, une hypopigmentation peut persister au niveau de la zone. Au niveau de la zone receveuse, il est possible de retrouver une hyperpigmentation, un aspect et texture de peau différente.

Résultats

Une étude a mis en évidence une efficacité supérieure de la greffe ultra-mince pour les lésions faciales, sur des sujets jeunes, et à peau foncée. Cette technique a donné de meilleurs résultats sur les vitiligos segmentaires et focaux par rapport aux vitiligos acraux. Il a également été mis en évidence que les vitiligos récents et stables étaient plus réceptifs que les vitiligos plus anciens ⁷⁴. De plus, l'utilisation de la PUVA thérapie topique et/ou de corticostéroïdes par voie orale améliorerait sensiblement la repigmentation et accélérerait le temps de repigmentation. De manière générale, il semblerait que cette technique donne des résultats satisfaisants (succès) dans 87% des cas ⁷⁵.

c) Greffe d'épiderme de « toits de bulles »

Principe

La greffe d'épiderme de « toits de bulles » est une technique chirurgicale qui consiste à venir greffer des « toits de bulles » obtenus par aspiration au niveau de la zone receveuse. Il s'agit de venir créer une bulle sous-épidermique au niveau du site donneur, de découper le toit de tissu épidermique et de venir le greffer sur un site receveur ⁶⁶. La repigmentation est obtenue par propagation de l'intérieur vers l'extérieur du greffon.

Protocole

Grâce à une machine d'aspiration reliée à des ventouses sur la peau de la zone donneuse (zone pigmentée), une cloque ou ampoule de succion de taille variable et gonflée de liquide se crée. Le « toit » de la cloque est ensuite découpée et est disposé sur une lame microscopique humidifiée par du sérum physiologique pour permettre à la fine feuille de tissu de rester plane et orientée, en vue de la greffe au niveau de la zone receveuse ³⁵. Pour préparer la greffe et pour faciliter l'adhésion du greffon, des cloques sont induites au niveau de la zone receveuse (hypopigmentée). L'épithélium des « toits de bulles » de la zone receveuse (hypopigmentée) est retiré et les « toits de bulles » des zones donneuses (pigmentées) sont greffés au niveau des zones receveuses. Cette préparation est ensuite transférée au niveau du site receveur à profondeur de la jonction dermo-épidermique ³⁵. Toutes les parties du corps peuvent être utilisées même s'il a été démontré que la cuisse et l'avant-bras étaient des zones privilégiées pour l'obtention de bulle/ampoule par succion ⁷⁶. En post-opératoire, une photothérapie pourra être proposée au patient ⁷⁶ pour stimuler la repigmentation.

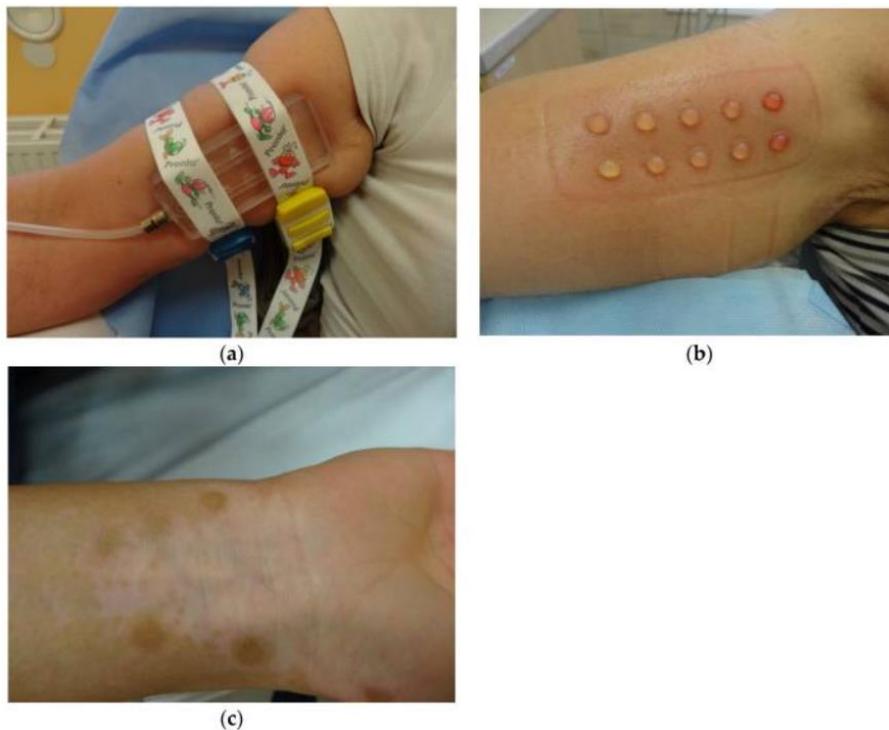


Figure 14: Technique de greffe en "toit de bulle" et résultats, issu *Frączek, A et al.*⁷⁶

(a) Induction de cloques sur l'avant-bras à l'aide d'une boîte d'aspiration ; (b) formation des cloques ou bulles ; (c) processus visible de repigmentation post-greffe à la périphérie du site receveur

Usage

Cette technique peut être envisagée pour le vitiligo segmentaire ⁷⁷ et peut être utilisée sur des lésions étendues, dans ce cas il sera possible de transférer plusieurs greffons les uns à côté des autres sur l'étendue de la lésion ⁶⁶. Il est également possible d'utiliser cette méthode autour de zones sensibles telles que la bouche et les paupières ⁷⁶. Chez les patients avec un vitiligo non segmentaire, le risque de rechute semble assez important, y compris chez les patients présentant un phénomène de Koebner, c'est pour cette raison que cette technique n'est pas à privilégier dans ce type de vitiligo ⁶⁶.

Avantages

L'avantage de cette technique est qu'il y a très peu de risque de cicatrice au niveau du site donneur. Cette méthode est relativement rapide et peu coûteuse pour le patient ³⁵.

Inconvénients et effets indésirables

La technique de succion des ampoules/bulles peut être très douloureuse chez les patients et prendre du temps. Ces paramètres sont à prendre en compte et à discuter avec le patient avant d'initier toute intervention chirurgicale. Toutefois, la douleur peut être réduite en utilisant une anesthésie locale et induction de chaleur avant l'aspiration. De plus, les résultats de repigmentation peuvent parfois être non-homogènes avec la coloration initiale et l'apparition d'un halo péri lésionnel peut apparaître ⁵⁹.

Résultats

La réponse cosmétique à la greffe par « toit de bulle » est très bonne puisqu'il y a très peu de risque de cicatrice ⁵⁹. De plus, une repigmentation complète a été retrouvée chez 90% des patients ⁶⁶.

2) Méthodes basées sur la greffe cellulaire

Le principal objectif des greffes cellulaires par rapport aux greffes tissulaires est d'éviter l'apparition de cicatrices hypertrophiques et d'une hypopigmentation au niveau de la zone donneuse.

a) Greffe cellulaire utilisant des suspensions de cellules épidermiques autologues (mélanocytes et kératinocytes) non cultivées

Principe

La greffe d'une suspension autologue de mélanocyte-kératinocyte non cultivée est le principe de base de cette technique.

Protocole

Historiquement, cette technique consistait à prélever un fragment de peau au niveau de la zone occipitale. Le greffon récolté était ensuite placé dans une solution de trypsine à 0,25% et incubé pendant 18h à 4°C pour faciliter la séparation de l'épiderme et du derme du fragment prélevé. Par la suite l'épiderme était placé dans l'EDTA puis dans une solution saline afin de faciliter la séparation mécanique des kératinocytes et des mélanocytes. Cette suspension était ensuite administrée aux cloques créées dans les zones receveuses. L'intervention durait en moyenne 2 jours ⁷⁶.

De nos jours, cette technique a largement évolué et l'intervention peut être réalisée en 3-4h en ambulatoire à l'aide de kits directement disponibles pour le praticien. Au niveau du site donneur, le praticien réalise une biopsie de peau grâce à un dermatome (4 à 10 cm² de 0,2 à 0,3mm) dans le but d'obtenir un tissu épidermique (contenant notamment les mélanocytes). La biopsie a généralement lieu au niveau d'une zone non visible (cuir chevelu, pubis, fesses) et sous anesthésie locale. Le tissu est ensuite plongé dans une solution enzymatique afin d'obtenir uniquement une suspension de cellules épidermiques (kératinocytes, mélanocytes, cellules basales, fibroblastes et cellules de Langherans)⁴⁶. Le praticien va ensuite préparer la zone receveuse par dermabrasion. Puis, la suspension cellulaire est ensuite appliquée directement à la surface de la zone receveuse (hypopigmentée). Un pansement sera réalisé et conservé pendant 7 jours et un suivi régulier post-opératoire avec le praticien sera programmé⁴⁶.

Usage

Cette technique peut être utilisée dans les vitiligos stables, segmentaires et focaux. Dans tous les cas, c'est la consultation clinique du vitiligo qui permettra de déterminer si une lésion peut être éligible à la greffe autologue. Le ratio à traiter ne devra pas excéder 1:10 (donneur/receveur)⁵⁹.

Avantages

Avec de très petites quantités de tissus du donneur, il est possible d'obtenir des résultats satisfaisants sur des étendues larges au niveau du site receveur⁵⁹. Cette technique permet d'éviter l'apparition de cicatrices au niveau du site donneur et du site receveur, ce qui est un avantage considérable pour le patient.

Résultats

Une repigmentation significative est observée avec cette technique chez plus de 70% des patients atteints de vitiligos stables, segmentaire ou focal⁷⁸.

b) Greffe cellulaire utilisant des mélanocytes purs cultivés

Principe

Cette technique est une technique innovante qui se base sur la greffe de mélanocytes issus de culture. Même s'il est possible d'obtenir des mélanocytes 100% purs, ce n'est pas l'objectif principal du traitement, ainsi la présence de quelques fibroblastes et kératinocytes n'affectera pas le résultat de la greffe autologue de mélanocytes. Grâce à cette technique, il est par contre possible de contrôler le nombre de mélanocytes appliqués par millimètre carré ³⁵.

Protocole

Le protocole est similaire à celui décrit pour la greffe cellulaire utilisant des suspensions de cellules épidermiques autologues (mélanocytes et kératinocytes) non cultivées à la différence que la suspension obtenue est ensuite mise en culture. Un fragment de peau est prélevé au niveau d'une zone donneuse saine et peu exposée telle que l'intérieur de la cuisse ou la fesse ⁷⁶. Le fragment de peau est ensuite immergé dans une solution enzymatique, préférentiellement de la trypsine afin de faciliter la séparation de l'épiderme et du derme. Par la suite, une étape d'isolement et de prolifération des mélanocytes est réalisée avec mise en culture sur un milieu sélectionné, et enrichi afin d'obtenir des mélanocytes de bonne qualité. La culture mélanocytaire est contrôlée au microscope électronique afin de s'assurer que les mélanocytes sont sains, de morphologie convenable et viables pour une greffe. La zone receveuse va ensuite être préparée par dermabrasion ou création de cloques (1-2 jours). Il est également possible d'injecter directement les mélanocytes cultivés au niveau du site receveur, ce qui sera beaucoup moins invasif pour le patient ⁷⁶.

Usage

Ce traitement est indiqué pour les patients atteints de vitiligo stable segmentaire et qui n'ont pas répondu positivement aux traitements de référence classiques. Elle peut être réalisée chez les adultes et chez les enfants ⁷⁶.

Avantages

Cette méthode permet d'obtenir un rendement plus élevé de mélanocytes de bonne qualité en utilisant moins de tissu donneur ⁶⁶. Il est très facile d'utiliser cette technique sur des surfaces de lésions étendues en une seule séance, ce qui représente un avantage considérable pour le patient.

Les mélanocytes en culture peuvent être cryoconservés ce qui permet d'affiner la programmation des séances en lien avec le patient ³⁵.

Inconvénients et effets indésirables

Des infections et des signes de koebnerisation (signes de rechutes) ont été décrits avec cette technique ³⁵. De plus, la greffe mélanocytaire nécessite des installations spécifiques habilitées à faire de la culture cellulaire (site habilité Good Manufacturing Practice GMP) et le personnel doit être dûment qualifié pour réaliser ce type d'acte. C'est également une chirurgie qui est longue et qui représente un coût non négligeable pour le patient. En routine clinique, ce type de chirurgie n'est donc pas une solution privilégiée même si les résultats sont prometteurs ⁵⁹.

Résultats

L'apparition d'un érythème dans les premières semaines post-opératoires est normale, la repigmentation peut être observée après 2 ou 3 semaines post-opératoires. De plus, dans un premier temps, il est possible d'observer une hypopigmentation en périphérie qui va s'homogénéiser avec le temps avec les cellules saines. Après un an de chirurgie, on peut considérer que la repigmentation obtenue est complète ³⁵. Ainsi, cette technique est une excellente alternative à la greffe tissulaire mais elle peut être aussi beaucoup plus contraignante et plus coûteuse pour le patient. De bons résultats ont été obtenus chez les patients atteints de vitiligo segmentaire et les résultats sont prometteurs pour les zones difficiles à repigmenter et particulièrement résistantes aux traitements non chirurgicaux (chevilles, jambes, articulations...) ⁶⁶.

Ainsi, les techniques chirurgicales semblent être une bonne alternative pour les patients qui répondent aux critères d'inclusion pour ce type de techniques. En tout état de cause, il est clair que ces techniques chirurgicales améliorent les résultats physiques et esthétiques et donc la qualité de vie des patients qui se retrouvaient en impasse thérapeutique et non-répondants aux traitements classiques de référence ⁶⁶.

II. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX POUR RALENTIR LA PROGRESSION DE LA MALADIE ET LA DEPIGMENTATION

Le vitiligo évolue très souvent par poussées au cours de la vie d'un individu mais en l'absence de marqueur biologique fiable, il est très complexe de prédire l'évolution de cette pathologie. Cependant, grâce aux progrès diagnostics, plusieurs aspects cliniques ont été mis en évidence, témoins d'une évolutivité forte du vitiligo parmi lesquels on retrouve :

- ✓ Un phénomène de Koebner : apparition de nouvelles lésions ou aggravation d'une lésion au niveau d'une zone de frottement prenant l'aspect de confettis ou petits points blancs ;
- ✓ Des bords hypochromiques et mal délimités (visualisable par lampe de Wood) ;
- ✓ Une dépigmentation en confettis ;
- ✓ Parfois, une bordure inflammatoire avec sensation de brûlure ou picotement.

Le diagnostic et la prise en charge rapide d'une forme active de vitiligo sont indispensables pour limiter l'évolution de la maladie. En effet, plusieurs études s'alignent sur le fait qu'il est beaucoup plus facile de bloquer une poussée de vitiligo et donc de ralentir l'évolution de la maladie plutôt que de repigmenter une lésion⁷⁹. De plus, la plupart des traitements actuellement utilisés sont des immuno-modulateurs qui donnent de très bons résultats en matière de stabilisation de la maladie. Cependant, une stimulation des mélanocytes par exposition UV est également très bénéfique pour la stabilisation de la maladie.

Il est important de noter que les risques de rechute sont très fréquents dès l'arrêt d'un traitement, c'est pourquoi la mise en place d'un suivi clinique régulier et/ou la mise en place d'un traitement d'entretien est vivement encouragée afin d'anticiper tous les risques de rechutes éventuels.

Selon les recommandations du VITF⁵⁶, les traitements de référence utilisés dans le vitiligo non segmentaire et segmentaire pour la stabilisation des lésions sont décrits ci-après :

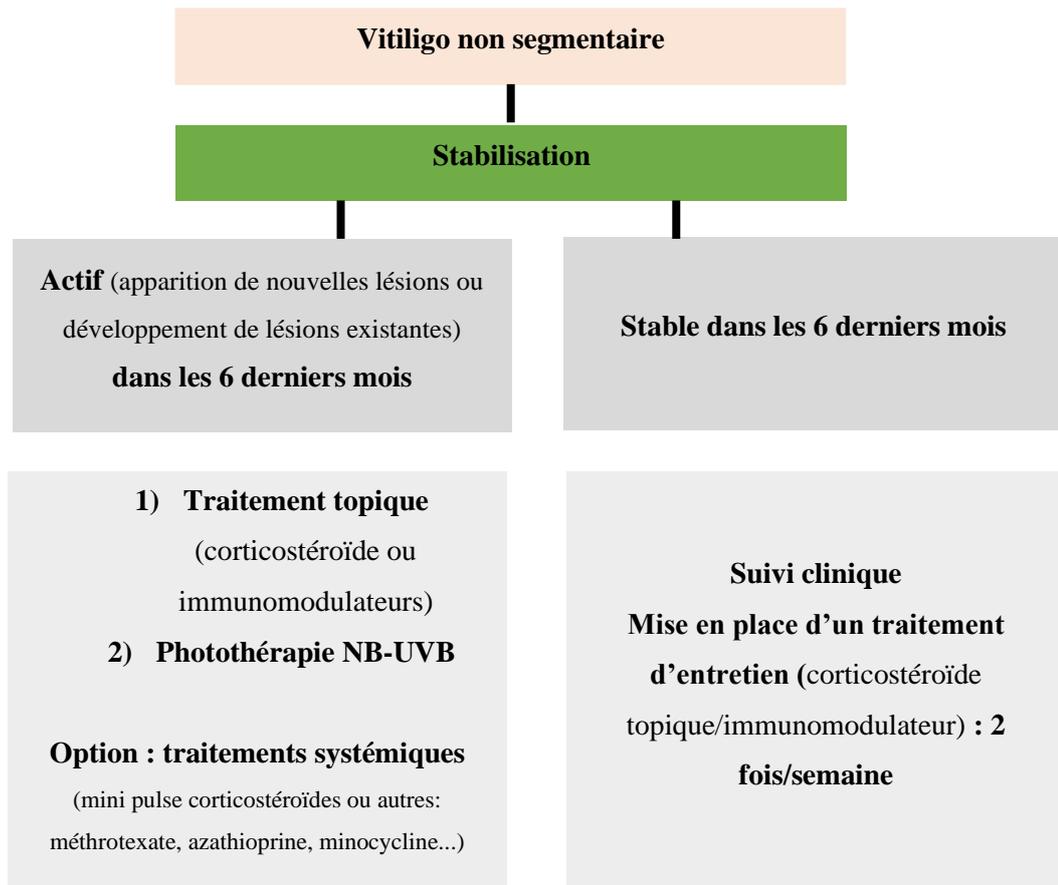


Figure 15: Algorithme - Prise en charge du vitiligo non segmentaire- traitements de stabilisation ⁵⁶

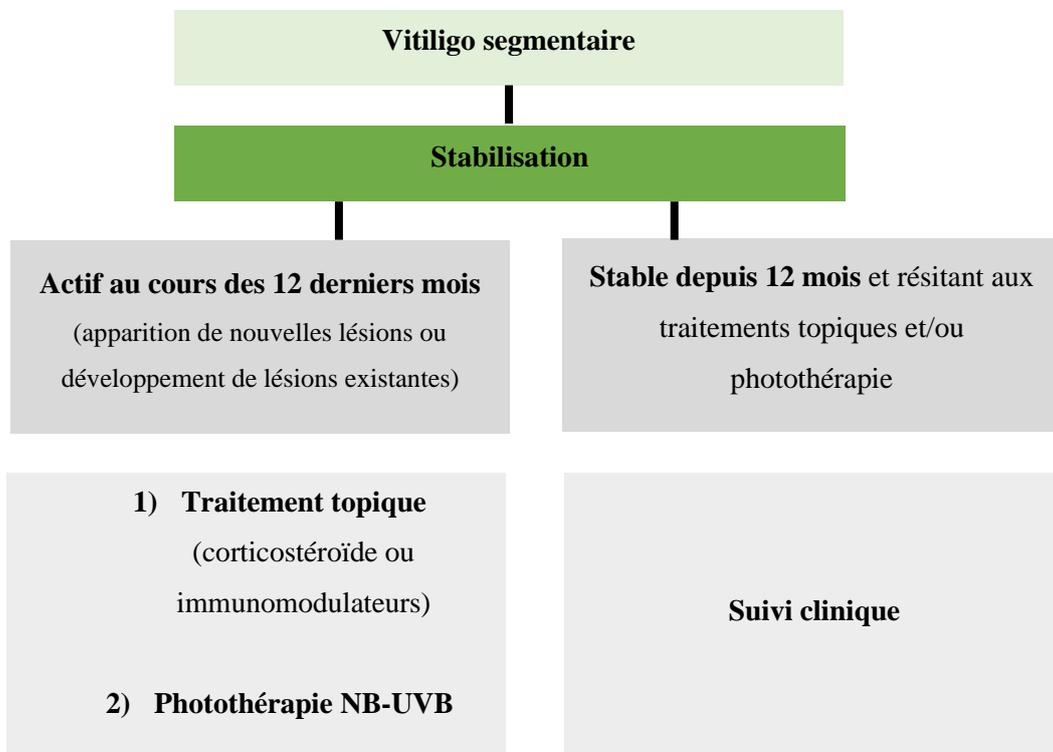


Figure 16: Algorithme - Prise en charge du vitiligo segmentaire- traitements de stabilisation ⁵⁶

A) TRAITEMENTS POUR LA STABILISATION DES VITILIGOS ACTIFS (SEGMENTAIRES ET NON SEGMENTAIRES)

Dans la stratégie de stabilisation et d'arrêt de progression de la maladie pour les vitiligos très actifs (segmentaires et non-segmentaires), les traitements de référence sont les mêmes que ceux utilisés dans la stratégie de repigmentation. Selon les recommandations des experts, limiter la progression de la maladie par un traitement aux propriétés immunosuppressives ou anti-inflammatoires est donc bénéfique quel que soit le type de vitiligo, y compris le vitiligo segmentaire (au cours des premiers stades de développement) ⁵⁶.

Parmi eux on retrouve donc :

- **Les traitements topiques à base de corticostéroïde ou topiques immunomodulateurs (inhibiteurs de la calcineurine...) ;**
- **La photothérapie NB-UVB**

Ces traitements sont détaillés dans la *Partie 2- I) Traitements permettant d'induire une repigmentation.*

En complément et de manière optionnelle, les experts proposent d'utiliser les traitements systémiques à base de corticostéroïdes.

- **Corticostéroïdes systémiques**

Dans le vitiligo, plusieurs corticostéroïdes ont été identifiés avec notamment la prednisolone, la dexaméthasone ou encore la béthamétasone. La prednisolone et la dexaméthasone par voie orale ont démontré une efficacité équivalente sur l'arrêt de la progression de la maladie et sur la repigmentation spontanée des lésions, selon une étude comparative menée par les équipes du *Département de Dermatologie et de Vénérologie de l'Hôpital militaire de Dakha* ⁸⁰.

Toutefois, l'usage des corticostéroïdes systémiques dans le vitiligo reste encore très controversé du fait de l'incidence très élevée des effets indésirables et du manque d'études sur leur mécanisme d'action et leur profil de sécurité.

Afin de limiter au plus les effets indésirables et de proposer un traitement adapté au patient, les experts ont mis en avant l'intérêt d'une utilisation en mini-pulse.

Indication et posologie

Actuellement, les recommandations des experts sont telles que l'usage des corticostéroïdes systémiques doit être limité aux vitiligos très actifs et sur des périodes limitées (spécifiquement en mini-pulses) pour la stabilisation ou la repigmentation des lésions. Pour la prise en charge des vitiligos non-segmentaires actifs, ce traitement peut être proposé de manière optionnelle, le plus souvent en association à la photothérapie et sous conditions spécifiques.

Ainsi, les recommandations des experts sont :

✓ **Mini-pulses orales (« week-end thérapie ») de corticostéroïdes 2 jours par semaine pendant 2 jours consécutifs pendant 3 à 6 mois⁸¹ :**

- Bétaméthasone (5 mg) ou dexaméthasone (2,5 mg-5mg en fonction du poids corporel)⁵⁹ ;
- Le traitement peut être interrompu brutalement mais il est fortement recommandé de diminuer progressivement les doses avant l'arrêt définitif et au moins 1 mois après le début du traitement⁵⁹ ;
Pour la population pédiatrique : un avis pédiatrique par un médecin est obligatoire, en particulier si le traitement excède 3 mois.

Certains experts recommandent d'utiliser la méthylprednisolone (équivalente à la dexaméthasone à une dose 5 fois plus élevée) ou la prednisolone et prednisone (équivalente à la dexaméthasone à une dose 6,5 fois plus élevée)⁵⁹.

Dans l'arrêt de la progression de la maladie, la thérapie à base de mini-pulse de corticostéroïdes était seule à donner des résultats très satisfaisants chez plus de 80% des patients mais les résultats sur la repigmentation restent peu satisfaisants en monothérapie⁵⁹. C'est pour cette raison que les experts recommandent également d'associer la photothérapie UVB à la corticothérapie mini-pulse. En effet, l'association d'une mini-pulse de corticoïde (dexaméthasone) avec de la photothérapie UVB semble avoir démontré des résultats satisfaisants sur la progression de la maladie et une meilleure tolérance du traitement avec des effets indésirables moindres pour le patient⁸².

✓ **Photothérapie UVB spectre étroit 2 à 3 fois par semaine pendant 6 mois** ⁸¹ :

- L'action de la photothérapie est double puisqu'elle joue à la fois sur l'activité du traitement corticoïde et sur la stimulation de la repigmentation.
- La photothérapie ne pourra pas être envisagée chez l'enfant mais selon la saison, le dermatologue pourra recommander une exposition solaire modérée et régulière pour stimuler la repigmentation.

Les aspects liés à la sécurité de ce traitement et le rapport bénéfice/risque doivent toujours être évalués avec le patient par le médecin. De plus, les cas de rechutes après l'arrêt du traitement sont très probables, l'utilisation à long terme des corticostéroïdes n'étant pas une solution envisageable. D'autres alternatives, dont la mise en place d'un traitement d'entretien, doivent donc être évoquées avec le patient ⁵⁹.

Mécanisme d'action

Des études ont démontré une abondance de macrophages, de LT, d'auto-anticorps chez les patients atteints de vitiligos. Les corticostéroïdes permettent donc de diminuer la destruction auto-immune des mélanocytes et semblent stimuler le développement et la prolifération des mélanocytes et in fine de la mélanogenèse ⁶⁶.

Effets indésirables

Bien que les corticostéroïdes systémiques donnent de bons résultats sur l'arrêt de la progression de la maladie, les profils de sécurité associés à ces molécules sont assez peu connus, et les effets indésirables limitent les traitements par corticostéroïdes systémiques. En effet, trop peu d'études de sécurité et d'efficacité à grande échelle ont été menées ⁶⁶. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment décrits, on retrouve les effets classiques des corticostéroïdes tels que prise de poids, insomnie, acné, agitation, troubles du cycle, hypertrichose (chez 12 à 69% des patients).

Résultats

L'utilisation de corticostéroïdes mini-pulse par voie orale a démontré de résultats satisfaisants sur l'arrêt d'évolution de la maladie dans près de 91,8% des cas ^{83 80}.

Par voie intraveineuse, une étude menée par *Sieter et al* ⁸⁴ a également mis en évidence des résultats très satisfaisants sur l'arrêt de la progression de la maladie et sur la repigmentation :

- ✓ l'administration de methylprednisolone (8mg/kg) pendant 3 jours chez des patients atteints de vitiligo généralisé a permis l'arrêt de la progression dans 85% des cas et une repigmentation dans 71% des cas ⁸⁴.
- ✓ L'administration de dexaméthasone 10 mg pendant 2 jours consécutifs/semaine pendant 24 semaines a montré des résultats satisfaisants sur l'arrêt de la progression de la maladie mais moins d'effet sur la repigmentation (seulement 37,6% des cas) ⁶⁶.

Cependant, les données disponibles restent très limitées et très controversées : les études conduites sont essentiellement rétrospectives, et nous ne retrouvons pas encore de données suffisantes d'études prospectives versus placebo ⁴⁶.

- **Autres agents immunomodulateurs systémiques**

Les molécules immunosuppressives tels que le méthotrexate, la cyclosporine, l'azathioprine et la minocycline pourraient également être envisagées chez les patients vitiligineux mais aucun résultat d'efficacité et d'innocuité ont clairement été démontrés ⁶⁶. Des études cliniques prospectives sont en cours pour tenter de mettre en évidence l'efficacité des inhibiteurs de la voie JAK par voie orale ⁵⁷.

B) TRAITEMENTS D'ENTRETIEN ET SUIVI CLINIQUE

Après une repigmentation satisfaisante, tout n'est pas gagné pour le patient atteint d'un vitiligo. En effet le taux de rechute s'élève à 44% dans l'année suivant l'arrêt du traitement ⁵⁶. Ainsi, l'utilisation d'un traitement d'entretien est vivement recommandée pour les patients.

1) Traitement d'entretien

- ✓ **L'application d'un topique immunomodulateur (tacrolimus 0,1% pommade) 2 fois par semaine pendant 6 mois peut être recommandée.** Le risque de rechute semble être diminué chez 40% des patients après 6 mois de traitement ⁵⁶.

Toutefois, il n'existe pas encore de consensus sur la durée du traitement d'entretien par application de topique immunomodulateur.

- ✓ **L'utilisation des dermocorticoïdes puissants 2 fois par semaine** est également envisagée par les experts comme traitement d'entretien et semble avoir démontré des résultats similaires ⁵⁶. En effet, ils seraient particulièrement intéressants en alternative du tacrolimus topique pour prévenir les rechutes au niveau des zones non sensibles ⁵⁶.

D'autres alternatives thérapeutiques telles que la photothérapie ou la corticothérapie systémique sont également étudiées dans la mise en place du traitement d'entretien dans le vitiligo mais à l'heure actuelle il n'existe pas encore de lien clairement établis en faveur de l'utilisation de telles thérapeutiques pour le traitement d'entretien de la prévention des rechutes du vitiligo ⁵⁶.

2) Suivi clinique

Dans la prise en charge du vitiligo, le suivi clinique est extrêmement important afin d'évaluer l'efficacité du traitement, le ressenti du patient face à sa maladie, son observance, l'impact psychologique et social ou encore pour identifier tout risque de rechute potentiel. Il est recommandé d'attendre au moins 6 mois avant de juger de l'efficacité ou de l'inefficacité d'un traitement.

Le suivi clinique devra être effectué tous les 3 à 6 mois chez un dermatologue, et la fréquence pourra être adaptée au cas par cas.

Les principaux signes cliniques qui seront évalués sont :

- ✓ Les signes pouvant être témoins d'une reprise d'activité du vitiligo (signe de Koebner, bords hypochromiques, lésions en confettis ...)

- ✓ L'évolution ou non des lésions pré-existantes ;
- ✓ L'efficacité du traitement (taux de repigmentation, arrêt d'apparition de nouvelles lésions ...)
- ✓ Scoring du vitiligo (VES, VASI...).

Le suivi peut s'effectuer par l'intermédiaire de prises de vues photographiques standardisées afin d'assurer une analyse comparative des lésions d'une séance à l'autre. Par exemple, au CHU de Bordeaux (un des centres de référence du vitiligo en France), un appareil, le Fotofinder®, fonctionnant à l'aide de flash UV permettant de faire ressortir les contrastes des zones dépigmentées, y compris celles non visibles à l'œil nu, est utilisé dans le but de mieux détecter et d'assurer un suivi précis des patients pris en charge. Il est également très facile de comparer les prises de vue d'une session à l'autre⁸⁵. Concernant la prise de vue photographique standardisée, il n'existe pas de consensus international clairement établi mais quelques recommandations ont toutefois été rapportées parmi lesquelles⁸⁶ :

- ✓ **La préparation du patient** : information du patient et recueil de son consentement ;
- ✓ **Le fond de prise de vue** : il doit être uni et dépourvu de tout élément distinctif pouvant influencer la photographie (de préférence sur fond blanc, sans reflet). Si possible, il faudra utiliser le même fond à chaque fois pour un même patient afin de faciliter le suivi photographique.
- ✓ **L'échelle de référence** : il est recommandé d'utiliser une échelle de référence, type règle, bandelette graduée ou encore sticker à placer à proximité de la lésion du vitiligo pour évaluer son étendue et son évolution au cours du temps.
- ✓ **Le positionnement du patient** : afin de faciliter la position standard du patient à chaque séance, il est recommandé d'utiliser un marquage au sol (type dessin de pied ou lignes fixes). De préférence, la prise de vue doit être effectuée sur patient debout et immobile.
- ✓ **La luminosité** : La luminosité est un facteur important à prendre en compte. La lumière doit être reproductible, l'utilisation d'un flash intégré peut être envisagée pour réduire les ombres et produire un éclairage uniforme. Pour les patients à phototype clair, il peut être recommandé d'utiliser une photographie UV pour améliorer le contraste entre les zones pigmentées et non pigmentées.
- ✓ **Le type d'appareil photo** : le praticien doit se placer à une distance de 1 à 1,5 mètre du patient. L'appareil photographique doit être disposé perpendiculairement au corps du patient ou de la lésion d'intérêt.

Sur la base de ces éléments, il est recommandé de prendre une dizaine de photographies sur les zones suivantes : 3 photos du visage (une frontale et 2 latérales de chaque côté) ; 1 photo pour le tronc antérieur et bras ; 1 photo pour les aisselles (les deux mains doivent reposer sur la tête) ; 1 photo pour les jambes et les pieds antérieurs ; 1 photo pour les mains ; 1 photo pour la tête postérieure ; 1 photo pour le cou et les pieds postérieurs ; et une photo pour les jambes postérieures ⁸⁶.

En parallèle de la consultation de suivi clinique, le praticien peut en profiter pour rediscuter du traitement avec le patient, le questionner sur son observance, ses inquiétudes, ses effets indésirables, ses attentes, son ressenti face à sa maladie et son traitement.

La mesure de l'impact psychologique et social est également fondamentale dans l'accompagnement thérapeutique du patient. En effet, le vitiligo est très souvent vécu comme un mal-être par les patients qui souffrent de l'aspect inesthétique que peut prendre leur peau avec l'apparition de toutes ces taches blanches. Certaines sont facilement dissimulées par les patients mais d'autres du fait de leur localisation (visages, mains) ne peuvent pas être cachées et sont directement exposées au regard d'autrui. Si le vitiligo n'est pas assumé par le patient, il peut avoir tendance à s'isoler du monde extérieur ce qui a un fort retentissement sur sa qualité de vie et ses interactions sociales. De plus, du fait de son évolution imprévisible, le vitiligo peut également être une source d'inquiétude chez le patient qui a peu de certitudes sur l'efficacité du traitement qui lui est proposé et sur les potentiels risques de rechutes auxquels il peut faire face.

Face à ce contexte particulier, la relation malade-médecin est fondamentale et l'alliance thérapeutique est un point clé de l'observance des patients.

C) DEPIGMENTATION

Dans de très rare cas, la dépigmentation peut être proposée à certains patients qui ont un stade étendu de vitiligo et dont la majeure partie de leur couleur de peau naturelle a disparu, ou s'ils ne souhaitent pas continuer l'utilisation de traitement pouvant repigmenter une partie des lésions. De manière générale, la dépigmentation est envisagée pour les patients atteints de vitiligo non segmentaire actif ou stable, avec des lésions très étendues (zones visibles et sensibles) et non répondants aux traitements classiques. Chez les patients à phototype cutané très foncé, il faudra soigneusement étudier le bénéfice/risque d'un tel traitement.

Le groupe d'expert du VITF a ainsi émis des recommandations précises quant aux alternatives de dépigmentation qui peuvent être proposées :

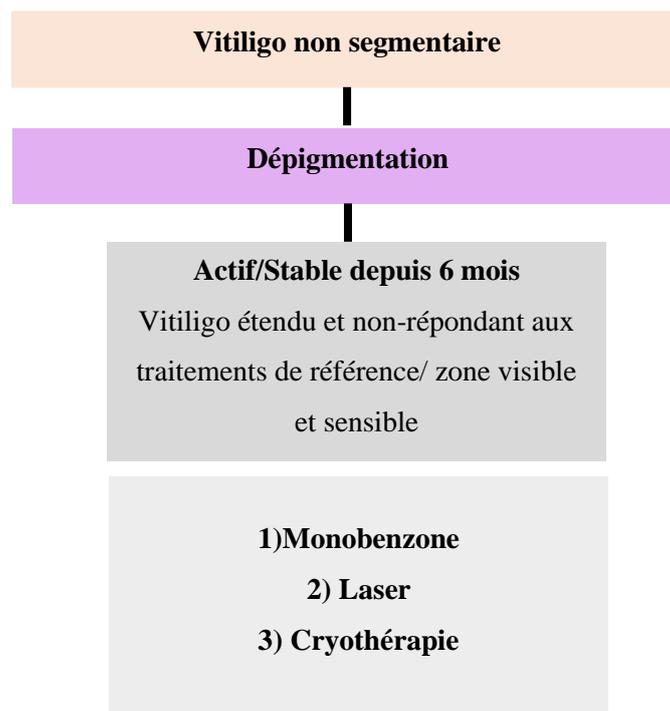


Figure 17: Prise en charge du vitiligo non segmentaire- traitements de dépigmentation ⁵⁶

De manière assez paradoxale, ici le patient ne cherche pas à repigmenter les lésions du vitiligo mais bien à dépigmenter les zones saines. En cas d'échec de dépigmentation, les experts recommandent de reporter le traitement à un stade ultérieur ⁵⁹.

1) Agents chimiques dépigmentants : Monobenzone et autres

Parmi les agents dépigmentants en forme topique on retrouve :

- ✓ Monobenzyl éther d'hydroquinone (MBEH ou monobenzone) ;
- ✓ 4-méthoxyphénol (4MP, mequinol ou p-hydroxyanisole) ;
- ✓ Phénol.

Actuellement, le seul agent dépigmentant par voie topique approuvée dans le vitiligo par la FDA est le MBEH. Toutefois, ce dernier n'est plus commercialisé en France. Le 4-méthoxyphénol est disponible sur le marché en France, mais son indication principale approuvée par l'ANSM se limite aux hyperpigmentations mélaniques acquises : mélasma, mélanose post-inflammatoire et chimique. Dans le vitiligo, son utilisation n'est pas spécifiée et les recommandations des experts du VITF se limitent à l'utilisation du monobenzone. Pour cette raison, dans cette partie, nous détaillerons uniquement le MBEH.

Indications MBEH

Il s'agit d'un agent utile pour les patients atteints de vitiligo très étendu et en impasse thérapeutique qui souhaitent obtenir un teint uniforme (dépigmenté). Cette thérapeutique n'est pas envisagée pour les enfants et jeunes adultes. De plus, le patient doit prendre en compte que l'action d'un tel traitement pourra être irréversible et que la sensibilité de sa peau face aux UV sera amplifiée puisque plus aucun mélanocyte ne pourra assurer son rôle de protection contre les UV du soleil. Cette décision n'est donc pas à prendre à la légère et doit être le choix d'une mûre réflexion et discussion entre le patient et son médecin.

Posologie MBEH

L'application du MBEH topique est recommandée 2 à 3 fois par jour jusqu'à dépigmentation complète. Les résultats de l'hypopigmentation devraient apparaître sous 3 à 6 mois avec une dépigmentation complète après 12 mois de traitement⁸⁷. Il n'existe pas de consensus, mais une utilisation occasionnelle, après arrêt définitif du traitement pourra, également être envisagée.

Mécanisme d'action MBEH

Le mécanisme d'action n'est pas entièrement connu mais il semblerait que le MBEH induise une toxicité cellulaire spécifique des mélanocytes aboutissant à une mort cellulaire des mélanocytes par nécrose (changements structurels, morphologiques et biochimiques des

mélanocytes). Cette mort cellulaire entraînerait une perte progressive et permanente des mélanocytes. Le rôle de la mélanine dans la toxicité induit par le MBEH a également été mis en évidence en corrélant la viabilité des mélanocytes après exposition au MBEH aux niveaux de mélanine observés dans les mélanocytes en culture. En effet, une corrélation positive entre la teneur de mélanine cellulaire et la viabilité du mélanocyte après le traitement par MBEH a été observée. Ainsi, il semblerait que la mélanine joue un rôle protecteur dans la mort cellulaire induite par le MBEH ⁸⁸.

Effets indésirables MBEH

Les complications et effets indésirables connus sont fréquents mais le plus souvent sans gravité. Les principaux effets indésirables qui peuvent être ressentis sont : sensation de brûlure, prurit érythème, sécheresse, dermatose de contact, œdème. Afin de limiter ces effets, une utilisation concomitante avec une crème hydratante ou émolliente peut être envisagée.

Résultats MBEH

Le MBEH donne des résultats satisfaisants au niveau des régions distales après 10 mois de traitements (dépigmentation à 92%) ⁸⁷. Mais, de façon assez paradoxale, il est assez fréquent (78% des patients) ⁸⁷ après l'arrêt du traitement, de voir apparaître une repigmentation des zones saines dépigmentées. De plus, le MBEH semble donner de meilleurs résultats que la cryothérapie et le laser pour traiter les zones de pigmentation restantes assez étendues. Néanmoins, ce médicament n'est plus disponible sur le marché en France, son utilisation est donc limitée aux pays dans lequel il est commercialisé ⁵⁹.

2) Lasers dépigmentants

Principe

Le laser dépigmentant est une des thérapies physiques de dépigmentation disponibles et utilisables dans le vitiligo. Plusieurs types de lasers peuvent être utilisés avec des longueurs d'ondes comprises entre 532 et 755 nm dont :

- ✓ le **Q-switched ruby laser (QSR)** : de longueur d'onde de 694 nm : ce laser est très avantageux pour les phototypes à peaux claires puisque la lumière émise est fortement absorbée par la mélanine ⁸⁹ ;

- ✓ le **Q-switched alexandrite (QSA)** : avec sa fréquence d'impulsion rapide et une longueur d'onde plus élevée à 755nm ; ce laser est capable de mieux pénétrer dans les tissus ⁸⁹ ;
- ✓ le **laser Nd : YAG** à longueur d'onde de 532 nm : ce laser est utilisé pour cibler spécifiquement la mélanine épidermique et est capable d'induire un phénomène de Koebnerisation au niveau des lésions du vitiligo.

Indications

Les lasers dépigmentants QSR et QSA peuvent être utilisés seuls ou en association aux agents dépigmentants par voie topique dans les cas de vitiligos très étendus (vulgaris). Ils peuvent également être proposés pour les zones qui n'ont pas obtenus de bons résultats de dépigmentation après l'utilisation d'un agent de dépigmentation par voie topique ⁹⁰. De plus, ils peuvent être proposés en première intention si la zone de dépigmentation est très limitée ⁹⁰.

Posologie

Les données concernant des recommandations posologiques avec les lasers sont très limitées et très patient-dépendants ⁹⁰.

Mécanisme d'action

Sous l'effet de l'affinité des longueurs d'ondes émises par le laser avec la mélanine des mélanocytes, ce dernier est capable de détruire la mélanine et les mélanocytes.

Effets indésirables

Le plus souvent, les effets indésirables sont sans gravités et transitoires. On retrouve essentiellement des purpuras et l'apparition de croûtes transitoires ⁹⁰. De plus, la douleur sans anesthésie semble être bien tolérée par les patients.

Résultats

L'utilisation du Q-switched laser a montré de très bons résultats chez les patients dont le taux de satisfaction post-séance est relativement élevé ⁸⁹. Les patients atteints de vitiligos actifs présentent de meilleurs résultats que les patients avec des vitiligos stables, pour lesquels il peut parfois être recommandé de décaler le traitement en fonction de l'évolution du vitiligo et jusqu'à ce qu'il devienne actif ⁸⁹. De plus, les lasers dépigmentants apporteraient une efficacité

similaire au MBEH (70% de succès) après 1 à 3 séances de laser. Toutefois, les taux de rechutes avec apparition d'une repigmentation retardée sont assez fréquents et presque équivalents entre les topiques et les lasers⁹⁰. Pour y palier, certaines séances d'entretien peuvent être proposées au patient, en particulier pour les zones qui sont très fréquemment exposées au soleil comme le visage ou les mains⁵⁷.

Bien que cette technologie puisse donner des résultats intéressants sur la dépigmentation, le manque d'études sur son efficacité, les coûts élevés pour le patient, et les potentiels risques de rechutes associés doivent être pris en compte dans la prise de décision.

3) Cryothérapie

Principe

De manière générale, la cryothérapie de dépigmentation est réalisée par l'intermédiaire d'un pistolet cryogénique⁹¹. Avant l'intervention, le praticien peut tester la cryothérapie afin d'évaluer la sensibilité du patient et pour permettre au patient de se familiariser avec l'acte. L'intervention peut être réalisée en ambulatoire et les soins post-opératoires sont très limités.

Indications

La cryothérapie est plutôt envisagée pour la dépigmentation de toutes petites zones pour les patients atteints de vitiligo universel. Pour des lésions plus étendues, plusieurs séances de cryothérapie peuvent être envisagées⁹¹.

Mécanisme d'action

Les mélanocytes sont très sensibles aux dommages causés par le froid. Ainsi on dit que la cryothérapie est mélanotoxique puisqu'elle est capable d'induire la mort cellulaire des mélanocytes.

Posologie

Plusieurs séances sont nécessaires avant d'obtenir des résultats de dépigmentation. La quantité de froid délivrée doit être minutieusement évaluée au cours de la cryothérapie puisqu'une quantité insuffisante ne permettrait pas d'obtenir une dépigmentation suffisante⁹⁰.

Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés par les patients ayant eu une cryothérapie de dépigmentation sont : douleur, érythème, lésions bulleuses, croûtes, et œdème. De plus, il semblerait qu'une quantité de froid délivrée trop importante serait à l'origine de cicatrices⁹⁰. En dehors de ces effets indésirables transitoires, la cryothérapie possède un très bon profil de sécurité.

Résultats

Des résultats satisfaisants de dépigmentation sont obtenus chez les patients après une ou plusieurs séances de cryothérapie. La dépigmentation est complète et permanente avec d'excellents résultats cosmétiques et sans cicatrices⁹⁰. La cryothérapie est une alternative avantageuse pour le patient du fait de son faible coût, de sa simplicité et de son excellent profil de sécurité. Toutefois, pour une efficacité optimale et afin de minimiser le risque de cicatrice il est nécessaire que l'acte soit réalisé par un médecin expérimenté⁵⁹.

Ainsi, plusieurs alternatives sont disponibles pour le patient avec un vitiligo étendu qui souhaite opter pour une thérapie de dépigmentation. Chacune des thérapies disponibles possède des avantages et des inconvénients qui doivent être présentés au patient. Les résultats sont assez satisfaisants pour chacune des méthodes, mais le patient doit être informé que parfois, des risques de repigmentation retardée peuvent apparaître nécessitant une nouvelle prise en charge. De plus, le patient doit bien être conscient que la dépigmentation, si elle fonctionne, est irréversible.

III. TRAITEMENTS ADJUVANTS, COMBINES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

A) TRAITEMENTS ADJUVANTS

1) Maquillage médical, autobronzant et dermopigmentation

La repigmentation est un processus très long et fastidieux pouvant prendre jusqu'à 24 mois. Ainsi, afin de diminuer l'impact psychologique sur les patients, pilier clé de leur prise en charge, des alternatives ont été mises en place pour aider les patients à uniformiser la couleur de leur peau jusqu'à l'obtention d'une repigmentation totale ou encore pour aider ceux qui ont fait le choix de ne pas traiter leur vitiligo mais qui souhaiteraient avoir recours à des alternatives pour limiter l'impact esthétique des lésions. Parmi elles, on retrouve des produits de camouflage dont le maquillage médical (fonds de teint, stylos correcteurs), des autobronzants, ou encore des produits de tatouage utilisés pour la dermopigmentation. Même si ces alternatives ne permettent pas de traiter les causes du vitiligo, elles peuvent être très utiles dans le processus d'acceptation de la maladie et facilitent ainsi l'observance.

a) Les autobronzants

La plupart des autobronzants disponibles sur le marché sont à base de dihydroxyacétone (DHA), composé chimique qui a la capacité de produire une coloration brune de la couche cornée par oxydation des acides aminés des peptides du cornéocyte. Les autobronzants à base de DHA peuvent donner de bons résultats chez les patients atteints de vitiligo, en particulier chez les phototypes à peaux claires^{92 93}. Leur efficacité peut durer jusqu'à 5 jours tandis que le maquillage médical apportera simplement une solution journalière aux patients.

b) Maquillage médical

En fonction des besoins de chaque patient, des alternatives de maquillage dit « médical » peuvent être proposées tels que des fonds de teint spécialisés pour les régions dépigmentées, des poudres fixatrices, des stylos correcteurs... L'utilisation de ces produits de maquillage nécessite quelques connaissances techniques d'application spécifique pour garantir un résultat optimal. Ainsi, pour venir en aide aux patients qui trouvent leur compte dans le maquillage médical, l'Association Française de Dermatologie met en place des « Workshop et des MasterClass » à destination des patients atteints de vitiligo qui souhaitent apprendre à bien se maquiller, et à obtenir un résultat de couvrance esthétique. Les grands groupes cosmétiques qui proposent des gammes à destination des patients atteints de vitiligo proposent également des ateliers de formation pour venir en aide aux patients. Les formulations des maquillages médicaux sont spécifiques puisqu'ils sont sans conservateurs ; non comédogènes ; et sont adaptées aux peaux fragiles et lésées telles que sont les peaux des patients atteints de vitiligo.

c) Dermopigmentation

La dermopigmentation est une technique de tatouage exclusivement utilisée pour des zones précises telles que l'aréole mammaire et les lèvres qui garantissent un résultat très satisfaisant sur le plan esthétique⁵⁷. A l'inverse il est fortement déconseillé de procéder à une dermopigmentation sur les autres parties du corps, pouvant donner des résultats très inesthétiques du fait des variations de la couleur de la peau en fonction de l'année par exemple.

2) Antioxydants

L'importance du stress oxydatif dans la pathogenèse du vitiligo est, depuis ces dernières années, bien identifiée. En effet, avec le vitiligo, les mélanocytes sont plus sensibles au stress oxydatif qui a des effets néfastes pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire. Certaines molécules ayant des propriétés antioxydantes pourraient être utilisées afin d'induire la protection des mélanocytes des ROR libérés par stress oxydatif⁶⁶. Des molécules antioxydantes telles que la vitamine E, vitamine C, resvératrol, ubiquinone, acide alpha lipoïque, ginkgo biloba... ont été étudiées seules ou en association à la photothérapie dans le vitiligo afin de stabiliser et de repigmenter les lésions⁵⁹, mais aucun résultat solide n'avait encore été clairement établi jusqu'à présent.

Récemment (2021), un antioxydant de dernière génération par voie orale, la superoxyde dismutase (SOD) a été étudiée dans une étude randomisée versus placebo⁹⁴. Cette étude a permis de démontrer que l'association de la SOD avec une photothérapie UVB à spectre étroit était responsable d'une meilleure repigmentation des lésions (presque 2 fois supérieure qu'avec placebo). La SOD possède un très bon profil de sécurité avec des effets indésirables non significatifs, c'est pour cette raison qu'elle pourrait être conseillée aux patients en supplémentation aux traitements topiques et de photothérapie de référence.

Ainsi, même s'il est vrai que l'utilisation des antioxydants dans le vitiligo n'est pas clairement définie et qu'ils ne doivent pas être substitués aux traitements de référence, il n'en demeure pas moins que ces suppléments en antioxydants peuvent être des compléments sûrs, disponibles et peu coûteux pour les patients⁶⁶.

3) *L-Phénylalanine*

La phénylalanine est un acide aminé essentiel qui serait impliqué dans l'initiation de la mélanogenèse dans les mélanocytes. Une diminution significative de l'absorption calcium-dépendante de la L-phénylalanine par les mélanocytes a été révélée chez les patients atteints de vitiligo⁶⁶. En application locale ou par voie orale, la L-phénylalanine a été étudiée seule ou en association à la photothérapie (solaire ou PUVA) et a donné des résultats plutôt satisfaisants en termes de repigmentation. Le profil de sécurité de la L-phénylalanine est également bon puisque peu d'effets secondaires significatifs sont rapportés. Ainsi, l'utilisation de ce traitement dans la prise en charge du vitiligo pourrait être envisagée dans des conditions précises (surface corporelle atteinte à moins de 25%, apparition jeune avant 21 ans et lésions généralisées et symétriques)⁶⁶ mais l'absence de consensus sur son utilisation ne permet pas de l'intégrer dans les traitements de référence du vitiligo.

B) TRAITEMENTS COMBINÉS

Pour une efficacité optimale, de nombreuses études et méta-analyses robustes^{79 59 94} mettent en évidence l'importance des traitements combinés dans la prise en charge du vitiligo. Il a

clairement été défini que sans UV (naturels, cabines, lampes, lasers ...) il est quasiment impossible de repigmenter des lésions du vitiligo ⁵⁸.

Parmi les associations les plus mises en avant on retrouve :

- **Les topiques locaux (corticostéroïdes ou inhibiteurs de la calcineurine) et la photothérapie NB-UVB** : la repigmentation est nettement supérieure dans les cas où l'application du topique est combinée à une photothérapie ⁵⁸ ;
- **La chirurgie et la photothérapie** : l'intérêt de cette association a été établie dans une étude prospective pour laquelle les résultats de repigmentation à la suite d'une greffe de suspensions de cellules épidermiques autologues combinée à une exposition d'UVB à spectre étroit (NB-UVB) ou de PUVA ont été clairement supérieurs avec la photothérapie par rapport à une monothérapie de greffe seule ³⁵.

D'autres associations ont également pu être étudiées mais les résultats de ces études sont assez limités, peu extrapolables et donc controversés.

C) PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

L'arsenal thérapeutique disponible pour la prise en charge des patients atteints de vitiligo est assez vaste et pourrait faire paraître que cette pathologie est bien prise en charge de nos jours. Toutefois, les traitements jusqu'alors sur le marché étaient tous pour le moment hors-AMM et les résultats sur les patients sont très longs, contraignants, sans certitude de réussite, et parfois même décevants, plaçant parfois les patients dans une impasse thérapeutique.

Malgré les traitements mis à disposition, et selon l'étude *VIOLIN*⁹⁶ menée en 2022 au sein d'une cohorte nationale *CONSTANCES*, les données de prise en charge du vitiligo en France sont assez préoccupantes puisque plus de 83,8% des patients atteints de vitiligo déclarent n'avoir jamais reçu de traitement pour leur maladie. Ce chiffre clé permet de mettre en évidence la nécessité de porter sur le marché de nouveaux traitements prometteurs, plus efficaces et plus ciblés ainsi que la nécessité d'une éducation des patients et des professionnels de santé.

Actuellement, l'espoir des nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge du vitiligo est grandissant. Les perspectives sont nombreuses et très attendues par les patients et certaines sont déjà à un stade très avancé.

Dans les grandes molécules phares, on retrouve en première ligne les inhibiteurs de la voie JAK qui ont donné des résultats plus que satisfaisants en termes de repigmentation⁵⁷. Le ruxolitinib topique vient d'ailleurs d'obtenir pour la première fois dans l'histoire du vitiligo une AMM aux USA (FDA) et en Europe (EMA).

De plus, les inhibiteurs de la voie JAK par voie orale (upadacitinib, povorcitinib (JAK1 inh), baracitinib (JAK 1/2 inh) sont également en cours d'essai de phase II et pourraient faire l'objet d'une révolution dans l'arsenal thérapeutique du vitiligo, bien que vraisemblablement réservés à des patients avec des vitiligos très étendus et actifs⁵⁷.

A un stade moins avancé, d'autres traitements sont également au cœur de la recherche et résumés dans le tableau ci-après ⁵⁷ :

CIBLES	TRAITEMENT	STADE DE DEVELOPPEMENT
CXCL10	Anticorps	Preuve de concept chez la souris
JAK	Inhibiteurs JAK topiques et systémiques	Premiers résultats positifs chez l'Homme – 1 ^e AMM obtenu pour Ruxolitinib topique
TH1/TH17	Apremilast Anti IL-17	Résultats études randomisés négatifs Etude pilote avec résultats négatifs
HSP70	Injection d'ADN mutant	Etude de preuve de concept positive chez l'animal
T RESIDENT MEMORY CELLS CXCR3	Anticorps	Preuve de concept positif chez l'animal
IL15	Anticorps	0
NK/CD8	Anticorps	0
TREG	IL2 faibles doses Activation TREGs spécifiques	0 0
PREVENTING INITIAL MELANOCYTE APOPTOSIS	Anticorps anti-CXCR3B	Etude sur peau ex vivo chez l'Homme positive
STIMULATION OF REPIGMENTATION	Agoniste Wnt ou inhibiteur GSK3B en topique	

Tableau 5: Perspectives thérapeutiques dans la prise en charge du vitiligo, d'après T.Passeron et.al

Le blocage de l'initiation de la maladie est également une piste privilégiée par la recherche, puisque des éléments ont permis d'établir le rôle de l'immunité innée dans le vitiligo et son lien avec les voies du stress cellulaire (PAMP et DAMP : motifs moléculaires associés à des pathogènes et dangers) à l'immunité adaptative auto-immune contre les mélanocytes. En effet, HSP70 semble être un DAMP impliqué dans le déclenchement de la maladie. Le blocage de l'activité de HSP70 pourrait ainsi constituer une stratégie intéressante dans les perspectives de prise en charge du vitiligo ⁵⁹.

Aussi, et du fait d'une pathogénèse extrêmement complexe, le ciblage exclusif de la réponse immunitaire dans le vitiligo n'est sans doute pas la solution idéale pour obtenir une repigmentation idéale. L'activation de la différenciation et de la prolifération des cellules souches mélanocytaires dans les zones particulièrement résistantes telles que les zones acrales ne donnent pas aujourd'hui de résultats satisfaisants. Pour cette raison, la voie de signalisation Wnt très probablement réprimée dans la peau dépigmentée des patients atteints d'un vitiligo pourrait être une cible importante pour induire la différenciation mélanocytaire ⁵⁹.

PARTIE 3 : OBTENTION D'UNE AMM POUR OPZELURA® (RUXOLITINIB) EN EUROPE ET AUX USA : ASPECTS REGLEMENTAIRES

Pour la première fois dans l'histoire de l'arsenal thérapeutique des traitements du vitiligo, 2 autorités de santé : la Food and Drug Administration (FDA) aux USA (le 18 juillet 2022) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en Europe (19 avril 2023) ont accordé un avis favorable pour l'autorisation de mise sur le marché du ruxolitinib (Opzelura®), un inhibiteur de la voie JAK, sous forme topique dans l'indication du vitiligo non segmentaire avec atteintes faciales de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans^{97 98}. Initialement connu et utilisé par voie systémique, pour traiter des troubles hématologiques tels que les myélofibroses, les polyglobulies vraies ou encore les thrombocytopénies essentielles⁹⁷, le ruxolitinib (topique), inhibiteur de Janus Kinase (JAK) a désormais démontré son efficacité dans le traitement du vitiligo non segmentaire. L'obtention d'une AMM en Europe et aux USA, a sonné comme une première victoire pour tous les patients atteints de vitiligo très souvent en impasse thérapeutique ou un échec de traitement, et qui ont désormais un traitement reconnu, approuvé par les autorités de santé, et efficace dans leur prise en charge. Les aspects réglementaires, dont le choix de la procédure d'enregistrement, fait partie intégrante de la stratégie réglementaire mise en place par l'industriel avant toute demande d'AMM. Les procédures sont différentes entre les USA et l'EU et chacune possède des avantages considérables pour faciliter l'accès au marché des médicaments innovants ou pour des pathologies en impasse thérapeutique, tel que le vitiligo. En parallèle de la stratégie réglementaire, la constitution des dossiers d'enregistrement passe également par la compilation de données cliniques solides permettant de démontrer l'efficacité, l'innocuité, la sécurité et la tolérance d'un médicament vis-à-vis du patient, le plus généralement mis en évidence lors d'essais cliniques de phase III. Ces données d'essais cliniques, partie intégrante du Module 5 du dossier réglementaire sont évaluées par les autorités de santé lors de la soumission des dossiers d'enregistrement, au même titre que les autres Modules du dossier (Module 1-Administratif, Module 2- Résumé, Module 3-Qualité et Module 4- Données non cliniques). De plus, les pouvoirs publics et politiques, sont également moteurs de l'accès au marché de certains médicaments, puisque de nouveaux règlements, textes de lois, et arrêtés sont publiés pour encourager les industriels à développer de nouveaux médicaments

innovants ou encore à faciliter leur accès sur le marché. C’est d’ailleurs le cas pour Opzelura® en France, qui grâce à un arrêté ministériel de décembre 2023, a pu bénéficier du nouveau dispositif « d’accès direct » mis en place par la loi de financement de la sécurité sociale pour 2022. A ce titre, Opzelura® s’est inscrit comme le 2^e traitement pouvant bénéficier d’une délivrance dans le cadre de cette procédure d’accès direct depuis le 31 janvier 2024, processus que nous détaillerons dans cette partie.

I. PROCEDURE D’ENREGISTREMENT D’OPZELURA® AUX USA ET EN EUROPE

A) CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT

Le cycle de vie du médicament est un processus long, couteux et complexe pour l’industriel. Le temps écoulé entre la première étape du processus qui est la découverte de la molécule d’intérêt thérapeutique jusqu’à l’arrivée sur le marché et la prescription aux patients peut être d’environ 20 ans. Parmi les grandes étapes clés on retrouve :

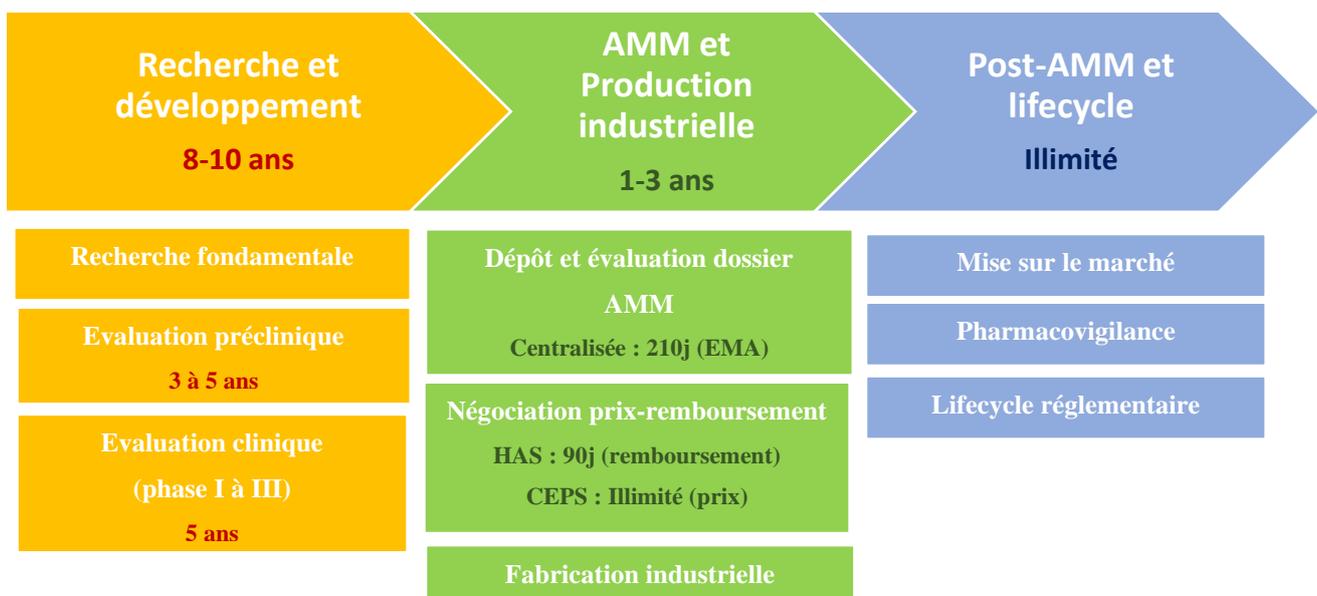


Figure 18: Schéma cycle de vie du médicament

1) Généralités

L'étape de recherche et développement conduit aux essais précliniques et cliniques, dont les protocoles, analyses des résultats et publication des résultats sont très encadrés (Comité d'Ethique, BPC (Bonnes Pratiques Cliniques) ...). Les résultats des essais précliniques et cliniques font partie intégrante des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (Module 4 et Module 5 du format Common Technical Document cf. figure 24) et sont évalués par les autorités de santé compétentes.

Durant la phase d'essai clinique, plusieurs phases sont nécessaires, et chacune possède des caractéristiques et des objectifs différents :

- **Phase 1 : Sur sujet sain et volontaire- Tolérance et innocuité** : il s'agit de la première administration du médicament à l'homme dans le but d'étudier le devenir de la molécule, sa tolérance et sa toxicité.
- **Phase 2 : Sur sujet volontaire et malade à petite échelle** : Permet de confirmer les propriétés pharmacodynamiques observées chez l'animal et de poursuivre les études pharmacocinétiques. Il s'agit également de démontrer une efficacité thérapeutique, de déterminer la posologie optimale et d'identifier les principaux effets indésirables qui pourraient survenir à court terme.
- **Phase 3 ou « pivots » : Sur sujet volontaire et malade à grande échelle** : il s'agit d'essais comparatifs dans le but d'évaluer l'efficacité intrinsèque et relative (versus comparateur actif) du nouveau médicament ainsi que de mettre en évidence la tolérance du médicament.

Les études de phase III sont essentielles pour la constitution des dossiers d'AMM, puisqu'un rapport d'étude clinique doit être présenté lors de l'évaluation par les autorités de santé. Notamment, dans le cadre des dossiers d'enregistrement, ce rapport est essentiel pour démontrer le rapport bénéfice/risque du médicament et son intérêt dans la prise en charge des patients atteints de vitiligo.

- **Phase 4 : Sur population entière à taille réelle** : il s'agit du suivi de la pharmacovigilance en post-AMM en vraie condition de prescription.

A la fin des essais cliniques, et dans le but de commercialiser le médicament sur le marché public, les demandeurs (titulaires) déposent les dossiers d'enregistrement auprès des autorités de santé pour évaluation. Le cadre réglementaire autour des dossiers d'enregistrement d'AMM est différent d'un pays à l'autre mais chaque procédure possède des avantages et inconvénients à prendre en compte lors de l'élaboration de la stratégie réglementaire d'enregistrement d'un médicament. En effet, la connaissance de la réglementation, qui est souvent différente d'une zone à une autre, des autorités de santé, qui évaluent les dossiers, des dérogations pour faciliter ou accélérer une procédure d'enregistrement, des délais d'évaluation et des pré-requis spécifiques est essentielle et rythme l'orientation stratégique d'un dépôt de demande d'AMM au sein du service des Affaires Réglementaires. Lors de l'enregistrement d'un médicament, l'enjeu est majeur pour l'industriel : le dossier fourni doit être complet afin de passer rapidement la phase de recevabilité et de ne pas risquer de retarder le début de la procédure d'évaluation, qui retarderait davantage l'arrivée sur le marché du médicament et il faut fournir un dossier de qualité avec des données favorables suffisamment pertinentes pour démontrer l'efficacité, la sécurité et la qualité du médicament (décrits dans les différents Modules du dossier CTD). Les délais d'évaluation des dossiers sont plus ou moins longs en fonction de la procédure, du pays et de la réglementation en vigueur applicable.

En effet, plusieurs procédures d'enregistrement coexistent et sont spécifiques des zones dans lesquelles la demande est déposée, et chacune présente ses avantages pour l'industriel demandeur. Bien que le type de procédure diffère entre les pays, le format du dossier est très souvent harmonisé selon la présentation CTD (Common Technical Document) mise en place par le Conseil International d'Harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments (ICH) afin de garantir une homogénéité entre les différents pays.

Les USA et l'Europe suivent ce format. Les pays en développement tels que les pays d'Afrique Noire Francophone ou encore quelques pays du Moyen Orient n'utilisent pas toujours ce format à la lettre mais s'en rapproche. Le format CTD se compose donc de 5 grands modules décrits ci-après :

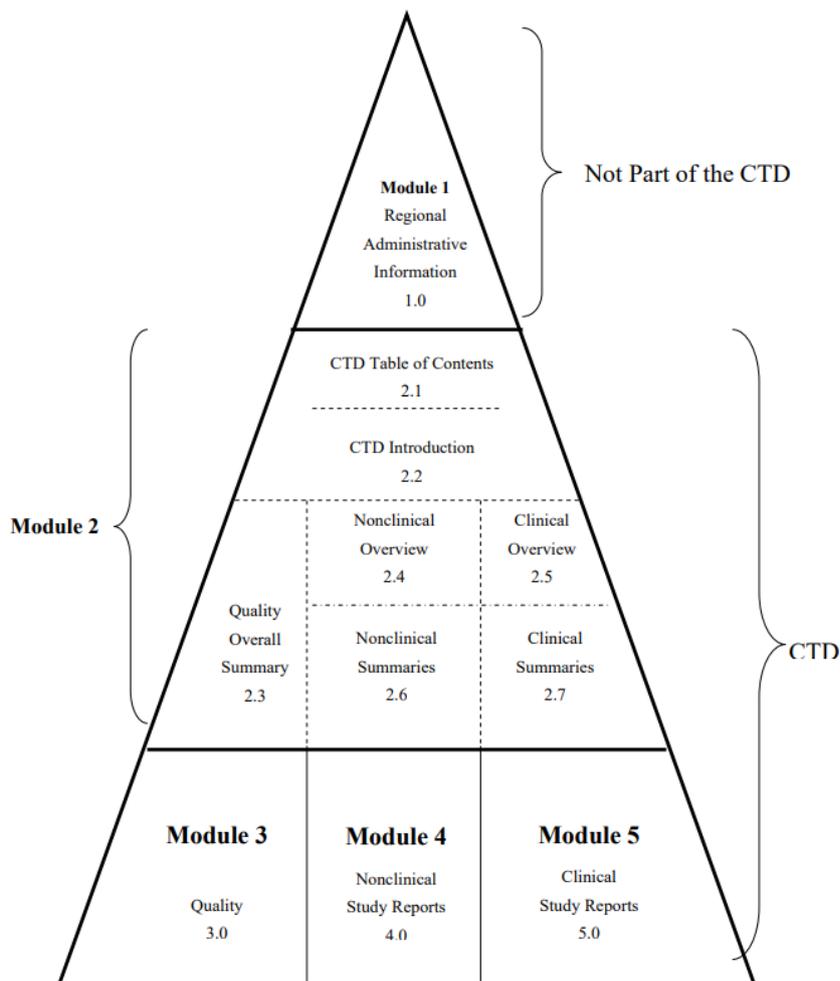


Figure 19: Format CTD d'après NTA, Vol 2B-CTD

La constitution de chaque module est gérée par le service Affaires Réglementaires d'un laboratoire et chaque module présente des spécificités propres :

- Le Module 1 correspond aux informations administratives et régionales, c'est-à-dire qu'il comprend l'ensemble des documents administratifs requis répondants aux spécificités locales du pays dans lequel le dossier est déposé. Il ne fait pas partie intégrante du CTD ;
- Le Module 2 est le résumé et présentations générales ;
- Le Module 3 (Qualité) reprend toutes les informations en lien avec le procédé de fabrication, de contrôle analytique, les spécifications, les données de stabilité sur la substance active et sur le produit fini ;
- Le Module 4 est constitué des rapports d'études non cliniques

- Le Module 5 concerne quant à lui les rapports d'études cliniques

C'est dans ce module que sont présentés les rapports des essais cliniques réalisés sur le médicament et notamment les résultats des essais de phase III d'efficacité et de sécurité sur le médicament. Les résumés cliniques sont quant à eux reportés dans le M2.

Une fois l'avis favorable accordé par l'autorité de santé, l'autorisation de mise sur le marché est alors publiée et devient effective. Mais cependant, dans la plupart des pays européens, l'obtention d'AMM ne signifie pas que le médicament peut directement être disponible dans les officines et les PUI (Pharmacie Usage Intérieur) pour dispensation aux patients. En France par exemple et pour la grande majorité des médicaments, le taux de remboursement et le prix du médicament doivent être fixés avant de pouvoir mettre à disposition le médicament sur le marché. Cette période rallonge davantage le délai d'attente d'arrivée sur le marché du médicament, laissant les patients dans une attente souvent insoutenable malgré l'approbation de l'AMM par les autorités de santé. Mais, une fois encore, les systèmes de remboursement étant différents d'un pays à l'autre, les process, délais et évaluations seront différentes, rendant ainsi l'accès au marché différent entre les patients des différents pays. En effet, dans le cas d'Opzelura, ce dernier a été très rapidement disponible en Allemagne, Autriche et Etats Unis et son accès est plus long pour d'autres pays comme la France. Cependant, des dérogations existent, et notamment l'accès direct en France, permettant un accès dérogatoire accéléré sur le marché.

Enfin, la dernière étape du cycle de vie du médicament et non des moindres concerne l'étape de post-AMM et lifecycle du produit permettant notamment d'étudier la pharmacovigilance et d'assurer la maintenance du produit d'un point de vue réglementaire (dépôt de variations si impact sur la sécurité du médicament et sur l'information produit-patient dit «safety», administratif ou encore des modifications techniques-qualité dit Chemistry, Manufacturing and Control (CMC)).

2) Cycle de vie d'Opzelura® - Ruxolitinib

Si on prend l'exemple du cycle de vie du ruxolitinib (Opzelura) à compter des essais cliniques de phase III jusqu'à l'obtention des premières AMMs aux USA et en EU :

Essais cliniques de phase III	TRuE-V1 : 20/09/2019-21/10/2021 TrUE-V2 : 3/10/2019-1/10/2021	
Délai d'évaluation	EU : 210 jours	USA : 180 jours
Date d'approbation AMM	EU : 19/04/2023	USA : 18/07/2022
Dépôt dossier	FR : CT (HAS) : 30/05/23	NA- pas de système de remboursement aux USA
Avis favorable	FR : 18/10/2023	
Date accès direct	Demande faite 6/11/2023 – avis favorable le 26/01/2024	
Accord prix laboratoire et organisme	En cours	Prix fixé : 35,40 dollars pour le tube de 60g, prix variable en fonction des pharmacies

Tableau 6 : Cycle de vie Opzelura® : Des essais cliniques à l'arrivée sur le marché

Il s'est donc écoulé plus de 4 ans et demi entre le premier patient inclus dans l'essai clinique et l'arrivée sur le marché USA du ruxolitinib 1,5%, topique. Le délai a été rallongé d'un an pour la France. Ainsi, bien qu'il soit vrai que le cycle de vie d'un médicament soit un processus long et fastidieux, que ce soit en amont de la demande d'AMM et en post-AMM, avec des délais de mise sur le marché parfois très longs, il n'en demeure pas moins que des solutions s'offrent aux industriels pour faciliter l'accès sur le marché et accélérer les procédures d'enregistrements de médicaments qui sont particulièrement attendues par les patients, comme c'est le cas pour Opzelura® pour les patients atteints de vitiligo.

B) PROCEDURE D'ENREGISTREMENT EN EUROPE : PROCEDURE CENTRALISEE

En Europe, l'agence de santé est l'European Medicinal Agency (EMA) basée à Amsterdam. Cette agence est responsable de l'évaluation scientifique, du contrôle et du suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire au sein de l'Union Européenne. Dans le cadre des demandes d'AMM, plusieurs procédures coexistent. Chacune possède des avantages et des inconvénients qui doivent être pris en compte par l'industriel qui souhaite faire enregistrer son médicament en Europe. Parmi elles, il existe 4 grandes procédures :

- i. La Procédure d'enregistrement de reconnaissance mutuelle (MRP)-** (*Directive 2004/27CE*) qui consiste en la reconnaissance de l'évaluation d'un Etat membre désigné comme pays de référence RMS(Reference Member State) par les autres Etats membres où le médicament est destiné à être mis sur le marché (CMS) (Concerned Member State). Cette procédure se décompose en une phase nationale au niveau du RMS et une phase européenne où les CMS peuvent ou non approuver le rapport du RMS ce qui peut plus ou moins rapidement découler sur l'obtention d'une AMM. Cette procédure est assez longue puisque la phase nationale dure en moyenne (210+90 jours) et la phase européenne (30-90 jours en fonction du retour des CMS).
- ii. La Procédure d'enregistrement décentralisée (DCP)-** *Directive 2004/27/CE* qui repose sur le même principe que la MRP à la différence qu'aucune AMM ne doit avoir été accordée avant dans l'UE (Union Européenne) et que le dossier est soumis simultanément dans les RMS et CMS avec une diminution de la durée de la phase nationale du RMS à 120 jours. La durée de la phase européenne est la même que pour la MRP. Cette procédure est donc légèrement plus rapide que la MRP.
- iii. La Procédure d'enregistrement nationale (NP)-** la demande se fait uniquement auprès de l'autorité réglementaire du pays dans lequel la demande est déposée (ex : en France, la demande sera évaluée par l'ANSM, en Italie, par l'AIFA (Agencia Italiana del Farmaco) et en Allemagne par le BfArM

(Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)...). Les requis et les délais d'évaluation sont donc pays-spécifiques et ne confèrent qu'une seule AMM par pays.

- iv. Procédure d'enregistrement centralisée (CP)-** (*Champ d'application Règlement CE 726/2004*) : cette procédure consiste à déposer un dossier unique applicable dans tous les Etats membres de l'UE en même temps à condition que le médicament ne soit pas déjà enregistré dans un pays de l'UE.

Selon l'Art.3(1) du Règlement n° 726/2004⁹⁹ - cette procédure est obligatoire pour certains types de médicaments : biotechnologies, innovants, nouvelle substance active pour le traitement de maladies d'intérêt VIH, cancers, maladies neurodégénératives, diabète, maladies auto-immunes, autres dysfonctionnements immunitaires, médicaments orphelins. Elle peut également être envisagée mais non obligatoire pour les médicaments contenant une nouvelle substance active, d'innovation thérapeutique, scientifique et technique, présentant un intérêt pour les patients, ainsi que pour la santé animale communautaire.

Dans le cadre d'Opzelura®, c'est la procédure centralisée qui a été choisie, répondant au champ d'application du règlement 726/2004 puisque l'indication envisagée dans le vitiligo non segmentaire appartient aux maladies auto-immunes. La procédure centralisée présente un avantage majeur pour l'industriel puisqu'un dossier unique peut être déposé auprès de l'autorité compétente de référence et l'AMM sera valide pour tous les pays membres de l'UE. De plus, dans le cadre des procédures européennes, et particulièrement de la procédure centralisée, les timelines sont très encadrées et il y a peu de surprises concernant les délais d'évaluation.

Les étapes clés de cette procédure sont :

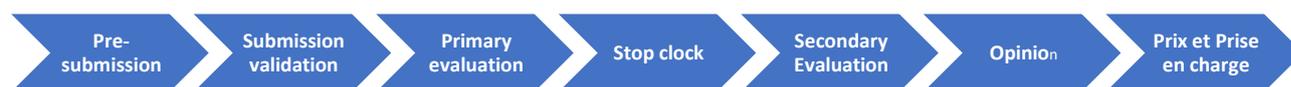


Figure 20: Etapes clés de la procédure centralisée (CP) en Europe

- **Etape 1 : Pré-submission (D-365)**

Entre 18 à 7 mois avant le dépôt du dossier, le demandeur doit informer l'EMA de sa volonté de déposer le dossier et fournir les premiers éléments clés de son dossier à savoir :

- La justification d'éligibilité à la procédure CP ;
- La validation du nom (invented name) proposée ;
- Une lettre d'intention de soumission et de demande de nomination des rapporteurs et co-rapporteurs (à notifier avant le meeting avec le CHMP (Committee Human Medicinal Product))
- Le PV du Pre-submission meeting avec l'EMA ;

Ce meeting a lieu généralement 6 mois avant la soumission et permet de passer en revue les points de blocages avec l'EMA.

- Le PV (Procès-verbal) du Meeting avec les co-rapporteurs :

Ce meeting est optionnel et doit être demandé directement à l'autorité compétente du pays rapporteur : il s'agit de présenter le dossier, discuter des données scientifiques, reprendre la stratégie réglementaire.

- Le Check Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP);

Des dérogations sont possibles pour s'abstenir ou décaler le PIP. Il s'agit ici uniquement d'une étape de vérification des données limitantes plutôt qu'une évaluation du contenu du PIP.

Dans le cas d'Opzelura®, les deux pays rapporteurs étaient la France (ANSM) et les Pays Bas. Il est important de noter que le choix du pays rapporteur est un des éléments clés dans la décision de la stratégie réglementaire. En effet, lors d'une demande d'enregistrement en procédure centralisée, le demandeur peut être amené à communiquer avec l'autorité de santé du pays rapporteur afin de mieux comprendre ses besoins et ses attentes. La réactivité du pays rapporteur peut également être un élément de choix pour le laboratoire demandeur afin de garantir une évaluation rapide de son dossier.

- **Etape 2 : La soumission et recevabilité du dossier (D0)**

Le laboratoire demandeur soumet son dossier au format CTD (Common Technical Document) conformément à la réglementation en vigueur. La recevabilité du dossier est ensuite évaluée par l'EMA dans un délai de 13 jours. Il ne s'agit pas d'évaluer le contenu scientifique du dossier mais plutôt d'évaluer si tous les éléments constitutifs du dossier sont conformes à la réglementation et aux exigences locales. Si le dossier est jugé recevable, un courrier annonçant la date de début de procédure D0 est alors envoyé à l'industriel. A partir de cette étape, l'évaluation scientifique du dossier débute.

- **Etape 3 : L'évaluation (D0-D210)**

L'évaluation principale se déroule de D0 à D120 et se décompose en deux étapes :

- D80 : Les pays rapporteurs et co-rapporteurs envoient leur avis au CHMP et au demandeur (à titre informatif)
- D120 : Le CHMP fait une revue formelle et peut potentiellement envoyer une liste de questions complémentaires au demandeur (Liste of Questions-LOQ). L'évaluation est essentiellement basée sur le rapport bénéfice/risque du traitement dans l'indication ciblée, d'où l'importance de la qualité des données fournies en Module 2 et Module 5.

Si des questions sont requises par le CHMP, on rentre dans la phase de Clock-Stop c'est-à-dire que le demandeur a 3 mois pour apporter des réponses complémentaires à la LOQ émise par le CHMP. Une demande d'extension exceptionnelle peut être demandée par le demandeur et peut aller jusqu'à 6 mois. Si nécessaire, un meeting avec les membres de l'EMA est possible afin de clarifier les points de LOQ et de fournir les réponses les plus adaptées pour faciliter l'approbation de la demande d'AMM.

L'évaluation secondaire se déroule de D121 à D210 et se décompose en deux étapes :

- D157 : Les pays rapporteurs et co-rapporteurs émettent leur rapport sur les réponses aux questions du demandeur et l'envoient au CHMP pour évaluation
- D180 : Une liste de points peut être établie si nécessaire avec la possibilité d'une explication orale (D181)

- **Etape 4 : L'opinion (D210) – La décision (D277)**

A l'issue des deux phases d'évaluations et des potentielles phases de questions/réponses entre le demandeur et le CHMP, le CHMP rend son opinion sur la demande d'autorisation d'AMM. La décision finale de l'AMM revient à la Commission Européenne qui a 67 jours pour rendre sa décision finale. A l'issue de cette décision finale, des documents spécifiques sont publiés tels que :

- Le « European Public Assessment Report » (EPAR): ce document est un combiné du RCP (Résumé Caractéristiques Produit), de la notice, du labelling (conditionnement secondaire), des conclusions scientifiques des études

cliniques ayant permis de supporter l'efficacité du traitement et de l'avis favorable du CHMP

- Les Etudes cliniques (Transparency) : tous les résultats des études cliniques soumises dans le cadre de la constitution du dossier réglementaire sont mis à disposition sur le site internet de l'EMA afin de faciliter l'information des patients et du grand public ;
- La traduction des RCP, de la notice et de l'étiquetage : les annexes et mock-ups doivent être disponibles en langue locale au moins 3 semaines (15 jours calendaires) avant le lancement du produit dans le pays.

En Europe, le CHMP a donné son avis favorable le 23/02/2023 pour la demande d'AMM d'Opzelura® dans l'indication du traitement du vitiligo non segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et de l'adolescent de plus de 12 ans. La Commission Européenne a quant à elle rendu sa décision finale le 19/04/2023. Dans le cadre d'Opzelura®, le délai d'évaluation a été plus rapide que les délais annoncés, gage d'espoir pour les malades du vitiligo.

C) PROCEDURE D'ENREGISTREMENT AUX USA : EVALUATION PRIORITAIRE

Aux USA, l'agence réglementaire en charge de l'évaluation des demandes d'enregistrement d'AMM est la Food and Drug Administration (FDA). Au début, la réglementation et l'évaluation des nouveaux médicaments aux Etats Unis étaient basées sur une demande unique appelée NDA (New Drug Application). Cependant et depuis 1938, toute nouvelle demande de NDA fait l'objet d'un accord de confidentialité approuvé avant la commercialisation. Grâce au dépôt d'une NDA, le demandeur propose officiellement à la FDA d'approuver la vente et commercialisation de son nouveau médicament sur la base de solides données précliniques et cliniques fournies dans les IND (Investigational New Drug), partie intégrante du dossier de NDA¹⁰⁰. En effet, une fois que les données précliniques sont suffisantes et significatives pour lancer les essais cliniques, le demandeur doit compiler un dossier d'IND qui sera déposé à la FDA. C'est une étape indispensable pour débiter la phase clinique et pour pouvoir prétendre à

une demande de NDA. Le NDA est le dossier final de demande d'autorisation de mise sur le marché, reprenant certaines données de l'IND et présentant les résultats des essais cliniques.

Lors d'une demande de NDA, le demandeur doit fournir des éléments constitutifs qui seront évalués par l'évaluateur de la FDA tels que :

- ✓ La preuve du rapport bénéfice/risque et des données de sécurité et d'efficacité significatives ;
- ✓ La proposition d'étiquetage et d'information produit ;
- ✓ La qualité du médicament indiquant l'évaluation des méthodes, les données de fabrication et de contrôles analytiques et le procédé (informations retrouvées dans le Module 3 CTD);

Plusieurs référentiels et guidelines sont utilisés et opposables aux industriels lors d'une demande de NDA aux USA dont :

- ✓ La loi fédérale sur les aliments, les médicaments, et les cosmétiques ;
- ✓ Les CFR (Code Federal Regulation) et plus particulièrement *21CFR Part 314 sur les demandes d'approbation de la FDA pour la commercialisation d'un nouveau médicament*¹⁰¹ ;
- ✓ PDUDA (*Loi sur les frais d'utilisation des médicaments sur ordonnance*);

Contrairement à l'Europe, il existe aux USA une procédure unique pour les demandes d'AMM appelée NDA (New Drug Administration) mais plusieurs types de revues de dossiers coexistent en fonction de l'importance du médicament et/ou de la stratégie du demandeur : « fast track », médicaments orphelins, voie standard, « breakthrough », prioritaire...

Les délais d'évaluation sont de l'ordre de 180 jours dans le cadre d'une revue prioritaire et de 300 jours dans le cadre d'une revue standard mais les grandes étapes clés sont identiques et sont décrites ci-après :



Figure 21: Etapes clés de la procédure NDA aux USA

- **Etape 1 : Pré-submission**

Une réunion préalable est initiée entre la FDA et le laboratoire demandeur dans le but de discuter de la stratégie réglementaire, de répondre aux questions éventuelles (contenu, mise en forme, format, points de blocages, identification des études pertinentes pour démontrer l'efficacité et la sécurité du traitement...). Cette étape débute lorsque toutes les données cliniques sont recueillies et au moins 6 mois avant la soumission du NDA. Ce délai peut être réduit dans le cas de demandes d'examens prioritaires.

- **Etape 2 : Submission (Day 0)**

A l'issue de la réunion préparatoire avec la FDA, le dossier est soumis et la recevabilité commence à être évaluée. La FDA a 60 jours pour décider d'accepter ou non le dossier.

- **Etape 3 : Transmission du dossier au CDER (Center for Drug Evaluation and Research)**

La FDA transmet le dossier au CDER pour examiner la recevabilité à leur échelle. Si le dossier est éligible et répond aux critères de recevabilité, le CDER accepte la demande et transmet le dossier pour examen aux équipes de la FDA. Dans le cas contraire, le demandeur est tenu informé. Les 14 premiers jours constituent l'évaluation « administrative », c'est-à-dire que le CDER vérifie que tous les documents administratifs requis sont disponibles. Si le NDA est jugé incomplet, un refus est alors prononcé, et le demandeur en est informé par notification du CDER avec justification du refus du dossier.

- **Etape 4 : Evaluation du dossier**

L'évaluation du contenu du dossier est débutée par les équipes de la FDA qui ont 180 jours (voie classique) pour conclure et émettre un rapport. L'évaluation se décompose en plusieurs parties :

- Evaluation médicale qui consiste à examiner les résultats des études cliniques, analyse des effets thérapeutiques et du profil de sécurité (survenue d'effets indésirables), évaluation du rapport bénéfice/risque à la dose proposée ;
- Evaluation pharmacologique et toxicologique portant sur l'analyse des données non cliniques ;

- Evaluation biopharmaceutique : données de pharmacocinétique et de biodisponibilité ;
- Evaluation statistique : pertinence statistique des données et méthodes utilisées lors des essais cliniques ;
- Evaluation chimique : évaluation du procédé de fabrication, méthode de contrôle et conditionnement ;
- Evaluation de l'étiquetage : vérification de la conformité de l'étiquetage avec la réglementation en vigueur ;
- Inspection : au cours de l'évaluation du dossier. Si cela est pertinent, une inspection de la FDA peut avoir lieu soit auprès du laboratoire demandeur, des sites de fabrication ou encore sur les sites d'essais cliniques. Il s'agit dans un premier temps de vérifier la conformité des Good Manufacturing Practise pour les inspections de sites « manufacturers ». Il arrive quelque fois que les conclusions d'une inspection mettent en péril la décision finale de NDA.

A la fin de cette phase d'évaluation, chaque évaluateur doit rendre par écrit ses recommandations et ses conclusions. A l'inverse de l'Europe, il est fort possible qu'au cours de cette phase, le laboratoire et le CDER échangent assez fréquemment pour répondre à des questions assez spécifiques du CDER qui se posent au fil de l'évaluation du dossier et ce à un stade très précoce de l'évaluation.

- **Etape 5 : Transmission du rapport au CDER**

Une évaluation finale du rapport est réalisée par le CDER. Si les informations sont jugées satisfaisantes, l'AMM est accordée. Dans le cas contraire, un « round » de questions (deficiency letter or List of Question LOQ) est transmis au demandeur qui a alors un certain délai pour répondre à ce jeu de questions des autorités américaines avant de pouvoir bénéficier de l'AMM. Si les réponses aux questions sont jugées recevables, l'AMM est alors accordée. A l'issue de l'approbation de la demande, l'autorisation de l'AMM est publiée dans le « orange book », qui regroupe l'ensemble des médicaments approuvés par la FDA (n° enregistrement, brevet, nom du titulaire de l'AMM...)

Dans le cas d'Opzelura®, le dossier de demande de NDA a été déposé le 21 décembre 2021 auprès de la FDA et du CDER (Center for Drug Evaluation and Research). La FDA a annoncé le 19/07/2022 l'obtention de l'AMM pour les USA. Cette demande a été déposée avec une demande de revue prioritaire au vu de l'importance du traitement pour les patients et de l'absence de traitement similaire disponible sur le marché¹⁰².

Le processus de revue prioritaire a été mis en place aux USA par la FDA dans le but de favoriser la recherche et le développement sur certaines pathologies et d'encourager les industriels à se lancer dans des produits innovants qui ont une réelle valeur ajoutée pour la santé des hommes. 4 mécanismes sont offerts aux industriels pour accélérer le processus d'approbation réglementaire des médicaments à fort impact sur la santé publique :

- L'approbation accélérée
- La voie rapide
- La désignation d'un traitement révolutionnaire
- L'examen prioritaire

L'examen prioritaire est généralement accordé lorsque le médicament offre une avancée majeure dans le traitement d'une affection menaçant le pronostic vital ou lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié pour la maladie, comme c'est le cas pour Opzelura. Avec cet examen prioritaire, le temps d'évaluation est alors rétréci à 4 mois.

Concernant la constitution du dossier d'une NDA : le dossier reprend le principe de base du format CTD et doit notamment contenir des informations sur l'indication proposée, les données précliniques et cliniques déjà fournies dans l'IND, l'information produit et la proposition d'étiquetage, les données de fabrication et de contrôle.

Le Module 1, qui correspond à la partie administrative du dossier contient notamment :

- ✓ Un formulaire 356h (équivalent de l'application Form en Europe) ;
- ✓ Une information sur le brevet (Patent Information) ;
- ✓ Un certificat d'exclusion qui est le document permettant de confirmer que le demandeur n'a pas utilisé et n'utilisera pas les services de personnes qui n'ont plus le droit de travailler sur des dossiers NDA et qui sont sur la liste d'exclusion du Federal Register ;
- ✓ Un "User Fee Cover Sheet" (Redevances) ;

- ✓ Un « Financial disclosure information » qui est la liste des investigateurs cliniques qui ont menés les essais cliniques et qui met en lumière les conflits d'intérêt de chacun ;
- ✓ Une proposition d'étiquetage et une information produit (notice) ;
- ✓ Une évaluation du risque environnemental.

Le processus unique d'enregistrement des médicaments aux USA fait la force du système puisque la FDA suit dès le début du cycle de vie du médicament, les problématiques rencontrées, les succès et discute avec l'industriel du programme de développement. Ainsi, au moment du dépôt, l'industriel a toutes les clés en mains pour fournir l'ensemble des données nécessaires à l'approbation de la demande. Cet avantage est considérable puisqu'il permet une fluidité des échanges avec l'autorité de santé et facilite le travail des affaires réglementaires en charge de la compilation des dossiers : c'est une grande différence avec l'Europe où les réunions avec les autorités sont assez rares et où les industriels ont très peu de contacts avec les évaluateurs pendant la phase d'évaluation.

De plus, les délais d'évaluation sont de plus en plus rapides grâce aux possibilités offertes aux industriels de procéder à des demandes d'examen prioritaires de leur dossier, réduisant considérablement les délais d'évaluation et facilitant l'accès sur le marché de nouveaux médicaments innovants.

II. RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES DE PHASE III : **POINTS CLES DE L'OBTENTION DE L'AMM**

Comme présenté au préalable, les essais cliniques sont l'une des étapes principales du cycle de vie du médicament et sont essentiels pour que le demandeur puisse prétendre au dépôt d'une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités de santé. Les données des essais cliniques, témoins du rapport bénéfice/risque sont l'un des éléments clés du dossier réglementaire soumis et évalué par les autorités de santé (Module 5 du CTD).

Conformément à la Directive 2001/83/CE et à l'ICH E3, les rapports d'études cliniques doivent être soumis dans le Module 5 lors des demandes d'AMM dont la constitution et le format sont

précisés dans l'ICH E3 « Structure and Content of Clinical Study Reports »¹⁰³. La présentation du Module doit suivre les recommandations énoncées par la guideline et des informations minimales sont requises telles que : des données relatives à l'éthique, aux investigateurs et suivi administratifs de l'étude, rappel des objectifs de l'étude, plan d'investigation : choix de la population (critères d'inclusion et exclusion), dose, méthode d'assignation dans un groupe ou l'autre, choix de la méthode d'analyse statistique, description brève du protocole, analyse des résultats d'efficacité sous forme de tableau, analyse des résultats de sécurité (effets indésirables, présentation sous forme de tableau...), discussion et perspectives... Certaines données doivent être synthétisées dans des tableaux afin de résumer les données pertinentes et de clarifier les résultats qui pourraient être difficiles à la compréhension (données démographiques, résultats d'efficacité, résultat de sécurité...).

De nombreuses annexes pourront également être ajoutées au module en fonction de leur pertinence. Une liste est disponible dans la guideline pour aider les industriels à compiler les dossiers.

A) PROTOCOLE ET CRITERES D'INCLUSION

Afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité du ruxolitinib topique chez les patients adultes et adolescents de plus de 12 ans atteints de vitiligo non segmentaire avec une surface corporelle atteinte inférieure à 10% de la surface corporelle totale, deux essais de phase III, contrôlés versus placebo, en double aveugle et randomisés (TRuE-v1 et TRu-v2) ont été lancés par le laboratoire titulaire.

Les caractéristiques générales des deux études sont décrites ci-après :

	TRuE-v1	TRuE-v2
Caractéristique de l'étude	Randomisée, double aveugle, contrôlée versus placebo, phase 3, interventionnelle	
Début de l'étude (réel)	20-09-2019	03-10-2019
Date d'achèvement principal (date de collecte finale des données pour la mesure du critère de jugement principal)	18-03-2021	15-03-2021
Fin de l'étude (post-prolongation à 28 mois) (réel)	21-10-2021	01-10-2021
Nombre de patients inclus	330	344
Zones géographiques (101 centres)	USA, Bulgarie, Canada, France, Allemagne, Italie, Pologne, Espagne	USA, Bulgarie, Canada, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas* , Pologne, Espagne
Durée	24 semaines + 28 semaines supplémentaires	

Tableau 7 : Caractéristiques générales de TRuE-v1 et TRuE-v2 ⁶⁸

Lors du recrutement des patients des critères d'inclusion et d'exclusion ont été déterminés et sont rappelés ci-après :

- **Critères d'inclusion**

- ✓ Diagnostic clinique du vitiligo non segmentaire avec zone dépigmentée couvrant 10% ou moins de la surface corporelle totale, dont au moins 0,5% de la surface corporelle sur le visage et au moins 3% de la surface dans des zones non faciales. Un score supérieur ou égal à 0,5% sur l'échelle du F-VASI devait également être présent ; ⁶⁶
- ✓ Accepter d'arrêter tous les agents utilisés pour traiter le vitiligo du dépistage à la fin de l'étude. Seul le maquillage médical ou camouflage en vente libre peut être autorisé pendant l'étude après évaluation par le dermatologue ;

- ✓ Prise de contraceptif pour éviter une grossesse ou être le père d'un enfant pendant la durée de la participation à l'étude.

- **Critères d'exclusion**

- ✓ Absence de poils pigmentés dans les zones de vitiligo sur le visage ;
- ✓ Autres formes de vitiligos ou diagnostic différentiel (leucotriche, vitiligo segmentaire...);
- ✓ Avoir utilisé des traitements de dépigmentation pour un traitement antérieur du vitiligo ou sur des zones pigmentées ;
- ✓ Avoir utilisé les thérapies suivantes avant le début de l'étude : thérapie biologique ou expérimentale dans les 12 semaines (ou 5 demi-vies), photothérapie dans les 8 semaines, traitement immunomodulateur dans les 4 semaines ou topique dans la semaine précédant le début de l'étude⁶⁶.

Pour chacune des deux études, les patients ont été randomisés en un groupe placebo (véhicule crème) et un groupe expérimental (ruxolitinib crème). Avant de débiter la randomisation, les patients ont été répartis par zones géographiques (Amérique du Nord et Europe), par ethnie et par phototype cutané (I à IV). Durant l'étude, chaque patient des deux groupes devait appliquer sur les zones dépigmentées du visage et du corps, une fine couche de crème deux fois par jour pendant 24 semaines. A l'issue de ces 24 semaines en double-aveugle, une extension de 28 semaines supplémentaires a alors été proposée aux patients des deux groupes au cours de laquelle chacun des patients a pu bénéficier du traitement ruxolitinib indépendamment du groupe initial, c'est-à-dire que les patients du groupe placebo ont également pu appliquer le ruxolitinib crème sur leur lésion durant 28 semaines⁶⁶.

B) CRITERES DE JUGEMENT

Avant de débiter l'étude, le protocole a été approuvé par un comité d'expert et soumis au comité d'éthique pour expertise. Le consentement éclairé des patients a été recueilli avant de débiter l'étude.

Afin d'évaluer au mieux l'efficacité du traitement, plusieurs critères ont été définis et évalués grâce aux outils classiques utilisés dans le vitiligo et décrits en *partie I* et des outils plus spécifiques qui seront détaillés ci-après.

1) Critère de jugement principal

Dans un premier temps, le critère principal de jugement de cette étude se base sur l'évaluation du pourcentage de patients ayant obtenu une amélioration supérieure ou égale à 75% par rapport aux valeurs initiales (ligne de base) du score F-VASI75 (*Facial Vitiligo Area Scoring Index*) à la semaine 24. Comme détaillé en *partie I*, le VASI et plus particulièrement ici le F-VASI (Facial Vitiligo Area Score Index) est l'un des outils de base permettant d'évaluer les atteintes faciales du vitiligo (pourcentage de la surface corporelle (*BSA ou Body Surface Area*) et degré de dépigmentation pouvant aller de 0% (pas de dépigmentation) à 100% (sans pigment). Dans cette étude le pourcentage *BSA* a été estimé à 0.1% près par l'investigateur en utilisant la méthode palmaire (surface de la paume de la main). Le F-VASI peut prendre une valeur comprise entre 0 et 3 (score le plus bas témoin d'une amélioration et donc d'une efficacité plus importante du traitement)¹⁰⁴.

2) Critères de jugement secondaire

Cinq critères de jugement secondaire ont été identifiés par la suite pour compléter cette étude. L'ensemble des critères de jugement secondaire a été évalué à la semaine 24. Et certains plus spécifiques ont été évalués à la semaine 52. Certains sont spécifiques du suivi de l'efficacité du traitement, tandis que d'autres permettent de suivre la tolérance mais également l'impact sur la qualité de vie du patient, paramètre fondamental dans la prise en charge du vitiligo de nos jours.

Ainsi, parmi les principaux critères de jugement secondaire ci-après, tous ont été évalués à l'issue de la semaine 24 :

Outil	Critères de jugement secondaires
F-VASI	<p>Facial Vitiligo Area Scoring Index</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration supérieure ou égale à 50% du F-VASI50 • Amélioration supérieure ou égale à 90% du F-VASI90
T-VASI	<p>Total Vitiligo Area Scoring Index</p> <p>Cet outil fonctionne sur la même base que le VASI mais s'applique à la surface corporelle totale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration supérieure ou égale à 50% du T-VASI50
VNS	<p>Vitiligo Noticeability Scale</p> <p>Cet outil permet d'évaluer le ressenti du patient vis-à-vis de la réussite et de l'amélioration du vitiligo à la suite d'un traitement. Sur une échelle de 1 (plus visible) à 5 (plus du tout visible), le patient doit attribuer une note à la question « <i>Par rapport à avant le traitement, dans quelle mesure le vitiligo est-il visible maintenant ?</i> » sur la base d'un comparatif photo de référence du patient avant et après le traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patient ayant attribué un score de 4 ou 5
BSA	<p>F-BSA: Facial Body Surface Area</p> <p>Rapporte la proportion de surface corporelle faciale atteinte par des lésions du vitiligo.</p> <p><i>NB : La zone « visage » est déterminée par la zone du front jusqu'au cheveux, de la joue à la mâchoire et verticalement jusqu'à la ligne de la mâchoire et latéralement du coin de la bouche au tragus. Cette zone ne comprend pas les lèvres, le cuir chevelu, les oreilles, le cou mais inclut nez et paupières.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de changement par rapport à la ligne de base du F-BSA

Tableau 8: Critères de jugement secondaire permettant d'évaluer l'efficacité du traitement⁶⁶

En complément, d'autres outils ont permis de suivre et d'évaluer le profil de tolérance et de sécurité durant ces études, ainsi que d'évaluer la potentielle survenue d'effets indésirables. Parmi eux, on retrouve notamment :

Outils	Critère de jugement
VASI, BSA	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de changement par rapport à la ligne de base du F-VASI ; • Pourcentage de changement par rapport à la ligne de base du T-VASI ; • Pourcentage de changement par rapport à la ligne de base du F-BSA ; • Pourcentage de changement par rapport à la ligne de base du T-BSA ; • Pourcentage de patients ayant une amélioration supérieure ou égale à 25%, 50%, 75% et 90% du F-VASI25, F-VASI50, F-VASI75, F-VASI90 ; • Pourcentage de patients ayant une amélioration supérieure ou égale à 25%, 50%, 75% et 90% du T-VASI25, T-VASI50, T-VASI75, T-VASI90 ;
Concentration plasmatique	<ul style="list-style-type: none"> • Suivi de la concentration plasmatique de ruxolitinib à la semaine 4, 24 et 40 semaines
VNS	<ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage de patients dans chaque catégorie du VNS ;
Nombre d'effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de participants ayant présenté des effets indésirables apparus au cours du traitement pendant la période de double aveugle et ou prolongation

Tableau 9: Critères de jugement secondaire permettant d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance⁶⁶

L'impact du traitement sur la qualité de vie des patients, point majeur pour les patients atteints de vitiligo et d'autres pathologies dermatologiques a ici été pris en compte et évalué par deux questionnaires dont un spécifique pour les enfants (CDLQI) :

DLQI	<p>Dermatology Life Quality Index</p> <p>Cet outil est un questionnaire de 10 questions qui permet de mesurer l'impact des problèmes de peau sur la vie de l'individu. Chaque question est notée de 3 (beaucoup d'impact) à 0 (pas d'impact). A la question 7 du questionnaire « <i>Empêche de travailler ou d'étudier</i> », la note de 3 est attribuée.</p> <p>Le DLQI a ensuite été calculé en additionnant le score de chaque question (0 à 30) : plus le score est élevé, plus la qualité de vie est altérée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesure du DLQI
CDLQI	<p>Children Dermatology Life Quality Index</p> <p>Pour les enfants < 16 ans, un test spécifique est mis en place le CDLQI qui repose sur le même principe que le DLQI mais avec des questions plus adaptées aux enfants.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesure du CDLQI

Tableau 10: Critères de jugement secondaire permettant d'évaluer la qualité de vie des patients⁶⁶

- **Caractéristiques démographiques et cliniques des populations incluses dans les essais et ligne de base pour chaque outil**

La plupart des critères de jugement utilisés se réfère à la ligne de base de chaque score. Les caractéristiques démographiques et cliniques, ainsi que les lignes de base de chacune des 2 populations (expérimentale et placebo) pour les deux essais TRuE-v1 et TRuE-v2 sont décrites dans le tableau ci-après :

	TRuE-v1			TRuE-v2		
	Gp expérimental (ruxolitinib 1,5%) N= 221	Gp placebo (véhicule) N=109	Total N=330	Gp expérimental (ruxolitinib 1,5%) N= 228	Gp placebo (véhicule) N=115	Total N=343
Age	40.5±16.7	39.7±15.4	40.2±15.9	38.4±15.2	39.8±12.1	38.9±14.3
12-17 ans	25	11	36	30	6	36
18-64 ans	180	85	265	186	106	292
≥65 ans	16	13	29	12	3	15
Femme	136	50	186	112	60	172
Ethnie						
Blanc	180	96	276	182	93	275
Noir	11	4	15	12	5	17
Asiatique	5	4	9	12	7	19
Autres	9	2	11	19	7	26
Non reporté	16	3	19	3	3	6
Phototype						
I	10	3	13	2	1	3
II	74	40	114	57	32	89
III	89	43	132	89	45	134
IV	34	15	49	55	25	80
V	11	7	18	17	10	27
VI	3	1	4	8	2	10
Répartition géographique						
North America	147	73	220	160	83	243
Europe	74	36	110	68	32	100
F-VASI	0.93±0.58	1.00±0.59	0.95±0.59	0.90±0.52	0.83±0.52	0.88±0.52
T-VASI	6.49±2.02	6.42±1.92	6.47±1.99	0.90±0.52	0.83±0.52	0.88±0.52
F-BSA	1.05±0.69	1.15±0.71	1.09±0.70	0.98±0.57	0.92±0.57	0.96±0.57
T-BSA	7.28±2.03	7.22±2.01	7.26±2.02	7.44±2.01	7.68±2.04	7.52±2.02

Tableau 11: Principales caractéristiques démographiques, cliniques et ligne de base dans chaque groupe (expérimental ou placebo) des deux essais TRuE-v1 et TRuE-v2, d'après Rosmarin et al ⁶⁶

C) ANALYSE DES RESULTATS ET PERSPECTIVES

La mesure des résultats a été réalisée et évaluée par analyse statistique afin de déterminer la supériorité du groupe expérimental par rapport au groupe placebo et ce pour chaque critère de jugement. Chaque évaluation des critères de jugement principal et secondaire a permis de démontrer une nette supériorité d'amélioration pour le groupe expérimental avec un bon profil de tolérance et de sécurité, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients.

○ **Efficacité : Critère principal de jugement**

En effet, concernant le critère principal de jugement (réponse F-VASI75 à la semaine 24), il a été constaté que pour TRuE-v1 : 29,8% des patients du groupe expérimental contre 7,4% dans le groupe placebo ont obtenu une réponse du F-VASI75^{66,104}. Dans l'essai TRuE-v2, 30,9% des patients du groupe expérimental contre 11,4% du groupe placebo ont démontré une réponse du F-VASI75. Une amélioration du F-VASI75 a également été retrouvée chez plus de 52,6% des patients (TRuE-v1) et 48% (TRuE-v2) au bout de la 52^e semaine d'application du ruxolitinib 1,5% topique^{66,104}. Une nette amélioration a aussi été retrouvée chez les patients du groupe placebo inclus dans la phase d'extension de 28 semaines supplémentaires et qui ont switché sur le ruxolitinib topique (27% TRuE-v1 et 30% TRuE-v2)^{66,104}.

○ **Efficacité : Critères de jugement secondaire**

A la fin de 24^e semaine, une amélioration du score F-VASI50 a été retrouvée chez près de 51,2% des patients (TRuE-v1) et 51,4% (TRuE-v2) des groupes expérimentaux contre 16,9% (TRuE-v1) et 20,9% (TRuE-v2) des groupes placebos.

De même, une amélioration du score F-VASI90 à la 24^e semaine a été identifiée chez 15,3% (TRuE-v1) et 16,3% (TRuE-v2) des groupes expérimentaux contre 2,2% (TRuE-v1) et 1,3% (TRuE-v2) des groupes placebos^{66,104}. Les résultats sont sensiblement meilleurs dans le groupe expérimental et placebo à la suite de la période d'extension de 28 semaines supplémentaires dans les deux essais^{66,104}.

Concernant le T-VASI50, il a été démontré que près de 20.6% (TRuE-v1) et 23,9% (TRuE-v2) des patients du groupe expérimental avaient obtenu des résultats nettement supérieurs que le groupe placebo TRuE-v1 et TRuE-v2 au bout de la 24^e semaine. Une amélioration supérieure a également été retrouvée dans les deux groupes au bout de la 52^e semaine lors de la phase d'extension pour respectivement 53,2% (TRuE-v1) et 49,2% (TRuE-v2) des patients^{66,104}.

En parallèle, le score VNS attribué par les patients était largement supérieur pour les groupes expérimentaux que celui des groupes placebos, avec respectivement 24,5%/20,5% dans le groupe expérimental contre 3,3%/4,9% dans le groupe placebo^{66,104}.

La différence de pourcentage par rapport à la ligne de base du F-BSA est de -28,9% (TRuE-v1)/-26,4% (TRuE-v2) dans le groupe expérimental contre -9.5% (TRuE-v1)/-7.0% (TRuE-v2) dans le groupe placebo^{66,104}.

- **Efficacité : Critères de jugement secondaire additionnels**

Au cours de l'étude, il a été démontré que les patients ayant appliqué le ruxolitinib 1,5% topique plutôt que le placebo ont eu une amélioration significativement plus importante des scores T-VASI et F-VASI à compter de la semaine 12 après le début de l'étude^{66,104}. Ainsi, une amélioration visible de la repigmentation des lésions au niveau du visage et des autres zones du corps a pu être observée. Paradoxalement, les scores DLQI et CDLQI n'ont pas significativement évolué jusqu'à la fin de la semaine 52^{66,104}. Ce constat laisserait suggérer que même si l'amélioration des scores cliniques, permettant d'évaluer la repigmentation, sont plutôt positifs et assez rapides, l'impact sur la qualité de vie et le point de vue des patients restent presque inchangés tout au long des 52 semaines de l'étude. Il est cependant très difficile de porter des conclusions sur cet écart et d'autres études plus poussées sont nécessaires pour porter des conclusions statistiquement extrapolables.

- **Sécurité et pharmacocinétique**

La survenue d'effets indésirables a été étudiée sur toute la durée des 2 études à compter de la signature du formulaire de consentement éclairé par le patient jusqu'à au moins 30 jours après la dernière application du médicament et après la dernière semaine de prolongation (52 semaines +30j).

Dans les deux études, l'incidence et le type d'effets indésirables rencontrés sont sensiblement similaires. Durant la période de double-aveugle (semaine 24), très peu d'effets indésirables ont été rencontrés sous ruxolitinib. Des effets indésirables légers à modérés ont été reportés chez 45,7% (TRuE-v1)/50% (TRuE-v2) pour le groupe expérimental, contre 38,5% (TRuE-v1)/33,9% (TRuE-v2) pour le groupe placebo. Parmi ces effets, les plus fréquemment reportés sont l'acné et le prurit (au point d'application) chez environ 6% des patients qui sont assez communs avec les inhibiteurs de JAK^{66,104}. La même tendance de résultat a été reportée après la 24^e semaine et pendant la période d'extension jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52).

Mais aucun effet indésirable grave significatif n'a été reporté au cours de l'étude laissant témoigner d'un bon profil de sécurité pour ce médicament.

La concentration plasmatique en ruxolitinib a également été évaluée et contrôlée au cours des deux études. Les résultats du suivi des concentrations plasmatiques de ruxolitinib à 4, 24 et 40 semaines ont démontrés que les concentrations plasmatiques étaient stables dans le temps.^{66,104}

Table 2. Primary and Key Secondary Efficacy End Points (Double-Blind Period; Modified Intention-to-Treat Population).^a

End Point	TRuE-V1				TRuE-V2			
	Vehicle (N=109)	1.5% Ruxolitinib Cream (N=221)	Relative Risk (95% CI)	P Value	Vehicle (N=109)	1.5% Ruxolitinib Cream (N=222)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary end point								
F-VASI75 response at wk 24 — % (95% CI)†	7.4 (2.2 to 12.6)	29.8 (23.5 to 36.1)	4.0 (1.9 to 8.4)	<0.001	11.4 (5.2 to 17.7)	30.9 (24.5 to 37.3)	2.7 (1.5 to 4.9)	<0.001
Key secondary end points								
F-VASI50 response at wk 24 — % (95% CI)†	16.9 (9.3 to 24.6)	51.2 (44.4 to 58.0)	3.0 (1.9 to 4.8)	<0.001	20.9 (12.9 to 28.9)	51.4 (44.6 to 58.3)	2.5 (1.6 to 3.7)	<0.001
F-VASI90 response at wk 24 — % (95% CI)†	2.2 (0 to 5.1)	15.3 (10.4 to 20.2)	7.3 (1.8 to 29.5)	0.004	1.3 (0 to 3.8)	16.3 (11.2 to 21.5)	13.1 (1.9 to 90.2)	0.006
T-VASI50 response at wk 24 — % (95% CI)†	5.1 (0.6 to 9.7)	20.6 (15.2 to 26.0)	4.1 (1.6 to 10.5)	0.002	6.8 (1.9 to 11.7)	23.9 (18.1 to 29.8)	3.5 (1.7 to 7.5)	<0.001
VNS response at wk 24 — % (95% CI)†‡	3.3 (0 to 6.9)	24.5 (18.5 to 30.4)	7.5 (2.4 to 23.5)	<0.001	4.9 (0.7 to 9.2)	20.5 (14.9 to 26.1)	4.2 (1.7 to 10.2)	0.001
LSM percentage change from baseline in facial BSA affected by vitiligo at wk 24 (95% CI)§	-9.5 (-15.9 to -3.2)	-28.9 (-33.2 to -24.5)	NA	<0.001	-7.0 (-14.5 to 0.5)	-26.4 (-31.5 to -21.4)	NA	<0.001

^a F-VASI50 denotes a decrease (improvement) of at least 50% in the F-VASI from baseline, F-VASI75 a decrease of at least 75% in the F-VASI from baseline, F-VASI90 a decrease of at least 90% in the F-VASI from baseline, NA not applicable, and T-VASI50 a decrease of at least 50% in the T-VASI from baseline.

† Multiple imputation was applied to account for missing values.

‡ A Vitiligo Noticeability Scale (VNS) response was defined as a rating of a lot less noticeable or no longer noticeable.

§ An analysis of covariance model was applied to determine least-squares mean (LSM) and P value.

Figure 22: Résultats - Critères de jugement principal et secondaires pour TRuE-v1 et TRuE-v2 d'après Rosmarin et al^{66,104}

Ainsi, ces deux études de phase III, randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo ont démontré des résultats similaires et ont mis en évidence une supériorité d'efficacité dans le groupe expérimental appliquant le ruxolitinib 1,5% topique deux fois par jour par

rapport au groupe placebo vis-à-vis des différents critères de jugement (principal et secondaires) à l'issue de la 24^e semaine de traitement :

- 1) Près d'un tiers des patients ont obtenu une réponse F-VASI75 au bout de la 24^e semaine de l'étude⁶⁶ ;
- 2) Plus de la moitié des patients qui ont appliqué ruxolitinib depuis le jour 1 de l'étude ont obtenu une repigmentation faciale d'au moins 75% et une repigmentation corporelle totale d'au moins 50% au bout de 1 an⁶⁶.
- 3) Les résultats jusqu'à la fin de l'étude 52 semaines sont similaires voir supérieurs pour l'ensemble des critères de jugement laissant suggérer de très bons résultats de repigmentation au fil du temps. Il est en effet important de rappeler que le processus de repigmentation est un processus très long.
- 4) Une nette amélioration de la repigmentation a été visible dans le groupe cross-over qui a switché sur le ruxolitinib crème à l'issue de la semaine 24 post-groupe placebo et les résultats sont semblables à ceux retrouvés dans le groupe expérimental à l'issue des 24 premières semaines de traitement ;

Dans ces deux études, la repigmentation a aussi bien été étudiée sur les zones faciales et non faciales. Il semblerait cependant que l'incidence de repigmentation des lésions faciales soit supérieure à celle des lésions non faciales au bout de 6 mois de traitement. En effet, seulement 20% des patients de l'étude ont une repigmentation de la surface corporelle de plus de 50% (T-VASI50), tandis que 50% des patients ont obtenu plus de 50% de repigmentation faciale (T-VASI50)⁶⁶.

L'évaluation de l'efficacité du point de vue des patients (score VNS) a également donné de bons résultats puisque les lésions sont vues comme « beaucoup moins » ou « plus du tout visibles » après 24 semaines de traitement. Cependant, aucune amélioration de la qualité de vie des patients n'a été mise en avant au bout des 52 semaines de traitement selon l'analyse des scores DLQI et CDLQI. Par conséquent, des essais plus longs sont nécessaires afin de déterminer l'effet, les risques et l'impact sur la qualité de vie au long terme pour le traitement du vitiligo.

Il est également important de noter les limites de ces deux essais de phase III car le suivi de certains patients a dû être arrêté en cours d'étude en raison du contexte de la pandémie de Covid19 qui touchait le monde à cette époque. Également, la plupart des patients inclus dans

les études TRuE-v1 et TRuE-v2 étaient de phototypes I à III donc des peaux plutôt blanches, une analyse étendue aux phototypes IV à VI (peaux noires) est en cours afin de conclure à la généralisation des résultats de repigmentation indépendamment de la couleur de la peau.

- **Perspectives**

Bien que les résultats soient très significatifs sur les patients de ces deux études de phase 3, à l'heure actuelle il n'existe pas d'études permettant de comparer l'incidence de la repigmentation du ruxolitinib versus les autres traitements déjà commercialisés (monothérapie, photothérapie, thérapie combinée). Toutefois, comme nous l'avons vu en *partie 2*, plusieurs groupes d'experts recommandent l'association d'une monothérapie à la photothérapie pour garantir de meilleurs résultats de repigmentation. Il est donc primordial d'étudier le bénéfice de l'association du ruxolitinib 1,5% topique avec photothérapie pour la prise en charge du vitiligo de « demain ». D'ailleurs, un essai clinique portant sur le ruxolitinib en association à la photothérapie UVB à bande étroite est en cours (NCT05247489), et les premiers résultats sont déjà très prometteurs, *comme présentés lors des Rencontres Annuelles du Vitiligo*. En parallèle, une étude clinique d'extension TRuE-V LTE (NCT04530344) des études TRuE-V1 et V2 est en cours de publication pour évaluer l'effet de l'arrêt du traitement par rapport à la continuité du traitement chez les patients ayant obtenu une repigmentation complète ou quasi-complète et afin d'étudier l'efficacité et la tolérance du ruxolitinib à plus long terme sur 104 semaines.

Les résultats très satisfaisants de ces essais cliniques de phase III ont été le point clé pour confirmer le lancement des dépôts des dossiers d'enregistrement auprès des autorités de santé. En effet, lors de la constitution des dossiers, des données cliniques sont expressément demandées dans les dossiers (Module 5) et peuvent faire pencher la balance lors de l'évaluation des demandes d'AMM dans un premier temps, puis lors des demandes de remboursement et de négociation du prix.

III. POST- AMM : ARRIVEE SUR LE MARCHE **D’OPZELURA® ET PERSPECTIVES**

A. CADRE DU DISPOSITIF DE L’ACCES DIRECT EN FRANCE

Il arrive très souvent que même après l’approbation de l’AMM par la HAS et la Commission Européenne, le processus d’arrivée du médicament sur le marché passe encore quelques étapes telles que l’étape de remboursement et de négociation du prix. Alors qu’Opzelura® a rapidement été mis sur le marché en Allemagne, en Autriche et aux Etats Unis, pour la France, l’étape de négociation du prix n’est toujours pas finalisée et peut encore prendre quelques mois si ce n’est quelques années, puisque les délais ne sont pas clairement figés comme c’est le cas pour les délais d’évaluation des dossiers d’enregistrement qui sont eux très cadrés.

En France, la négociation du remboursement se fait par la Commission de Transparence, entité de la Haute Autorité de Santé qui analyse le bénéfice intrinsèque et relatif du produit par rapport à un comparateur. Deux paramètres sont accordés par la Commission :

- **Le Service Médical Rendu (SMR)** (qui varie d’important, modéré, mineur à faible) : le SMR accordé à Opzelura® est important.
- **L’Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** (qui varie de I- important à V- mineur) et qui étudie le bénéfice relatif par rapport à un comparateur existant : l’ASMR accordée à Opzelura® est IV (mineur) sur V avec un taux de remboursement à hauteur de 65%¹⁰⁵.

Dans son avis du 18 octobre 2023, la Commission de la Transparence a rendu publique ses conclusions sur le SMR et l’ASMR. Les conclusions mettent en avant qu’à l’exception du ruxolitinib, aucun autre traitement ne dispose d’une autorisation de mise sur le marché dans l’indication du vitiligo. Jusqu’alors le besoin médicamenteux n’était couvert que partiellement par association de corticoïdes ou immunomodulateurs et de photothérapie, dont le niveau de

preuve et d'efficacité reste assez peu satisfaisant expliquant l'attribution d'un SMR important et d'un ASMR mineur pour Opzelura®. Bien qu'une décision soit rendue par la Commission de Transparence, la décision finale du remboursement revient toujours au ministre de la Santé et est publiée officiellement au Journal Officiel.

- **Le Prix**

De la même façon, l'industriel souhaite négocier le plus possible le prix du médicament avec l'autorité compétente afin d'obtenir le meilleur retour sur investissement. A l'inverse les organismes publics de remboursement souhaitent trouver la meilleure alternative pour rembourser à un prix raisonnable. Toutefois, les discussions sur le prix n'étant pas limitées dans le temps, elles peuvent parfois durer plusieurs mois ou années avant d'arriver à un consensus. Ce temps de négociation de prix est très contraignant et très opaque pour les patients qui sont très souvent obligés d'attendre la fin des négociations pour voir arriver sur le marché public les premières boîtes du médicament tant attendues malgré les avis favorables d'autorisation de mise sur le marché et de remboursement.

Afin de limiter le plus possible les délais d'attente pour la mise à disposition des médicaments auprès des patients, des solutions existent tels que le cadre de prescription compassionnelle (pour les médicaments hors-AMM- comme c'est désormais le cas pour le tacrolimus dans le vitiligo par exemple) et les demandes d'accès précoce (avant l'AMM, qui apportent une nouveauté, spécialité innovante...).

Très récemment, un nouveau dispositif a été mis en place par le ministère de la Santé afin de faciliter la mise à disposition d'un traitement sans attendre la fin du processus de négociation de prix. Ce dispositif s'inscrit dans le cadre d'une volonté de renforcer un accès rapide et sécurisé de médicaments aux patients et aux industriels. Ce dispositif appelé « Accès direct » a été mis en place par *l'Article 62 de la LFSS 2022* et est en expérimentation pendant deux ans. Il a pour but principal d'analyser les effets d'un schéma anticipé de prise en charge en vue d'une potentielle généralisation. En effet, à compter de la publication de l'avis de la HAS et dès lors que l'évaluation mentionne un SMR important et un ASMR mineur, le médicament est mis à disposition dans le cadre de l'accès direct. Initialement, un délai de 180 jours réglementaires est prévu avant de voir arriver le médicament sur le marché. Grâce à ce dispositif qui s'inscrit comme un complément de l'accès précoce, la spécialité sera prise en charge à 100% pendant 1 an maximum et selon des conditions de prescription et de dispensation particulières.

Pour bénéficier de ce dispositif, plusieurs critères d'éligibilité coexistent et sont décrits ci-après :

- Le produit ne doit pas avoir fait l'objet d'une indication particulière d'une autorisation d'accès précoce ou d'accès compassionnel ;
- Le médicament doit disposer d'une AMM dans l'indication sollicitée sans être déjà inscrite dans d'autres indications sur la liste « ville » ;
- Le SMR doit au moins être majeur ou important,
- L'ASMR doit au moins être mineure (niveau I à IV) ;
- L'exploitant doit s'engager à assurer une continuité de traitement des patients initiés en accès direct jusqu'à au moins 1 an après l'arrêt de prise en charge du dispositif (sauf cas exceptionnels de retrait d'AMM). Des pénalités peuvent s'appliquer à l'industriel si ce dernier n'applique pas cette condition.
- Le dispositif ne peut excéder 1 an et des conditions particulières peuvent s'appliquer (conditions de prescription, d'utilisation, prise en charge uniquement si le prescripteur mentionne les éléments relatifs à cette demande d'accès direct).
- Durant la période d'accès direct, la spécialité ne pourra pas être inscrite sur les listes de remboursement « en ville », « rétrocession », « collectivités » que ce soit pour cette indication ou une autre indication.

La procédure de demande de prise en charge d'accès direct se fait directement sur une plateforme en ligne AccessMed par l'industriel exploitant auprès du ministère de la Santé et de la Sécurité sociale dans un délai d'un mois maximum après la publication de l'avis rendu par la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé sur demande d'inscription sur les listes de droit commun. Un dossier doit être compilé par le laboratoire exploitant afin d'établir les critères d'éligibilité et doit comporter des documents tels que : Lettre de demande, Avis de la Commission de transparence, données économiques (prévisions de ventes sur les 3 ans à venir pour l'indication sollicitée, estimation du nombre de patients susceptibles d'être traités par l'indication et le chiffre d'affaires prévisionnel, les codes UCD (Unité Commune Dispensation) de chaque présentation, les extensions d'indications susceptibles, informations sur les recherches sur la personne humaine à des fins commerciales en cours dans d'autres indications, engagement du laboratoire d'assurer la continuité de traitement...). L'évaluation de la demande et l'avis final revient au ministère de la Santé et de la Sécurité sociale par arrêté.

De manière générale, la fin de prise en charge de l'accès direct sera effective à compter d'un an après la décision de prise en charge. Des exceptions sont possibles pour mettre fin à l'accès direct par exemple : si l'indication est inscrite au remboursement au titre de son AMM, si l'exploitant demande le retrait de prise en charge, si l'exploitant retire sa demande d'inscription au remboursement et si la spécialité obtient un refus d'inscription au remboursement dans l'indication sollicitée¹⁰⁶.

Répondant à l'ensemble de ces critères, le ruxolitinib (Opzelura®) a ainsi pu bénéficier de ce nouveau dispositif en étant le 2^e médicament inscrit sur la liste des médicaments disponibles en accès direct conformément à *l'arrêté du 26 janvier 2024 relatif à la prise en charge par l'Assurance Maladie des spécialités pharmaceutiques au titre du dispositif d'accès direct prévu par l'Article 62 de la loi 2021-1754 du 23 décembre 2021 de financement de la sécurité sociale pour 2022*. Le premier médicament inscrit concernait le traitement de l'hémophilie B.

Du point de vue des patients et afin de bénéficier de l'accès direct pour le ruxolitinib, le patient doit se rendre chez le médecin dermatologue qui doit lui prescrire le ruxolitinib. Aujourd'hui, la prescription est uniquement réservée au dermatologue spécialiste sur une ordonnance spécifiant l'accès direct via la mention « Prescription au titre de l'accès direct ». La dispensation est pour l'instant possible uniquement en PUI (Pharmacie Usage Intérieur) ou de rétrocession de France Métropolitaine et des Antilles (avec un délai plus long pour l'approvisionnement), de certains établissements de santé, ce qui représente une contrainte non négligeable pour certains patients éloignés des grandes villes qui peuvent rencontrer des difficultés pour s'approvisionner. Afin de faciliter la prescription des médecins et la prise en charge des patients, l'Association Française de Dermatologie a mis à disposition une proposition d'ordonnance type pour aider les dermatologues dans la prise en charge de l'accès direct, des notes d'informations à destination des patients sont également disponibles sur leur site internet. De plus, afin d'aider les patients à s'approvisionner en Opzelura®, les sites internet de l'ARS (Agence Régionale de Santé) et de l'OMEDIT (Observatoire des Médicaments, Dispositifs Médicaux et Innovations Thérapeutiques) proposent la liste des PUI les plus proches du domicile des patients.¹⁰⁷ Ce dispositif d'accès direct est donc une très bonne nouvelle pour les patients mais ce traitement reste très attendu par les pharmaciens d'officine qui pourront faciliter l'accès et la dispensation aux patients dans les pharmacies de proximité.

Aussi, durant toute la phase de dispositif d'accès direct, Opzelura® sera pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie. A l'issue de ce dispositif et une fois que le prix sera négocié, Opzelura® sera pris en charge à hauteur de 65% par la Sécurité Sociale avec un reste à charge pouvant être couvert par la mutuelle des patients.

B. OPZELURA® RUXOLITINIB 1,5% TOPIQUE :

CARACTERISTIQUES ET MECANISME D'ACTION DANS LE VITILIGO NON SEGMENTAIRE

1) Mécanisme d'action dans le vitiligo non segmentaire

Récemment autorisé dans le vitiligo, le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des Janus Kinase (JAK) : JAK1 et JAK2. Bien que son rôle et son mécanisme d'action dans le vitiligo ne soit pas encore bien défini, il semblerait que son action soit liée à l'action de l'IFN- γ . En effet, comme nous l'avons vu en Partie 1, l'origine auto-immune de destruction des mélanocytes par les LT CD8+ cytotoxiques auto-immuns producteurs d'IFN- γ joue un rôle fondamental dans la pathogenèse du vitiligo, et plus particulièrement dans la destruction des mélanocytes. L'IFN- γ , utilise la voie de signalisation JAK/STAT et les kinases JAK1 et JAK2 sont ainsi recrutées par le complexe de récepteurs liés à l'IFN- γ . Cette liaison entraîne une phosphorylation de STAT (transducteur de signal et activateur de transcription), puis une translocation vers le noyau, lieu d'activation des gènes inductibles par l'IFN- γ , tels que le récepteur des chimiokines des LT (CXCR3), et ses ligands (dont CXCL10) qui sont régulés à la hausse dans les lésions cutanées dépigmentées³². L'utilisation du ruxolitinib dans le vitiligo permettrait ainsi de réduire les niveaux de CXCL10, et in fine de réduire le recrutement des LT cytotoxiques à l'origine de la destruction des mélanocytes¹⁰⁸. En effet, il a été démontré que lorsque la voie JAK/STAT est inhibée, le détachement des mélanocytes dans la couche basale de l'épiderme, étape critique avant l'apoptose des mélanocytes, est perturbée. De plus, l'inhibition de la signalisation de l'IFN- γ , par les inhibiteurs de JAK contribuerait à la repigmentation des lésions chez des personnes atteintes de vitiligo³². L'inhibition spécifique de JAK1 et JAK2, via le ruxolitinib est ainsi responsable de la suppression de la signalisation de l'IFN γ par la voie JAK/STAT. Ainsi, le ruxolitinib aurait la capacité de réduire l'action du système immunitaire impliqué dans la destruction des mélanocytes.

2) *Caractéristiques*

- **Posologie**

Opzelura® (ruxolitinib) doit être appliqué en couche fine à raison de 2 fois par jour au niveau des zones dépigmentées de la peau. L'intervalle d'application doit être à minima de 8 heures entre chaque application et ne doit pas excéder 10% de la surface corporelle totale de l'individu. Il n'existe pas d'adaptation posologique pour les adolescents de plus de 12 ans, puisque la posologie est la même que chez l'adulte et que l'utilisation chez l'adolescent de plus de 12 ans a été approuvée par les autorités de santé. Cependant, il faudra veiller à ce que le patient n'utilise pas plus de 2 tubes de 100 g par mois. Pour les enfants de moins de 12 ans, la sécurité et l'efficacité du ruxolitinib crème n'est pas clairement établie, aucune donnée n'est actuellement disponible.¹⁰⁸

Pendant toute la durée du traitement, une surveillance accrue devra être initiée entre le praticien et le patient afin de juger de l'efficacité, de la tolérance et de la potentielle apparition d'effets indésirables. La durée minimale de traitement recommandée est d'au moins 24 semaines pour pouvoir juger de l'efficacité du traitement.

- **Prescription**

Le médecin spécialiste (dermatologue) devra obligatoirement initier le traitement après évaluation et diagnostic précis selon les critères d'éligibilité. En effet, la primo-prescription devra être réalisée par le spécialiste. En France et pendant encore 1 an, Opzelura® est pris en charge à 100% dans le cadre du dispositif d'accès direct et délivré en PUI. Lorsque la négociation du prix sera effective, et après la fin du dispositif dérogatoire, Opzelura® sera pris en charge à hauteur de 65% et disponible dans les officines de ville.

- **Précautions d'emploi**

Il n'existe pas de précautions particulières d'emploi pour les populations spécifiques tels que le sujet âgé ou les populations insuffisantes hépatiques et/ou rénales. Bien qu'aucune étude sur le patient avec insuffisance rénale et hépatique n'ait été menée, en raison du risque très limité d'exposition systémique, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire. Pour la population pédiatrique de moins de 12 ans, du fait du manque d'études disponibles, il n'est pas recommandé d'utiliser Opzelura® chez l'enfant.

- **Effets indésirables**

Parmi les principaux effets indésirables qui ont été rapportés au cours des études cliniques (étude pivot et extension au long-terme sur 2 ans), le principal effet indésirable reporté est l'acné dans près de 5.8% des cas¹⁰⁸. Ainsi, les effets indésirables du ruxolitinib par voie topique sont moindres par rapport à ceux déclarés lors d'une utilisation en systémique pour les pathologies hématologiques.

C. LES DEFIS

Alors que près de 1% de la population mondiale (=70 millions de malades, dont entre 600 000 et 1 million de Français) est touchée par le vitiligo, le développement de la recherche et l'intérêt des industriels pour cette pathologie sont grandissants depuis ces dernières années. Jusqu'alors très pauvre, l'arsenal thérapeutique disponible pour les praticiens et pour les patients atteints de vitiligo s'élève désormais à 2 traitements de référence : Opzelura® d'une part, qui s'inscrit comme le premier traitement de l'histoire du vitiligo à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication, et d'autre part, le tacrolimus, traitement historique du vitiligo hors-AMM qui possède désormais une autorisation officielle dans le cadre d'une prescription compassionnelle. En effet, l'ANSM a publié le 21 mars 2024, son avis favorable pour l'inscription du tacrolimus 0.1% dans le traitement du vitiligo de l'adulte et de l'enfant à partir de deux ans, dans le cadre d'une prescription compassionnelle pour une durée de 3 ans.⁶¹ Le Cadre de la Prescription Compassionnelle s'inscrit dans le dispositif de mécanisme d'accès compassionnel entré en vigueur le 1^e juillet 2021. Ce dispositif s'applique pour les médicaments qui ont déjà une AMM dans d'autres indications, dans le but de sécuriser les prescriptions « hors AMM » de certains médicaments. L'avantage de ce dispositif est qu'il peut être effectif même s'il existe sur le marché un médicament avec une AMM dans la même indication, et si le principe actif, le dosage et la forme sont différents. Ainsi, il s'applique lorsque le prescripteur décide que le médicament peut répondre aux besoins du patient, au moins aussi bien que le médicament présent sur le marché pour la même indication. Dans le cas du tacrolimus 0.1% pommade, qui est historiquement l'un des traitements de référence du vitiligo en hors-AMM, il est désormais officiellement autorisé dans le cadre de prescription compassionnelle et est à cet effet entièrement pris en charge par l'Assurance Maladie. Comme pour l'accès direct, les

prescripteurs doivent spécifier sur l'ordonnance « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché » afin que le patient puisse bénéficier du dispositif dans son intégralité. En parallèle, une note explicative ainsi que des recommandations d'utilisation pour le patient doivent être remises au patient par le médecin prescripteur dans le but de clarifier le protocole d'utilisation thérapeutique du tacrolimus pour le vitiligo ⁶¹. Ainsi, il s'agit d'une première mondiale pour les malades du vitiligo qui ont désormais 2 traitements officiellement reconnus dans leur pathologie.

Le dynamisme qui s'accroît autour de cette pathologie, longtemps considérée comme non prioritaire et à l'écart de tout intérêt de l'industrie pharmaceutique, laisse présager de très belles opportunités pour les patients et un espoir grandissant dans leur prise en charge. Du point de vue de l'industrie pharmaceutique, depuis ces dernières années, les industriels s'intéressent davantage aux molécules qui ciblent le vitiligo. Ils ont intégré l'enjeu de cette pathologie et le besoin grandissant des patients à obtenir des traitements spécifiques, efficaces, et qui limitent l'impact de la pathologie sur la qualité de vie. D'ailleurs, l'intérêt thérapeutique qui s'organise autour des inhibiteurs de JAK est grandissant puisque ces derniers sont au cœur de plusieurs essais cliniques dont notamment le développement d'inhibiteur de JAK par voie orale (avec le povorcitinib, upadacitinib, deucravacitinib par voie orale). D'autres essais cliniques sont également en cours tels que l'utilisation du ruxolitinib pour les zones difficiles à traiter, l'utilisation du deucravacitinib par voie orale associé plus ou moins à la photothérapie ainsi que des essais cliniques permettant d'étudier l'intérêt des thérapeutiques combinées (traitement par voie orale/topique et photothérapie). Ces essais permettront également de gagner en connaissances sur la pathogenèse du vitiligo.

Toutefois, ces avancées restent minimes par rapport au travail qu'il reste encore à accomplir. Bien que les résultats de ces nouvelles thérapeutiques soient de plus en plus satisfaisants, l'efficacité de ces traitements n'est toujours pas optimale et égale sur l'ensemble du corps et certaines zones sont beaucoup plus difficiles à repigmenter, telles que les extrémités, où les résultats sont à l'heure actuelle décevants.

Ainsi, les défis de la recherche sont multiples : le vitiligo est une maladie multifactorielle très complexe qui implique de nombreux paramètres. Du fait de la meilleure compréhension de ces facteurs, il est désormais possible de développer et d'étudier des médicaments qui sont de plus en plus spécifiques et qui agissent sur un facteur particulier impliqué dans le vitiligo.

Cependant, il semble pour l'instant utopique d'obtenir un médicament qui soit capable d'agir simultanément sur l'ensemble des voies et mécanismes impliqués spécifiquement dans le vitiligo même si le mécanisme de repigmentation est de mieux en mieux connu. De nouvelles stratégies thérapeutiques sont identifiées pour bloquer l'initiation et la progression de la maladie et pour favoriser la repigmentation. Malgré tout, ce processus de repigmentation reste un mécanisme très long et très difficile à obtenir qui nécessite encore un grand travail de recherche et de développement pour assurer une repigmentation efficace et rapide. Le dernier défi de la recherche correspond aux risques de récurrences post traitement. En effet, il est fréquent que les patients soient victimes de lésions récidivantes à l'arrêt de leur traitement, certainement dû à un effet « de mémoire cutanée au niveau des anciennes lésions du vitiligo ». Les progrès en termes de thérapeutique d'entretien sont également une des pistes à envisager dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie aux multiples facettes ²⁵.

CONCLUSION

D'origine multifactorielle, le vitiligo, affection dermatologique caractérisée par l'apparition de taches blanches sur la peau affecte aujourd'hui plus de 70 millions de personnes dans le monde, dont environ 1 million de Français¹⁰⁹. Longtemps restée à l'écart de l'intérêt des industriels et de la recherche, le dynamisme qui s'est construit autour de cette pathologie depuis ces 20 dernières années est grandissant et a permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la survenue de la maladie. Outre l'origine auto-immune de cette pathologie, l'implication des facteurs génétiques et de prédispositions (impliquant des gènes associés au système immunitaire et aux mélanocytes), le rôle des facteurs environnementaux (stress et friction), les anomalies des mélanocytes et l'activation du système immunitaire sont de mieux en mieux connus et mis en évidence dans la destruction et la perte des mélanocytes, à l'origine des lésions de dépigmentation typiques du vitiligo. La stratégie thérapeutique mise en place dans la prise en charge des patients atteints de vitiligo repose sur 2 principes fondamentaux dont le blocage de la réaction inflammatoire et le déclenchement de la repigmentation. Jusqu'à présent, aucun traitement n'avait été officiellement reconnu et approuvé par les autorités de santé dans l'indication du vitiligo et l'ensemble des traitements reposait principalement sur des traitements hors-AMM à base de corticoïdes, d'immunomodulateurs et de photothérapie. Des thérapeutiques chirurgicales, adjuvantes et combinées pouvaient également être proposées aux patients mais les résultats étaient jusqu'alors trop peu satisfaisants. L'évolution de la prise en charge et le développement de l'arsenal thérapeutique est donc une véritable priorité pour les spécialistes et les patients, parfois en impasse thérapeutique.

Ces dernières années, la recherche a concentré ses efforts sur des thérapeutiques plus spécifiques et innovantes dont une très prometteuse qui a donné de très bons résultats cliniques en essais de phase 2 (TRuE-v1 et TRuE-v2) en matière de sécurité, tolérance et de repigmentation. Pour la 1^e fois dans l'histoire mondiale du vitiligo, un premier traitement, Opzelura® (ruxolitinib), a été approuvé par les autorités de santé, d'abord aux Etats-Unis par la FDA, puis en Europe par l'EMA. Cette molécule très prometteuse, un inhibiteur de JAK (JAK1 et JAK2), qui est impliqué dans la pathogenèse du vitiligo a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'indication du vitiligo non segmentaire de l'adulte et de l'enfant de plus de 12 ans. Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi mais il semblerait qu'il

agisse sur la voie de signalisation JAK/STAT et sur celle de l'IFN- γ , impliquées dans le recrutement des LT cytotoxiques auto-immuns, à l'origine de la destruction des mélanocytes.

En effet, il a été mis en évidence que la voie JAK/STAT jouait un rôle fondamental dans les pathologies hématologiques et immunitaires puisque des mutations de gain ou perte de fonction de certaines protéines JAK étaient favorables au développement de la pathogénèse de certaines maladies hématologiques et immunitaires.¹¹⁰ Ainsi, la meilleure compréhension de cette voie de signalisation a permis de mettre en évidence l'intérêt du développement des inhibiteurs de JAK, dont fait partie le ruxolitinib comme nouvelle classe thérapeutique pour la prise en charge de certaines pathologies, y compris en dermatologie. A l'heure actuelle, la majorité des traitements inhibiteurs de JAK approuvés par les autorités sont surtout utilisés pour les maladies hématologiques mais il est fort probable que dans quelques années, le champ d'utilisation des inhibiteurs de JAK s'élargisse à d'autres aires thérapeutiques et plus particulièrement l'aire de la dermatologie.

Parmi les inhibiteurs de JAK actuellement disponibles sur le marché et approuvés par la FDA on retrouve :

Molécule	Inhibiteur JAK	Indication	Remarques
Tofacitinib	Inhibiteur JAK1/JAK3	Rhumatisme psoriasique et polyarthrite	1 ^e traitement inhibiteur JAK approuvé par FDA (2012)
Baricitinib	Inhibiteur JAK/JAK2	Polyarthrite rhumatoïde	/
Upadacitinib	Inhibiteur JAK1	Polyarthrite rhumatoïde	
Fédératinib	Inhibiteur JAK2	Myélofibrose	
Ruxolitinib	Inhibiteur JAK1/JAK2	Myélofibrose, polycytémie vraie, maladie aigüe du greffon de l'hôte Vitiligo non segmentaire avec atteinte faciale de l'adulte et enfant de plus de 12 ans	1 ^e traitement approuvé en dermatologie pour le vitiligo non segmentaire.

Tableau 12 : Inhibiteurs de JAK actuellement approuvés par la FDA

Concernant le ruxolitinib indiqué dans le vitiligo, il s'est écoulé près de 53 mois, soit environ 4,5 ans, entre l'annonce des premiers patients inclus dans l'essai et la mise à disposition du traitement pour les patients. Ce temps d'attente peut paraître anodin mais a été finalement assez rapide par rapport aux durées d'évaluation habituelles. Ce « court » délai a pu être obtenu grâce au cadre réglementaire spécifique de la procédure centralisée en Europe permettant une autorisation unique dans tous les pays de l'Union Européenne. Aux Etats Unis, c'est le dispositif de l'évaluation prioritaire qui a permis une réduction des délais d'évaluation du dossier. En France, c'est le cadre du dispositif de l'accès direct qui a permis une prise en charge dérogatoire à 100% pour les patients avant la fin du processus de négociation du prix. Ainsi, l'arrivée d'Opzelura® sur le marché a été grandement facilitée par les dispositions réglementaires en place dans les différents pays. Très attendu par les patients, ce médicament se veut prometteur et ouvre la porte à de nouvelles opportunités thérapeutiques dans les années à venir.

Peu après l'obtention de l'AMM d'Opzelura®, le traitement historique hors-AMM du vitiligo s'est vu accordé par l'ANSM une autorisation officielle dans le cadre d'une prescription compassionnelle, autre mesure dérogatoire mise en place afin de faciliter et garantir l'accès au médicament pour les patients. Grâce à ces avancées, les praticiens et les patients ont désormais officiellement 2 médicaments reconnus et approuvés pour cette pathologie. Cependant, le chemin est encore long pour obtenir une prise en charge optimale des patients. Outre l'option médicamenteuse, il est fondamental de sensibiliser les professionnels et la population sur l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, tant au niveau social, psychologique, qu'émotionnel et professionnel nécessitant une prise en charge multidimensionnelle et globale.

Il est indispensable que la recherche sur des molécules toujours plus innovantes et spécifiques se poursuive afin d'apporter des solutions ciblées pour les patients. De nombreux essais cliniques sont d'ailleurs en cours et laissent présager de très belles perspectives dans l'évolution de la prise en charge des patients avec l'arrivée de thérapies qui pourront peut-être permettre de traiter les zones les plus sensibles, les formes les plus rares de vitiligos ou encore de donner de meilleurs résultats en termes de repigmentation et de limiter les risques de récurrences. L'espoir dans la prise en charge de cette pathologie est grandissant et de belles opportunités thérapeutiques sont attendues dans les prochaines années d'autant que les évolutions réglementaires des autorités de santé aident à faciliter et réduire les délais de mise sur le marché de ces nouvelles avancées.

BIBLIOGRAPHIE

1. Structure de la peau. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **132**, 7–32 (2005).
2. Bessaguet, F., Seuve, É. & Desmoulière, A. La peau. *Actual. Pharm.* **61**, 57–61 (2022).
3. DUBERTRET, L. PEAU. *Encycl. Universalis* (2017).
4. Kératinocyte — acadpharm.
5. Mélanocyte — acadpharm.
6. NAEYAERT, J.-M. & LACOUR, J.-P. Biologie cellulaire du mélanocyte humain normal. *MS Médecine Sci.* **9**, 431–440 (1993).
7. Passeron, T., Ballotti, R. & Ortonne, J.-P. Mélanogenèse. *EMC - Dermatol.-Cosmétologie* **2**, 204–216 (2005).
8. McGill, G. G. *et al.* Bcl2 Regulation by the Melanocyte Master Regulator Mitf Modulates Lineage Survival and Melanoma Cell Viability. *Cell* **109**, 707–718 (2002).
9. Paratore, C., Goerich, D. E., Suter, U., Wegner, M. & Sommer, L. Survival and glial fate acquisition of neural crest cells are regulated by an interplay between the transcription factor Sox10 and extrinsic combinatorial signaling. *Dev. Camb.* **128**, 3949–3961 (2001).
10. Delevoeye, C., Giordano, F., Van Niel, G. & Raposo, G. La biogenèse des mélanosomes: L'échiquier de la pigmentation. *médecine/sciences* **27**, 153–162 (2011).
11. par. Qu'est-ce que la mélanogenèse? - Spiegato. <https://spiegato.com/fr/quest-ce-que-la-melanogenese> (2021).
12. Bertolotto et al. - 2001 - L'AMP cyclique est un régulateur de la pigmentatio.pdf.
13. Cheli, Y., Ohanna, M., Ballotti, R. & Bertolotto, C. Fifteen-year quest for microphthalmia-associated transcription factor target genes. *Pigment Cell Melanoma Res.* **23**, 27–40 (2010).
14. TSATMALI, M., ANCANS, J., YUKITAKE, J. & THODY, A. J. Skin POMC Peptides: Their Actions at the Human MC-1 Receptor and Roles in the Tanning Response. *Pigment Cell Res.* **13**, 125–129 (2000).
15. Passeron, T. *et al.* Cyclic AMP promotes a peripheral distribution of melanosomes and stimulates melanophilin/Slac2-a and actin association. *FASEB J.* **18**, 989–991 (2004).
16. Wilamowska-Kokoszko, D. *et al.* Assessment of stem cell factor expression and its c-KIT receptor in patients with vitiligo. *Adv. Dermatol. Allergol. Dermatol. Alergol.* **39**, 762–767 (2022).
17. Yamaguchi, Y. *et al.* Mesenchymal–epithelial interactions in the skin. *J. Cell Biol.* **165**, 275–285 (2004).
18. Choi, H. *et al.* IL-4 Inhibits the Melanogenesis of Normal Human Melanocytes through the JAK2–STAT6 Signaling Pathway. *J. Invest. Dermatol.* **133**, 528–536 (2013).

19. Natarajan, V. T. *et al.* IFN- γ signaling maintains skin pigmentation homeostasis through regulation of melanosome maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. - PNAS* **111**, 2301–2306 (2014).
20. Taïeb, A. & Picardo, M. Epidemiology, Definitions and Classification. in *Vitiligo* (eds. Picardo, M. & Taïeb, A.) 13–24 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2010). doi:10.1007/978-3-540-69361-1_2.
21. ALIKHAN, A., FELSTEN, L., DALY, M. & PETRONIC-ROSIC, V. Vitiligo: A comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 473–491 (2011).
22. Taieb A, Picardo M. New Englang Journal of Medicine 2009. Vitiligo Bordeaux. <https://vitiligo-bordeaux.org/fr/le-vitiligo/%C3%A9pid%C3%A9miologie-du-vitiligo> (2021).
23. NORDLUND, J. J. The epidemiology and genetics of vitiligo: New concepts in vitiligo. *Clin. Dermatol.* **15**, 875–878 (1997).
24. Point de l’Inserm sur le vitiligo, sa prise en charge et de nouvelles perspectives thérapeutiques. VIDAL <https://www.vidal.fr/actualites/19710-point-de-l-inserm-sur-le-vitiligo-sa-prise-en-charge-et-de-nouvelles-perspectives-therapeutiques.html>.
25. La recherche. *Association Française du Vitiligo* <https://www.afvitiligo.com/comprendre-le-vitiligo/la-recherche/>.
26. Ongenaes, K., Van Geel, N. & Naeyaert, J.-M. Evidence for an Autoimmune Pathogenesis of Vitiligo. *Pigment Cell Res.* **16**, 90–100 (2003).
27. Gauthier, Y., Andre, M. C. & Taïeb, A. A Critical Appraisal of Vitiligo Etiologic Theories. Is Melanocyte Loss a Melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* **16**, 322–332 (2003).
28. Neufeld, M., Maclaren, N. K. & Blizzard, R. M. Two types of autoimmune Addison’s disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Med. Baltim.* **60**, 355–362 (1981).
29. Hedstrand, H. *et al.* The Transcription Factors SOX9 and SOX10 Are Vitiligo Autoantigens in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I. *J. Biol. Chem.* **276**, 35390–35395 (2001).
30. Le poole, I. C., Wańkowicz-kalińska, A., van den Wijngaard, R. M., Nickoloff, B. J. & Das, P. K. Autoimmune Aspects of Depigmentation in Vitiligo. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **9**, 68–72 (2004).
31. Voies de signalisation impliquées dans le vitiligo. *Grand Angle* https://guides.jle.com/guide_dermato/doc/voies-de-signalisation-impliquees-dans-le-vitiligo_1668/grandangle_article.dhtml (00:00:00+02).

32. Qi, F., Liu, F. & Gao, L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. *Front. Immunol.* **12**, 790125 (2021).
33. Spritz, R. A. & Andersen, G. H. L. Genetics of Vitiligo. *Dermatol. Clin.* **35**, 245–255 (2017).
34. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An. Bras. Dermatol.* **97**, 478–490 (2022).
35. *Vitiligo*. (Springer, Berlin, Heidelberg, 2010). doi:10.1007/978-3-540-69361-1.
36. Foley, L. M., Lowe, N. J., Misheloff, E. & Tiwari, J. L. Association of HLA-DR4 with vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* **8**, 39–40 (1983).
37. Laddha, N. C. *et al.* Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp. Dermatol.* **22**, 245–250 (2013).
38. Speckaert, R. *et al.* Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **32**, 1089–1098 (2018).
39. Cucchi, M. L., 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.* **16**, 111–116 (2003).
40. Sagi, L. & Trau, H. The Koebner phenomenon. *Clin. Dermatol.* **29**, 231–236 (2011).
41. van Geel, N. *et al.* Koebner’s phenomenon in vitiligo: European position paper. *Pigment Cell Melanoma Res.* **24**, 564–573 (2011).
42. Ueki, H. Koebner phenomenon in lupus erythematosus with special consideration of clinical findings. *Autoimmun. Rev.* **4**, 219–223 (2005).
43. Ezzedine, K. *et al.* Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* **25**, E1–E13 (2012).
44. Hann, S. K. & Lee, H. J. Segmental vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **35**, 671–674 (1996).
45. Hann, S.-K., Park, Y.-K. & Chun, W. H. Clinical features of vitiligo. *Clin. Dermatol.* **15**, 891–897 (1997).
46. Vitiligo Bordeaux. Vitiligo Bordeaux. <https://vitiligo-bordeaux.org/fr/le-vitiligo/%C3%A9pid%C3%A9miologie-du-vitiligo> (2021).
47. Hamzavi, I. *et al.* Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool: The Vitiligo Area Scoring Index. *Arch. Dermatol.* **140**, 677–683 (2004).
48. Bae, J. M. *et al.* Development and validation of facial vitiligo area scoring index (F-VASI) using the fingertip unit. *Pigment Cell Melanoma Res* **34**, 436 (2021).

49. Komen, L. *et al.* Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br. J. Dermatol.* **172**, 437–443 (2015).
50. downloadSupplement.pdf.
51. van Geel, N. *et al.* Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J. Invest. Dermatol.* **136**, 978–984 (2016).
52. Geel, N. van *et al.* The Vitiligo Extent Score (VES) and the VESplus are responsive instruments to assess global and regional treatment response in patients with vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* **79**, 369–371 (2018).
53. Abdi, P. *et al.* Non-invasive skin measurement methods and diagnostics for vitiligo: a systematic review. *Front. Med.* **10**, 1200963 (2023).
54. Gawkrödger, D. j. *et al.* Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br. J. Dermatol.* **159**, 1051–1076 (2008).
55. La dimension psychologique. *Association Française du Vitiligo* <https://www.afvitiligo.com/vivre-avec-le-vitiligo/la-dimension-psychologique/>.
56. van Geel, N. *et al.* Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **37**, 2173–2184 (2023).
57. Passeron, T. Vitiligo : prise en charge et perspectives thérapeutiques.
58. Ostovari, N., Passeron, T., Lacour, J.-P. & Ortonne, J.-P. Lack of Efficacy of Tacrolimus in the Treatment of Vitiligo in the Absence of UV-B Exposure. *Arch. Dermatol.* **142**, 252–253 (2006).
59. Seneschal, J. *et al.* Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force—Part 2: Specific treatment recommendations. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **37**, 2185–2195 (2023).
60. Faure, S. Dermocorticoïdes. *Actual. Pharm.* **53**, 53–56 (2014).
61. aurelien.guiheneuf@afvitiligo.com. Tacrolimus 0,1% : autorisation officielle pour le traitement du vitiligo. *Association Française du Vitiligo* <https://www.afvitiligo.com/2024/03/22/tacrolimus-autorisation-officielle-traitement-vitiligo/> (2024).
62. Duplaine, A. *et al.* VITAC : étude multicentrique randomisée évaluant l’efficacité du tacrolimus pommade 0,1 % versus placebo dans le vitiligo non-segmentaire du visage de l’adulte. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **147**, A120–A120 (2020).

63. Seneschal, J. *et al.* Efficacy and Safety of Tacrolimus 0.1% for the Treatment of Facial Vitiligo: A Multicenter Randomized, Double-Blinded, Vehicle-Controlled Study. *J. Invest. Dermatol.* **141**, 1728–1734 (2021).
64. Thervet, É. *et al.* Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d’action et utilisation clinique. *Néphrologie Thérapeutique* **7**, 566–581 (2011).
65. Etude VITAC : efficacité du tacrolimus pommade à 0,1% dans le vitiligo non-segmentaire du visage - Association Française du Vitiligo. <https://www.afvitiligo.com/2021/03/24/etude-vitac-efficacite-tacrolimus-pommade-vitiligo-non-segmentaire-visage/>.
66. FELSTEN, L. M., ALIKHAN, A. & PETRONIC-ROSIC, V. Vitiligo: A comprehensive overview Part II: Treatment options and approach to treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **65**, 493–514 (2011).
67. Mohammad, T. F. *et al.* The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* **76**, 879–888 (2017).
68. Rosmarin, D. *et al.* Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N. Engl. J. Med.* **387**, 1445–1455 (2022).
69. Guan, S. T. T., Theng, C. & Chang, A. Randomized, parallel group trial comparing home-based phototherapy with institution-based 308 excimer lamp for the treatment of focal vitiligo vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, 733–735 (2015).
70. Dillon, J.-C. P., Ford, C., Hynan, L. S. & Pandya, A. G. A cross-sectional, comparative study of home vs in-office NB-UVB phototherapy for vitiligo. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **33**, 282–283 (2017).
71. Bhatnagar, A., Kanwar, A., 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.* **21**, 638–642 (2007).
72. van Geel, N. *et al.* Double-blind Placebo-Controlled Study of Autologous Transplanted Epidermal Cell Suspensions for Repigmenting Vitiligo. *Arch. Dermatol.* **140**, 1203–1208 (2004).
73. Boersma, B. R., Westerhof, W. & Bos, J. D. Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: Results in nineteen patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* **33**, 990–995 (1995).
74. Sameem, F., Sultan, S. J. & Ahmad, Q. M. Split Thickness Skin Grafting in Patients with Stable Vitiligo. *J. Cutan. Aesthetic Surg.* **4**, 38–40 (2011).
75. Mulekar, S. v. & Isedeh, P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br. J. Dermatol.* **169**, 57–66 (2013).
76. Frączek, A., Kasprowicz-Furmańczyk, M., Placek, W. & Owczarczyk-Saczonek, A. Surgical Treatment of Vitiligo. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **19**, 4812 (2022).

77. Hasegawa, T. *et al.* Suction blister grafting with CO2 laser resurfacing of the graft recipient site for vitiligo. *J. Dermatol.* **34**, 490–492 (2007).
78. Amici, J.-M. *et al.* Technique et résultats d'un nouveau dispositif de greffe mélanocytaire dans le traitement des cicatrices hypochromiques : à propos de cinq cas. *Ann. Dermatol. Vénérologie* **142**, S342 (2015).
79. Passeron, T. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol. Clin.* **35**, 163–170 (2017).
80. Khan, M. S. I. Comparative Efficacy of Low-Dose Oral Corticosteroids and Oral Mini Pulse Dexamethasone in Patients of Vitiligo. *J. Armed Forces Med. Coll. Bangladesh* **11**, 54–58 (2015).
81. Les traitements du vitiligo. *Association Française du Vitiligo* <https://www.afvitiligo.com/comprendre-le-vitiligo/les-traitements-du-vitiligo/>.
82. Tovar-Garza, A., Hinojosa, J. a., Hynan, L. s. & Pandya, A. g. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br. J. Dermatol.* **180**, 193–194 (2019).
83. Pasricha, J. S. & Khaitan, B. K. Oral Mini-Pulse Therapy with Betamethasone in Vitiligo Patients Having Extensive or Fast-Spreading Disease. *Int. J. Dermatol.* **32**, 753–757 (1993).
84. Seiter, S., Ugurel, S., Tilgen, W. & Reinhold, U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int. J. Dermatol.* **39**, 624–627 (2000).
85. LE VITILIGO : EXPLICATIONS AVEC LE SERVICE DERMATOLOGIE DU CHU DE BORDEAUX. *LE VITILIGO : EXPLICATIONS AVEC LE SERVICE DERMATOLOGIE DU CHU DE BORDEAUX* <https://www.chu-bordeaux.fr/>.
86. van Geel, N. *et al.* Standardizing serial photography for assessing and monitoring vitiligo: A core set of international recommendations for essential clinical and technical specifications. *J. Am. Acad. Dermatol.* **83**, 1639–1646 (2020).
87. Mosher, D. B., Parrish, J. A. & Fitzpatrick, T. B. Monobenzylether of hydroquinone. *Br. J. Dermatol.* **97**, 669–679 (1977).
88. Hariharan, V. *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.* **130**, 211–220 (2010).
89. Komen, L. *et al.* Q-switched laser depigmentation in vitiligo, most effective in active disease. *Br. J. Dermatol.* **169**, 1246–1251 (2013).

90. Boukari, F., Lacour, J. p., Ortonne, J. p., Bahadoran, P. & Passeron, T. Laser-assisted depigmentation for resistant vitiligo: a retrospective case series with long-term follow-up. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **28**, 374–377 (2014).
91. Radmanesh, M. Depigmentation of the normally pigmented patches in universal vitiligo patients by cryotherapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **14**, 149–152 (2000).
92. Fesq, H. *et al.* Dihydroxyacetone in a new formulation--a powerful therapeutic option in vitiligo. *Dermatol. Basel Switz.* **203**, 241–243 (2001).
93. Rajatanavin, N., Suwanachote, S. & Kulkollakarn, S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int. J. Dermatol.* **47**, 402–406 (2008).
94. Fontas, E., Montaudié, H. & Passeron, T. Oral gliadin-protected superoxide dismutase in addition to phototherapy for treating non-segmental vitiligo: A 24-week prospective randomized placebo-controlled study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **35**, 1725–1729 (2021).
95. Dang, Y.-P., Li, Q., Shi, F., Yuan, X.-Y. & Liu, W. Effect of topical calcineurin inhibitors as monotherapy or combined with phototherapy for vitiligo treatment: a meta-analysis. *Dermatol. Ther.* **29**, 126–133 (2016).
96. Ezzedine, K. *et al.* Vitiligo patient population and disease burden in France: VIOLIN study results from the CONSTANCES cohort. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* **37**, 2249–2258 (2023).
97. Sheikh, A., Rafique, W., Owais, R., Malik, F. & Ali, E. FDA approves Ruxolitinib (Opzelura) for Vitiligo Therapy: A breakthrough in the field of dermatology. *Ann. Med. Surg.* **81**, 104499 (2022).
98. Incyte Announces U.S. FDA Approval of Opzelura™ (ruxolitinib) Cream for the Treatment of Vitiligo.
99. *Règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE).* *OJ L* vol. 136 (2004).
100. Research, C. for D. E. and. New Drug Application (NDA). *FDA* <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/new-drug-application-nda> (2022).
101. eCFR :: Home. <https://www.ecfr.gov/>.
102. US FDA Granted Priority Review For Topical JAK Inhibitor Opzelura Cream - Industry news - News. *Hefei Home Sunshine Pharmaceutical Technology Co., Ltd* <https://www.hsppharma.com/news/us-fda-granted-priority-review-for-topical-jak-53284949.html>.
103. E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports. (2006).

104. Incyte Corporation. *Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 (TRuE-V1): A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled, Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream Followed by an Extension Period in Participants With Vitiligo*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04052425> (2022).
105. OPZELURA (ruxolitinib) - Vitiligo. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3471700/fr/opzelura-ruxolitinib-vitiligo.
106. A, D. & A, D. Dispositif d'accès direct pour certains produits de santé. *Ministère du travail, de la santé et des solidarités* <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/dispositif-d-acces-direct-pour-certains-produits-de-sante> (2024).
107. aurelien.guiheneuf@afvitiligo.com. Opzelura : on répond à vos questions pratiques. *Association Française du Vitiligo* <https://www.afvitiligo.com/2024/02/11/opzelura-on-repond-a-vos-questions-pratiques/> (2024).
108. OPZELURA™ (ruxolitinib) | Patient Information. <https://www.opzelura.com/>.
109. AFP. Vitiligo : la crème Opzelura, premier traitement autorisé en France et remboursé. *La Voix du Nord* <https://www.lavoixdunord.fr/1425986/article/2024-02-02/vitiligo-la-creme-opzelura-premier-traitement-autorise-en-france-et-rembourse> (2024).
110. El Jammal, T., Gerfaud-Valentin, M., Sève, P. & Jamilloux, Y. Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev. Médecine Interne* **40**, 816–825 (2019).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

