

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESES 2015 TOU3 2077

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

MONDÉLICE MADLY

**LE VITILIGO : PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN  
CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET CONSEILS À  
L'OFFICINE.**

Le 8 Octobre 2015

Directeur de thèse : DOUIN Victorine

**JURY**

Président :	Pr CAMPISTRON Gérard
1er assesseur :	Dr DOUIN Victorine
2ème assesseur :	Dr CAZAU Nelly
3ème assesseur :	Dr LEFEVRE Lise



**PERSONNEL ENSEIGNANT  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1<sup>er</sup> octobre 2014**

**Professeurs Émérites**

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

**Professeurs des Universités**

<b>Hospitalo-Universitaires</b>		<b>Universitaires</b>	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAU MONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

## Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. Olichon A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(\*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(\*\*) Nomination au 1<sup>er</sup> novembre 2014

## Avant-propos et remerciements

*A ma directrice de thèse*

**Le Docteur Victorine DOUIN**

Pour votre aide et votre soutien à la rédaction et à la soutenance de ma thèse, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

*A mon président du jury*

**Le Professeur Gérard CAMPISTRON**

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

*Aux membres du jury*

**Le Docteur Nelly CAZAU**

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant ce stage de fin d'études et pour votre extrême gentillesse.

**Le Docteur Lise LEFEVRE**

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

*A mes proches*

**Mes parents**

Pour m'avoir permis de faire des études et soutenue jusqu'à ce jour, je tiens à vous remercier pour tout ce que vous faites pour moi.

## Table des matières

Introduction	4
I. Physiopathologie du vitiligo	5
1) Histologie de la peau	5
a. L'épiderme	5
b. Le derme et l'hypoderme	7
c. Les mélanocytes, la pigmentation mélanique	7
2) Le vitiligo	12
a. Mécanisme auto-immun et notion « d'hérédité »	12
b. Causes d'apparition	14
c. Sémiologie du vitiligo	15
3) Les différents types de vitiligo	17
a. Diagnostic	17
b. Vitiligo focal	18
c. Vitiligo segmentaire	19
d. Vitiligo non segmentaire	20
e. Vitiligo pédiatrique	21
4) Facteurs de risque : phénomène de Koebner	23
5) Répercussions du vitiligo	24
a. Dimension psychologique	24
b. Facteurs de risque d'autres maladies auto-immunes	27
c. Cancers de la peau	28
II. Prise en charge thérapeutique	29
A. Qui traiter ?	29
B. Les traitements du Vitiligo	30
1) Traitements topiques	30
a. Dermocorticoïdes	30
b. Immunosuppresseurs topiques	31
c. Analogues de la Vitamine D <sub>3</sub>	33
2) Traitements systémiques	34
3) Photothérapie	35
a. La PUVA thérapie	35
b. La Narrowband UVB thérapie	37
c. Autres types de photothérapie	39
4) Chirurgie : greffe mélanocytaire	40
a. Blister graft	41
b. Punch graft	41
c. Greffe tissulaire d'épiderme ultra-mince	42
d. Greffe de suspension autologue de mélanocytes	43
5) Dépigmentation	43

C. Les traitements associés à la prise en charge thérapeutique du Vitiligo	45
1) Soutien psychothérapeutique	45
2) Traitement antidépresseur	46
III. Conseils et suivi du Vitiligo à l'officine	47
A. Conseils relatifs aux traitements	47
1) Corticothérapie	47
2) Immunosuppresseurs topiques	49
3) Analogue de la Vitamine D <sub>3</sub>	50
B. Conseils en dermocosmétique	51
1) Camouflage des lésions	51
a. Camouflage provisoire	51
b. Camouflage permanent	55
c. Produits de camouflage provisoire disponible en Pharmacie	58
2) Protection solaire	61
3) Soins corporels	62
Conclusion	64
Bibliographie	66
Annexes : brochure sur le Vitiligo à destination des patients de l'officine	

## Introduction

Le Vitiligo est une dermatose multifactorielle, caractérisée par l'apparition de zones de peau plus ou moins dépigmentées, de taille variable et généralement localisées au niveau du visage, des mains, des pieds, des articulations et des parties génitales. Cette dermatose n'est ni infectieuse, ni contagieuse, et non douloureuse.

Le Vitiligo concerne 0.5 à 1% de la population mondiale ; en France, ce sont entre 900 000 et 1.2 millions de personnes atteintes par le Vitiligo.

Le Vitiligo survient bien souvent durant l'enfance ou chez les jeunes adultes bien qu'il puisse survenir à tout moment de la vie. Les peaux mates et noires sont plus touchées par l'effet de dyschromie et les tâches sont donc plus visibles chez elles.

L'apparition de ces zones de peau dépigmentées est le résultat d'une disparition progressive des mélanocytes. Les facteurs impliqués dans l'apparition du Vitiligo sont à ce jour identifiés : facteurs génétiques, facteurs auto-immuns, facteurs environnementaux mais on ne connaît pas encore le mécanisme engendrant la destruction des mélanocytes.

Plusieurs traitements existent, et sont proposés aux patients selon l'étendue et l'évolution de leur maladie, afin d'obtenir un aspect plus esthétique des tâches hypopigmentées ou dépigmentées et dans le but de réduire l'impact social qu'elles peuvent provoquer.

## I. Physiopathologie du vitiligo

### 1) Histologie de la peau

La peau se divise en deux grands tissus, on retrouve en surface l'épiderme et sous l'épiderme, se développe le derme. La combinaison de ces deux tissus donne le tissu cutané. Chaque tissu a une composition particulière afin d'assurer une fonction précise.

#### a. L'épiderme

L'épiderme est en contact direct avec l'environnement extérieur. C'est un tissu épithélial de revêtement constitué de cellules étroitement juxtaposées qui forment selon les couches d'épiderme : un tissu pavimenteux, stratifié ou orthokératosique. Ce tissu est avasculaire, les éléments nutritifs qui assurent son bon fonctionnement arrivent par le derme sous-jacent.

La séparation entre l'épiderme et le derme est assurée par la jonction dermo-épidermique encore appelé lame basale. Au niveau de celle-ci les crêtes épidermiques de l'épiderme entrent en contact avec les papilles dermiques du derme qui assurent la vascularisation du derme et donc indirectement celle de l'épiderme.

L'épiderme est constitué de deux types cellulaires : les kératinocytes qui représentent à eux seuls 80-90% de la population cellulaire de l'épiderme et le reste de cette population cellulaire est représenté par des cellules présentant des dendrites parmi lesquelles on retrouve : des cellules de Langerhans (cellules immunitaires), des cellules de Merkel (cellules de toucher) et des mélanocytes (production de mélanine).

Les kératinocytes sont répartis en différents couches de la plus profonde à la superficielle :

- La couche basale ou germinative : elle est en contact avec le derme par le biais de la jonction dermo-épidermique. Elle est formée par une couche unique de kératinocytes basaux caractérisés par une activité mitotique afin d'assurer la formation des couches supérieures de l'épiderme. L'activité

mitotique est stimulée par le massage et par l'exposition aux UVB. Elle confère une résistance mécanique à l'épiderme.

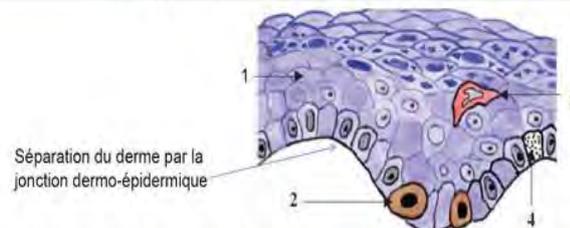
- La couche épineuse ou de malpighi : elle est constituée de cinq à dix couches de kératinocytes.
- La couche granuleuse : les kératinocytes sont répartis en deux à trois couches, et ils sont enrichis en granulations riches en protéines, enzymes et lipides.
- La couche cornée : les kératinocytes ont perdu leurs noyaux et se sont mués en cornéocytes, le nombre de couches de cornéocytes varient selon la localisation. En effet, on peut retrouver jusqu'à cent couches de cornéocytes au niveau de la plante des pieds et pour le reste du corps, on en retrouve environ dix à vingt couches. Cette couche a pour particularité de désquamer, pour un épiderme normal cette désquamation est imperceptible à l'œil nu et il existe un équilibre entre la prolifération de kératinocytes en profondeur (couche basale) et le processus de désquamation.

Les cellules de Langerhans sont des cellules de l'immunité retrouvées au niveau de la couche granuleuse/basale et de la couche épineuse.

Les cellules de Merkel se regroupent dans la couche basale de l'épiderme pour former l'organe de Merkel qui est un mécanorécepteur sensible à la pression.

Les mélanocytes sont retrouvés au niveau de la couche basale, leurs caractéristiques et leur fonction seront décrites ultérieurement.

#### Les 4 populations cellulaires de l'épiderme



Quatre types cellulaires : 1 : kératinocytes ; 2 : mélanocytes ; 3 : cellules de Langerhans ; 4 : cellules de Merkel. (Source : Collège des Enseignants en Dermatologie de France (CEDEF). *Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. Novembre 2005 ; 132 : 8S5-8S48.)

## b. Le derme et l'hypoderme

Ce sont des tissus conjonctifs richement vascularisés et innervés. Le derme est un tissu conjonctif fibro-élastique contenant des fibres de collagène et élastiques ainsi que des cellules. Les fibroblastes sont les cellules majoritaires du derme, elles synthétisent tous les constituants du derme et sécrètent les protéines de la Matrice Extra Cellulaire aussi appelée substance fondamentale. Le derme est richement vascularisé afin d'assurer les fonctions de nutrition, d'hydratation et d'élasticité de la peau. On retrouve quelques précurseurs de mélanocytes au niveau du derme.

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche. L'hypoderme est un tissu conjonctif lâche, essentiellement composé de lobules graisseux dont l'abondance varie selon les régions du corps et le sexe, féminin ou masculin.

## c. Les mélanocytes, la pigmentation mélanique

Les précurseurs des mélanocytes, les mélanoblastes proviennent des crêtes neurales et colonisent la couche basale de l'épiderme dès la huitième semaine de vie *in utero*. Certains mélanoblastes restent groupés en amas dans le derme ou dans la lame basale de l'épiderme au lieu de migrer dans la couche basale, ils restent alors immatures et ne participeront pas à la pigmentation cutanée mais ils donneront des naevi dès les premières expositions au soleil. Les naevi du derme seront de couleur bleue et ceux de la lame basale seront de couleur noire. On retrouve des mélanocytes dans l'épiderme, mais aussi dans le derme au niveau des follicules pileux, dans les muqueuses oro-pharyngée et génitale et au niveau de l'œil (iris, choroïde).

Les mélanocytes présentent des prolongements cytoplasmiques appelés dendrites qui entrent en contact avec les kératinocytes de la couche basale, ils forment une UEM : Unité Epidermique de Mélanisation.

La synthèse de mélanine appelée mélanogénèse est assurée par le mélanocyte qui produit un mélanosome, celui-ci est un organite intra-cytoplasmique dérivé de la famille des lysosomes sécrétoires, il mature dans le cytoplasme du mélanocyte. Au sein du mélanosome, la mélanogénèse est assurée par trois principales enzymes ;

ce sont la tyrosinase, la TRP1 (Tyrosin Related Protein 1) et la TRP2 (Tyrosin Related Protein 2) qui ont 40% d'homologie dans leur séquence d'acides aminés bien qu'elles soient codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes<sup>(1)</sup>.

La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogénèse, elle catalyse les deux premières réactions de la synthèse de mélanines. De son action résulte une hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. La TRP1 a pour fonction principale d'assurer l'oxydation de l'acide 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone-2-carboxylique. Quant à la TRP2, elle isomérise la dopachrome en DHICA ; si cette TRP2 est absente, la dopachrome est convertie de manière spontanée en 5,6-dihydroxyindole (DHI).

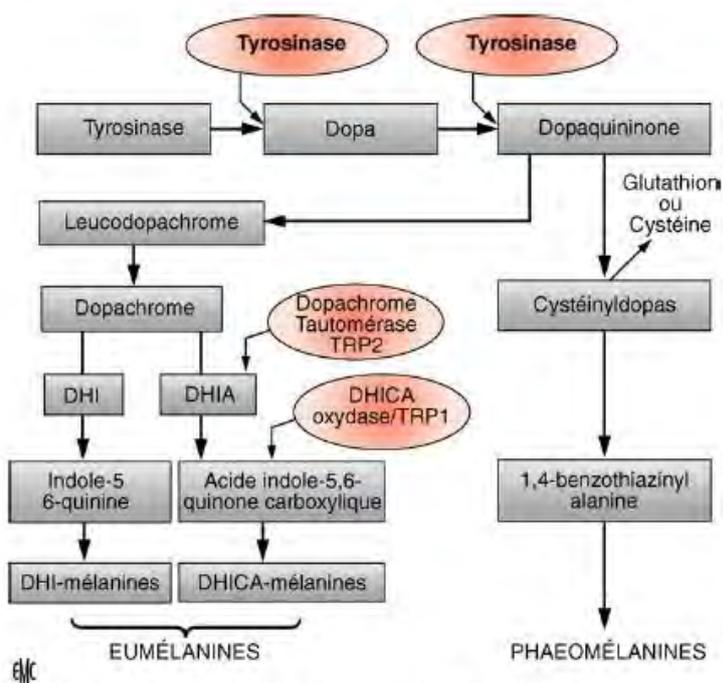


Schéma des voies de synthèse des deux types de mélanine au sein du mélanosome  
 (Kemp E.H., Emhemad S., Gawkrödger D.J., Weetman A.P. **Autoimmunity in Vitiligo** Autoimmune Disorders - Pathogenetic Aspects, Chapitre 14, 2011, p255-278)

Figure 2 Voie de synthèse des mélanines. Dopa : dihydroxyphénylalanine; DHI : 5,6-dihydroxyindole ; DHICA : 5,6-dihydroxyindole-2 carboxylique; TRP : tyrosinase-related protein.

En même temps que se déroule la mélanogénèse, les mélanosomes sont transportés grâce aux fibres d'actine et de tubuline vers les extrémités des prolongements cytoplasmiques des mélanocytes. Quand la synthèse des pigments de mélanine est terminée dans le mélanosome, celui-ci atteint la pointe des dendrites où il est transféré aux kératinocytes pour assurer leur protection contre le

rayonnement UV grâce à la mélanine. Les mécanismes impliqués dans le transfert du mélanosome du mélanocyte au kératinocyte sont encore inconnus.

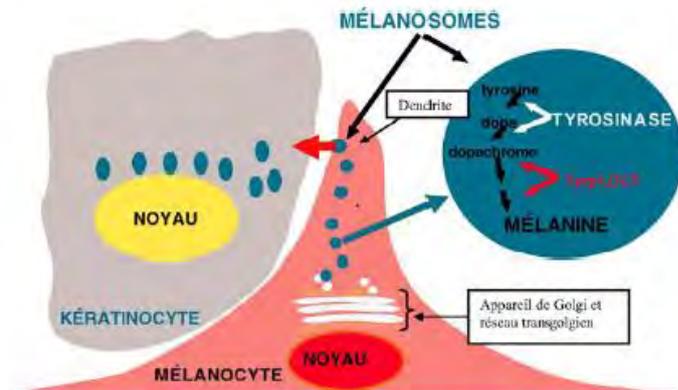


Figure 1 Du mélanocyte au kératinocyte. Les pigments mélaniques sont synthétisés et transportés dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes. Une fois à l'extrémité des dendrites, ils sont finalement transférés aux kératinocytes adjacents pour jouer leur rôle physiologique.

Transfert de Mélanine du Mélanocyte au Kératinocyte  
 (Kemp E.H., Emhemad S., Gawkrödger D.J., Weetman A.P  
**Autoimmunity in Vitiligo Autoimmune Disorders - Pathogenetic Aspects, Chapitre 14, 2011, p255-278)**

Il existe deux familles de mélanine produites par tous les individus mais dans des proportions différentes en fonction du phototype de peau :

- Eumélanine : pigments marrons-noirs, pauvres en soufre, qui confèrent une couleur sombre à la peau ; ils sont synthétisés par les eumélanosomes qui ont une forme allongée.
- Phaeomélanine : pigments jaunes-orangés, riches en soufre qui confèrent une couleur claire à la peau, ils sont synthétisés par les phaeomélanosomes qui ont une forme ronde.

L'activité des mélanocytes détermine la pigmentation cutanée et donc le phototype de la peau (sensibilité de la peau aux rayonnements solaires).

La pigmentation mélanique est génétiquement prédéterminée, mais elle est régulée par des facteurs -rayonnements UV, et d'autres agents (hormones, peptides, médiateurs chimiques) qui permettent d'inhiber ou stimuler cette pigmentation cutanée. La mélanogénèse est régulée par des facteurs génétiques : en effet les sujets à peau noire de phototype V-VI, ont une production de mélanosome permanente avec ou sans exposition aux rayonnements UV alors que les sujets à peau blanche de phototype I-III, ont une production de mélanosome stimulée par le soleil. Ensuite des facteurs hormonaux tels que les oestrogènes et la progestérone

stimulent l'activité des mélanocytes de la peau et en dernier lieu le rayonnement UV qui agit sur la mélanogénèse. Les UVA confèrent une pigmentation immédiate et transitoire et sont peu efficaces pour stimuler la mélanogénèse, tandis que les UVB confèrent une pigmentation retardée après deux-trois jours d'exposition en stimulant la mélanogénèse.

Les Différents phototypes de peau :

 Tableau I. – Les six phototypes cutanés.

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

Source : *Annales Dermatologie et Vénérologie, Volume 132, 2005*

La mélanine a un effet photoprotecteur car elle adsorbe les UV et limite ainsi les effets néfastes du rayonnement UV sur l'ADN (cassure des brins d'ADN = effet direct des UV) et elle piège les radicaux libres responsables de mutations de l'ADN (effet indirect des UV). Lors d'une irradiation, les mélanosomes se rassemblent au dessus du noyau des kératinocytes (phénomène de *capping*) et protègent ainsi le matériel génétique des kératinocytes. Les Eumélanines sont bien plus photoprotectrices que les Phaeomélanines car ces dernières sont génératrices de radicaux libres sous l'effet des UV.

Tableau III. – Histologie des bronzages.

	<b>Bronzage immédiat</b>	<b>Bronzage retardé</b>
<b>Lumière</b>	UVA (320-400 nm) lumière visible	UVB (290-320 nm) moins les UVA
<b>Début/ disparition</b>	Immédiat pendant l'exposition, disparition rapide	Retardé, 48 à 72 h après l'exposition, disparition lente en plusieurs semaines
<b>Mélanine</b>	Photooxydation de la mélanine préformée	Nouvelle synthèse
<b>Tyrosinase</b>	Pas d'augmentation de son activité	Augmentation intense de son activité
<b>Mélanosomes</b>	Pas d'augmentation de leur nombre	Augmentation de leur nombre et de leur transfert
<b>Mélanocytes</b>	Pas d'augmentation de leur nombre	Multiplication

Source : *Annales Dermatologie et Vénérologie, Volume 132, 2005*

La pigmentation cutanée est une savante combinaison entre la quantité, la qualité et la distribution du pigment mélanique. Les troubles pigmentaires sont ainsi le reflet soit d'anomalies quantitatives ou qualitatives du pigment mélanique, soit d'anomalies de distribution de la mélanine, soit dus à la présence anormale de pigment d'origine endogène ou exogène ou encore à un épaissement de l'épiderme ou à une combinaison de ces divers mécanismes physiopathologiques<sup>(1)</sup>. On peut rassembler ces troubles pigmentaires en trois groupes distincts :

- Les colorations anormales de la peau
- L'hyperpigmentation cutanée, celle-ci peut résulter de la présence anormale de pigment endogène ou exogène, ou encore être le reflet de l'accumulation ou d'un trouble de répartition d'un pigment normal de la peau, on parle alors d'hypermélanose.
- L'hypo-pigmentation cutanée se répartit en six groupes d'anomalies. Tout d'abord, un défaut au niveau du développement embryologique des mélanocytes ; ensuite, toutes les anomalies relatives à la mélanogénèse avec une anomalie de la synthèse des mélanines, une anomalie de la biogénèse des mélanosomes, un défaut du transfert des mélanosomes aux

kératinocytes ; par ailleurs on retrouve un défaut dans la survie des mélanocytes et pour finir toutes les anomalies génétiques non définies. Parmi ces hypopigmentations, on retrouve le Vitiligo qui est classé parmi les hypomélanoses dues à un défaut de survie des mélanocytes.

## 2) Le Vitiligo

Le Vitiligo est une dermatose multifactorielle. C'est une anomalie de pigmentation caractérisée par la présence de macules (tâches planes) de dépigmentation causées par une perte chronique et progressive des mélanocytes de l'épiderme<sup>(2)</sup>.

### a. Mécanisme auto-immun et notion « d'hérédité »

De nombreuses hypothèses étiologiques ont été suggérées pour le vitiligo, l'étiologie exacte reste encore à déterminer mais à ce jour l'association de facteurs environnementaux, de facteurs auto-immuns et de facteurs génétiques est retenue pour expliquer cette destruction auto-immune de mélanocytes<sup>(3)</sup>.

Dans un premier temps, il a été prouvé que les personnes atteintes de Vitiligo produisent des auto-anticorps anormaux dirigés contre les mélanocytes et responsables de leur destruction. Ainsi, 90% des personnes atteintes d'un vitiligo généralisé et 50% des personnes atteintes d'un vitiligo localisé présentent des auto-anticorps rares chez des patients sains. Ces anticorps anti-mélanocytes seraient majoritairement des Immunoglobulines de type IgG même si des Immunoglobulines de type IgA ont aussi été décrites<sup>(2)</sup>. Par ailleurs, ces immunoglobulines seraient observées avec des altérations chez les patients touchés par le Vitiligo ; ainsi les taux d'IgG et IgA ont été décrits comme augmentés comparés aux personnes saines avec un taux d'IgM inchangé ce qui corroborerait le rôle des IgG dans le Vitiligo. Les antigènes contre lesquels ces auto-anticorps sont dirigés sont nombreux, variés et peu spécifiques ; à l'exception des anticorps dirigés contre les enzymes responsables de mélanogénèse que sont la Tyrosinase, la TRP1 et la TRP2<sup>(4)</sup>. Les auto-anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques aux mélanocytes auraient ainsi la possibilité d'induire une lyse cellulaire dépendante de l'activation du complément et de médier une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps conduisant à la destruction de mélanocytes dans le Vitiligo. Bien que les auto-

anticorps soient pour la plupart non spécifiques, les mélanocytes sont beaucoup plus sensibles que les kératinocytes ou les fibroblastes aux attaques immunitaires ; de ce fait, même des lésions minimales infligées aux mélanocytes peuvent avoir pour résultat la mort cellulaire des mélanocytes mais pas celle des cellules environnantes<sup>(5)</sup>.

Des biopsies de peau de patients atteints de Vitiligo ont montré la présence de cellules inflammatoires dans les régions péri-lésionnelles ; parmi ces cellules inflammatoires, des cellules de l'immunité ont été retrouvées. Au niveau des régions proches des lésions actives de Vitiligo, là où il y a eu perte de mélanocytes, on a décrit une infiltration de lymphocytes T et plus particulièrement, des lymphocytes T CD8+ et CD4+, avec un ratio CD8+/CD4+ plus élevé que chez les personnes saines. Cet infiltrat de lymphocytes proche des lésions de Vitiligo a un profil de sécrétion particulier de cytokines de type Th1 avec en majorité du TNF- $\alpha$  et de l'IFN- $\gamma$ . Les lymphocytes T CD8+ induisent une destruction des mélanocytes par leur activité cytotoxique qui serait responsable de l'extension des lésions et de leur sévérité. D'autre part, le Vitiligo serait responsable d'une expression anormale des molécules CMH II (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) au niveau des mélanocytes localisés à la périphérie des tâches d'hypo-pigmentation ; cette expression anormale engendrerait une augmentation de l'expression d'antigènes reconnus par les lymphocytes CD4+ et une augmentation des molécules d'adhésion intercellulaire ICAM-1 et aurait pour conséquence l'activation des lymphocytes T CD4+.

Pour résumer, le Vitiligo résulterait d'une combinaison de mécanismes d'immunité cellulaire avec la participation des lymphocytes T CD8+ et CD4+ sécrétant des cytokines et spécifiques d'antigènes exprimés par les mélanocytes et d'immunité humorale avec la sécrétion d'auto-anticorps IgG et IgA dirigés contre des antigènes des mélanocytes.

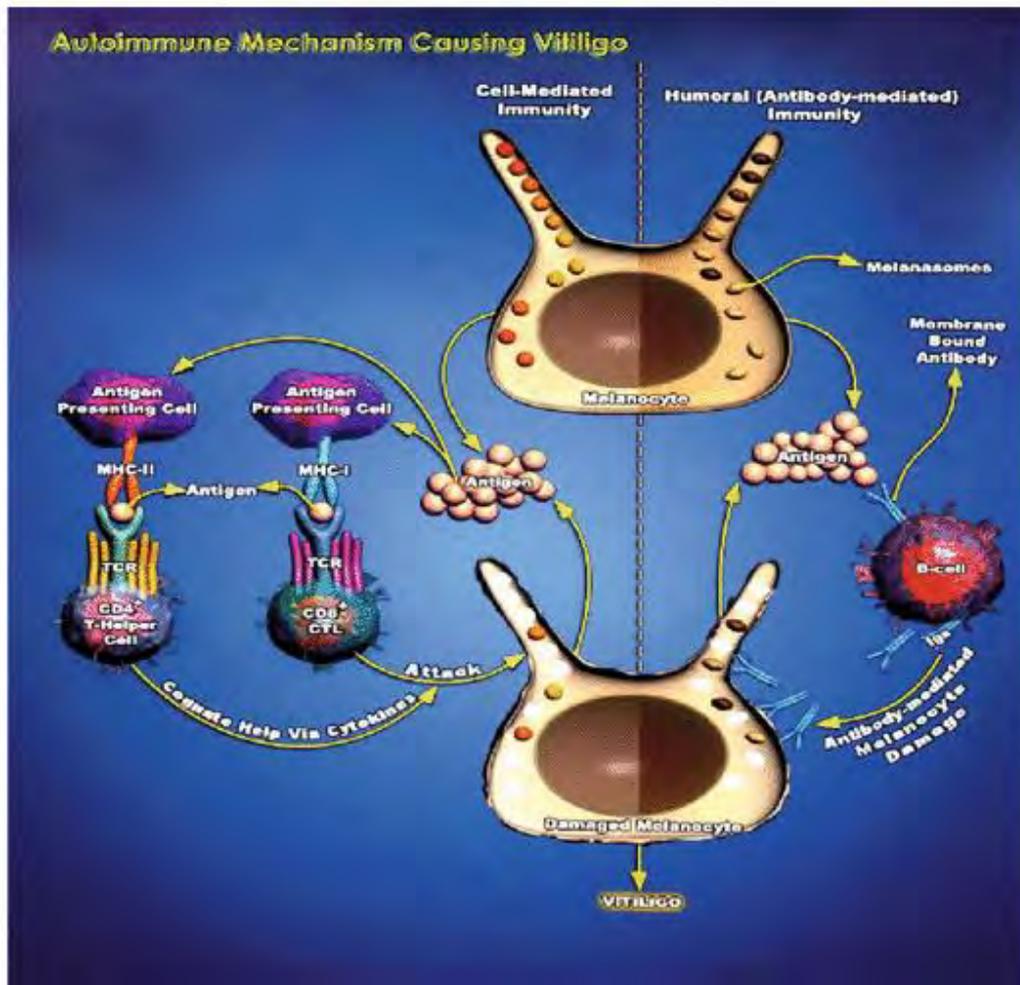


FIGURE 65.1. Schematic figure showing the autoimmune mechanism causing vitiligo.

Schéma récapitulatif des mécanismes d'immunité cellulaire et humorale impliqués dans le Vitiligo (Source : Sharon Baum, Aviv Barzilai, Henri Trau ; **Vitiligo ; Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases, Part VIII, 2008, p353-358)**

#### b. Causes d'apparition

On peut diviser les causes d'apparition en deux domaines et elles interviendraient de manière conjointe dans le développement du vitiligo :

- Les facteurs environnementaux

Tout d'abord, il a été reporté que toute lésion de la peau peut déclencher des manifestations de vitiligo ; parmi ces lésions infligées à la peau, on retrouve en particulier toute effraction de la barrière cutanée : coupure, brûlure ou coup de soleil. Le « phénomène de Koebner » est traduit par des microtraumatismes répétés de la

peau tels que des égratignures, des frottements, des compressions continues... à la suite desquels le vitiligo peut être déclenché, cette notion sera développée dans la partie Facteurs de risque du Vitiligo. Ensuite, la mise en contact de la peau avec certains produits chimiques pourrait aussi déclencher les manifestations du vitiligo. Parmi ces produits, on retrouve tous ceux contenant des phénols tels que certains désinfectants, des déodorants, les gants en latex, des peintures... Pour finir, le stress aussi bien physique qu'émotionnel serait aussi un facteur déclenchant.

- Les facteurs génétiques

La notion de gènes favorisant le déclenchement du vitiligo n'est plus à prouver car des études ont démontré que la combinaison de certains gènes était à l'origine d'un risque plus élevé de développer un vitiligo. Actuellement, la recherche essaye toujours de découvrir quels sont les gènes qui seraient plus à risque. A ce jour, deux larges études génétiques réalisées chez des cas de Vitiligo Non-Segmentaire ont permis d'identifier des locus de susceptibilité appelés AIS1, AIS2 et AIS3 respectivement localisés sur les chromosomes 1,7 et 8. Par ailleurs, l'implication d'un gène localisé sur le chromosome 17 a été confirmée, le gène NLRP1 participe à l'expression de facteurs régulateurs de l'immunité reconnus comme facteurs exprimés dans le développement du Vitiligo<sup>(2)</sup>. La notion d'hérédité n'est pas anodine comme on a pu le voir précédemment, puisque lorsqu'un parent au premier degré est atteint par la maladie, le patient a un risque six pourcent plus élevé de développer un vitiligo qu'un patient sans antécédent familial. D'autre part, vingt pourcent des patients présentant un vitiligo ont un membre de leur famille qui est aussi atteint. Mais les études épidémiologiques ont démontré que le Vitiligo est transmis par un modèle non-Mendelien et multifactoriel. En effet des jumeaux monozygotes ont seulement 23% de concordance dans le développement d'un Vitiligo, ce qui confirme l'implication d'autres composantes non génétiques.

- c. Sémiologie du vitiligo

Le vitiligo se manifeste par des tâches planes d'hypo-pigmentation, c'est-à-dire des parcelles de peau d'une couleur plus claire que la couleur de peau sur les parties non atteintes. En dehors de cette perte de couleur de la peau, celle-ci apparaît

normale à la vue et au toucher, car la texture de la peau reste inchangée. La forme et la taille des lésions sont très variables. La bordure est habituellement convexe et peut être de la couleur de la peau environnante ou hyper-pigmentée. Les lésions n'ont pas de localisation préférentielle mais il existe tout de même des zones de prédilection fréquentes telles que : le dos des mains, les pieds, les coudes et les genoux, les organes génitaux, autour des orifices naturels, les plis de l'aîne et l'ombilic.

La perte de couleur peut aussi s'étendre aux cheveux, avec des mèches de cheveux blancs. Ces tâches d'hypo-pigmentation sont difficiles à évaluer, en effet il existe différents types de vitiligo qui ont chacun leurs manifestations caractéristiques avec une évolution particulière et une extension imprévisible. Les premières tâches apparaissent généralement de manière insidieuse au niveau de zones de peau photo-exposées durant les mois d'ensoleillement fort typiquement pendant le printemps ou l'été<sup>(5)</sup>.

Il faut noter que les tâches d'hypo-pigmentation dues au vitiligo sont très sensibles aux rayonnements solaires. En effet, ces lésions en l'absence de mélanine pour protéger la peau du soleil sont sujettes à des coups de soleil même en présence de soleil avec un indice UV faible. D'autre part, certains patients peuvent ressentir des sensations de démangeaison au niveau des tâches d'hypo-pigmentation lors des phases actives de dépigmentation.

Le vitiligo est une maladie de peau à mécanisme auto-immun ce qui fait de lui une maladie non contagieuse, il ne se transmet pas par le toucher ainsi il faudra rassurer les patients sur la non-transmission de la maladie à leur entourage. En revanche, il peut y avoir plusieurs cas de vitiligo au sein d'une même famille au vu de la notion d'hérédité présentée précédemment.

Il n'y a pas de corrélation entre la couleur de peau et un risque plus élevé de développer un vitiligo. Le vitiligo peut se manifester chez tout individu et ce quel que soit son phototype. En revanche, les manifestations du vitiligo seront plus visibles sur des peaux à phototype élevé. De même, le vitiligo concerne aussi bien les hommes que les femmes.

Les premières tâches d'hypo-pigmentation peuvent apparaître à n'importe quel âge, même si l'épidémiologie a montré que le vitiligo se manifestait généralement à la fin de l'adolescence ou au début de la vingtaine. Il faut tout de même noter qu'on distingue la forme pédiatrique du vitiligo de la forme adulte, cette notion sera développée dans la partie suivante.

### 3) Les différents types de Vitiligo

#### a. Diagnostic

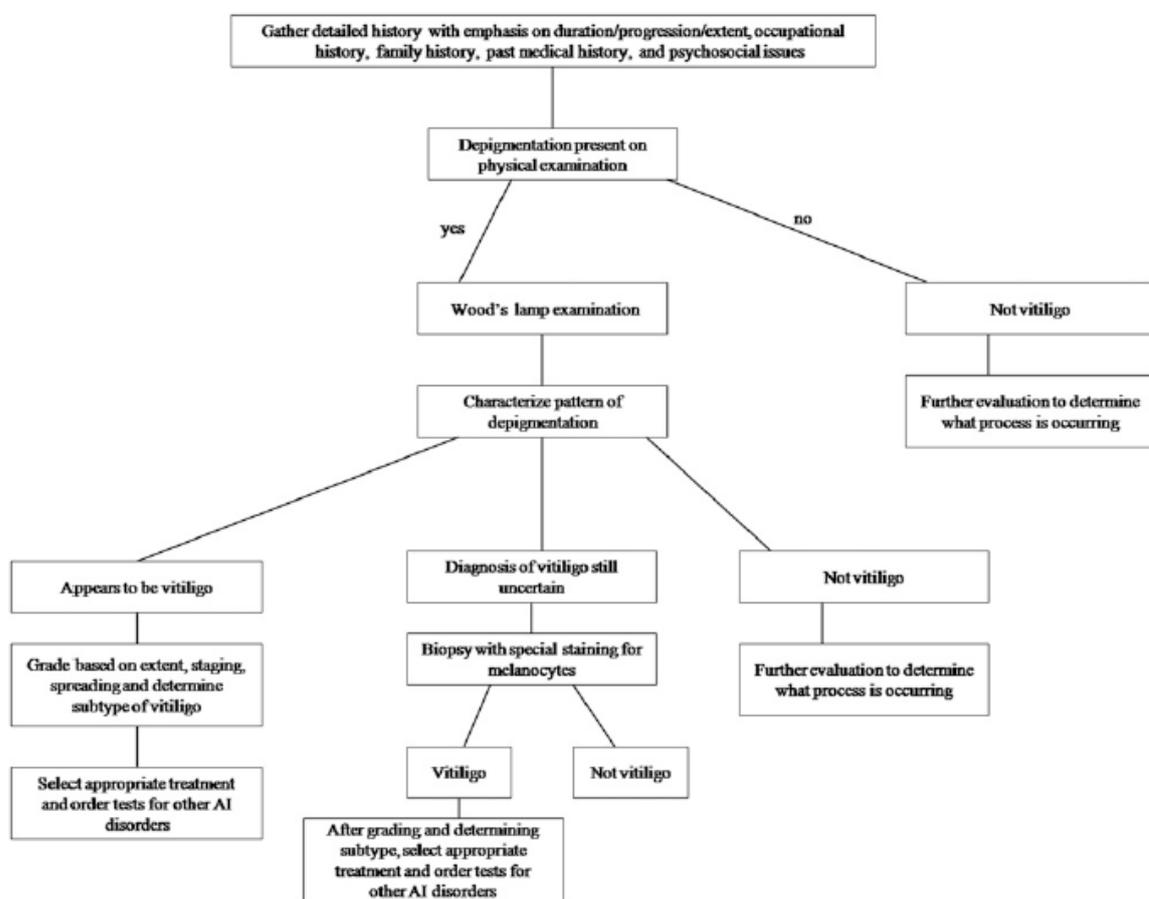
Le diagnostic du vitiligo peut être réalisé en premier lieu par un généraliste qui dirigera ensuite le patient vers un dermatologue en fonction de l'étendue des lésions, du ressenti du patient vis-à-vis de celles-ci.

Tout d'abord, le dermatologue réalisera en premier lieu un interrogatoire du patient, en insistant sur les antécédents familiaux en recherchant en particulier des antécédents de vitiligo chez les parents au premier degré du patient (parents, frères et sœurs), ainsi que sur les antécédents de maladies auto-immunes (thyroïdite, lupus..) dans la famille. Il questionnera par ailleurs le patient quant à toute lésion de la peau que le patient aurait pu avoir au niveau du site de manifestation du vitiligo et ce dans les deux-trois mois qui ont précédé l'apparition de la tâche de dépigmentation ; il recherchera en particulier tout signe antérieur de rash, de coup de soleil, de coupure, de brûlure. Il évaluera la sensibilité du patient au rayonnement UV en diagnostiquant le phototype du patient. En dernier lieu, il posera des questions au patient sur son mode de vie professionnel, sur sa situation familiale et émotionnel afin d'évaluer le stress auquel celui-ci est contraint au quotidien.

Ensuite, le dermatologue réalise un examen clinique minutieux afin de confirmer que les tâches d'hypo-pigmentation sont bien caractéristiques de celles d'un vitiligo, il observera celles-ci à la lumière de Wood dans une pièce sombre. Sous la lumière de Wood qui émet un rayonnement ultraviolet, le dermatologue pourra ainsi évaluer si le déficit mélanocytaire est partiel ou total ; en effet si la plaque d'hypopigmentation apparaît grisée au lieu de blanc ivoire, cela atteste de la présence d'une réserve

mélanocytaire. Il pourra aussi réaliser une biopsie des lésions et ainsi confirmer l'absence de pigment mélanique et de mélanocytes au site de la lésion.

Pour finir, il n'existe pas à ce jour d'examen biologique pour caractériser le vitiligo mais le dermatologue prescrira une analyse de sang au patient afin de faire une recherche de maladies auto-immunes. Les analyses biologiques rechercheront donc : la présence d'anticorps anti-nucléaire qui confirmerait la présence de mécanisme auto-immun, des anticorps anti-thyroïde peroxidase pour détecter la présence de thyroïdite auto-immune, une recherche de lupus...



La classification clinique du Vitiligo se fait selon trois types décrits dans les parties suivantes.

#### b. Vitiligo focal

Ce vitiligo fait partie du Vitiligo dit « localisé ». Il est caractérisé par l'apparition d'une ou plusieurs macule(s) isolée(s), la taille de ces macules est limitée en taille et en nombre. Il ne touche qu'une petite surface peau et ces lésions font souvent suite au

phénomène de Koebner. Si plusieurs lésions apparaissent, elles se répartissent de manière asymétrique sur le corps. Elles peuvent être l'étape précoce de lésions caractéristiques du Vitiligo segmenté ou non-segmenté. Ces lésions sont bien souvent résistantes à tout traitement.



**Fig 2.** Koebner phenomenon occurring at the interface between the metal clasp of a wristwatch and the ventral surface of the wrist.

Lésion de Vitiligo focal induit par le phénomène de Koebner dû à la pression exercée par le dispositif de fermeture de la montre du patient

(Alikhan A., Felsten L.M. , Daly M. and Vesna Petronic-Rosic V.

***Vitiligo: A comprehensive overview : Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up***  
*Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 65, Issue 3, 2011, p492)*

### c. Vitiligo segmentaire

Il fait lui aussi partie du Vitiligo dit « localisé » bien qu'il soit plus étendu que le Vitiligo focal. En effet, il atteint un territoire d'innervation qu'on nomme dermatome. Les macules d'hypo-pigmentation siègent typiquement d'un seul côté du corps ; le vitiligo segmentaire affectant un ou plusieurs dermatomes, on observe donc une ou plusieurs lésions unilatérales. La partie du corps la plus fréquemment atteinte est le visage au niveau du territoire d'innervation du nerf trijumeau ; mais on peut voir les macules du vitiligo segmentaire sur n'importe quelle partie du corps, la seule constante est cette distribution unilatérale. Le Vitiligo segmentaire se distingue des autres types de Vitiligo car les lésions apparaissent plus précocement, et elles ne sont pas associées au phénomène de Koebner. L'extension des lésions a généralement lieu rapidement, avec tout le territoire du dermatome atteint au bout d'une année au plus puis la propagation s'arrête ce qui confère à ce type de Vitiligo la possibilité d'évaluer l'extension des lésions qui sera donc moins imprévisible que dans le Vitiligo non-segmentaire.

Une variante clinique de cette forme est le Vitiligo muqueux qui n'affecte que les muqueuses (lèvres, organes génitaux).



vitiligo : segmentaire

Macule d'hypopigmentation unilatérale située en bas de l'abdomen, caractéristique du Vitiligo segmentaire.  
 (Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T and al ; on behalf of the Vitiligo Global Issue Consensus Conference panelists.  
**Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference.**  
*Pigment Cell and Melanoma Research, Volume 25, 2012, pE1-E13)*

#### d. Vitiligo non-segmentaire

Il regroupe le Vitiligo vulgaire et le Vitiligo universalis.

Le Vitiligo vulgaire aussi appelé Vitiligo bilatéral, est la forme la plus fréquente avec près de 90% des cas de Vitiligo. Une puis plusieurs plaques apparaissent de manière bilatérale et symétrique le plus souvent, et se répartissent de manière dispersées sur l'ensemble du corps. Les zones de prédilection restent tout de même le visage, les faces dorsales des extrémités (phalanges des mains, pieds).

L'extension de ces lésions est hautement imprévisible, et se manifeste sous forme de poussées généralement. Les microtraumatismes décrits dans le phénomène de Koebner sont associés à l'expression clinique de ce type de Vitiligo.

La disparition des mélanocytes au niveau de ces lésions se fait en trois étapes. Au stade I quelques mélanocytes épidermiques persistent ; au stade II les mélanocytes épidermiques ont tous disparu, les mélanocytes des follicules pileux persistent quant à eux ; au stade III, la totalité des mélanocytes épidermiques comme folliculeux a disparu.



vitiligo : non-segmentaire

Macules d'hypo-pigmentation disposées de manière bilatérale caractéristiques du Vitiligo non-segmentaire  
 (Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T and al ; on behalf of the Vitiligo Global Issue Consensus Conference panelists.  
**Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference.**  
*Pigment Cell and Melanoma Research, Volume 25, 2012, pE1-E13)*

Pour le Vitiligo universalis, la quasi-totalité du corps est touchée, on retrouve quelques macules de pigmentation normale résiduelles.

#### e. Vitiligo pédiatrique

On qualifie de Vitiligo pédiatrique toute macule d'hypo-pigmentation qui se développe chez un enfant avant l'âge de 10 ans. Ces lésions peuvent même apparaître très précocement dans les premiers mois de vie du nourrisson. Pour les peaux peu pigmentées (phototype I à III), les premières lésions de Vitiligo deviennent visibles suite aux premières expositions solaires qui accentuent le contraste entre la peau saine et les lésions du Vitiligo. On retrouve le Vitiligo segmentaire et le Vitiligo non-segmentaire, comme pour l'adulte la forme la plus fréquente reste le Vitiligo non-segmentaire mais le Vitiligo segmentaire est plus fréquemment observé que chez l'adulte.

Le Vitiligo segmentaire est toujours caractérisé par des lésions unilatérales qui ne dépassent pas la ligne médiane et qui sont souvent disposées selon les lignes de Blaschko. La localisation la plus fréquente reste comme chez la forme adulte, le visage puis le tronc, le cou et les membres<sup>(6)</sup>.



#### Vitiligo segmentaire : localisation au niveau du visage

(A. Ammour, T. Jouary, A. Taïeb, J. Mazereeuw-Hautier, Société Française de dermatologie pédiatrique

#### **Le Vitiligo de l'enfant**

*Annales de dermatologie et vénéréologie, Volume 147, 2010, p654-658)*

Le Vitiligo non-segmentaire se manifeste par des macules d'hypo-pigmentation à répartition bilatérale sur le corps, au niveau du visage, des extrémités (mains, pieds) et sont favorisées par les frottements caractéristiques du phénomène de Koebner. Comme pour la forme adulte non-segmentaire, ce vitiligo a un pourcentage de progression plus élevé que pour la forme segmentaire. Le dos est plus souvent épargné que l'abdomen, et la localisation initiale la plus fréquente est la région péri-anale. Les genoux, les coudes et les mains sont plus touchés chez l'enfant que chez l'adulte car ils sont le siège de frottements répétés liés aux activités des jeunes enfants (marche à quatre pattes, jeux...)<sup>(6)</sup>.



Vitiligo non segmentaire : localisation bilatérale au niveau des genoux  
(A. Ammour, T. Jouary, A. Taïeb, J. Mazereeuw-Hautier, Société Française de dermatologie pédiatrique  
**Le Vitiligo de l'enfant**  
*Annales de dermatologie et vénéréologie, Volume 147, 2010, p654-658*)

L'extension du Vitiligo est très variable selon les patients, Handa et Dogra<sup>(6)</sup> ont évalué que 96.4% des enfants touchés avaient moins de 20% de leur surface corporelle atteinte et que 89.7% avaient moins de 5% de leur surface corporelle atteinte.

Comme pour la forme adulte, le Vitiligo pédiatrique peut être associé à d'autres maladies auto-immunes. Le diagnostic de la forme pédiatrique prendra donc la même forme que celui de la forme adulte, et des analyses biologiques visant à détecter toute autre maladie auto-immune (anomalies thyroïdiennes, diabète de type I...) seront à réaliser<sup>(6)</sup>.

Du point de vue thérapeutique, la prévention vient en première ligne pour le Vitiligo non-segmentaire. Les parents de l'enfant devront ainsi veiller à limiter tous les stimuli du phénomène de Koebner. Dans la mesure du possible et du réalisable, ils limiteront donc toutes les frictions, tous les frottements ; certains liés aux activités de l'enfant seront difficiles à prévenir mais d'autres pourront être gérées telles qu'un savonnage et un séchage doux. Ensuite, comme pour l'adulte des traitements topiques et systémiques peuvent être proposés à des dosages pédiatriques.

Pour ce qui est du retentissement psychologique du Vitiligo, il est très dépendant de sa localisation, de son étendue et de son extension ; mais aussi de l'âge de l'enfant, un enfant en période pré-pubère ou pubère sera plus sensible à ses lésions qu'un enfant plus jeune. Enfin, il ne faut pas oublier que le retentissement psychologique sur un enfant dépendra aussi énormément de la réaction des parents à celui-ci, effectivement des parents qui focalisent sur les lésions de leur enfant amèneront leur

enfant à plus se questionner sur ses lésions, que des parents qui acceptent les lésions de leur enfant.

#### 4) Facteurs de risque : phénomène de Koebner<sup>(7)</sup>

Le phénomène de Koebner a été décrit en 1876 par le chercheur allemand Heinrich Koebner grâce à la découverte de la formation de lésions précoces du psoriasis faisant suite à des traumatismes cutanés tels que tatouages, morsures... De nos jours, la description de ce phénomène a été élargie à d'autres maladies dermatologiques telles que le vitiligo, le lichen plan, la dermatose bulleuse.

Le phénomène de Koebner se définit comme l'apparition de lésions cutanées sur des zones de peau ayant subi un traumatisme. Il a été classifié en 4 groupes par Boyd et Nelder :

- La véritable « Koebnerisation » pour laquelle le phénomène est reproductible chez tous les patients suite à diverses lésions et n'est pas dû à des éléments extérieurs d'origine infectieuse ou allergique. Les pathologies dermatologiques concernées sont : le vitiligo qui nous intéresse, le psoriasis et le lichen plan.
- La pseudo-Koebnerisation pour laquelle le phénomène est relié à des agents infectieux, on retrouve ici le *molluscum contagiosum*.
- Des lésions occasionnelles qui répondent à certains critères du phénomène de Koebner, telles que l'érythème multiforme, la maladie de Darier.
- Certaines lésions dont l'apparition suite à des traumatismes est toujours débattue telles que le pemphigoïde bulleux, le lupus érythémateux.

La physiopathologie du phénomène de Koebner n'a toujours pas été bien comprise, mais deux étapes essentielles ont été identifiées pour la décrire. Tout d'abord, une première étape d'inflammation non spécifique contribue à la synthèse de substances comme des cytokines, des protéines de stress et d'adhésion. Puis pour la seconde étape, des réactions plus spécifiques se manifestent telles que la réponse cellulaire par les lymphocytes B et T, la synthèse d'auto-anticorps.

Les nombreuses causes du phénomène de Koebner ont été identifiées et une liste non exhaustive est présentée dans le tableau ci-dessous. Le phénomène de

Koebner répondrait à un postulat du « tout ou rien ». En effet, il a été reporté que tout patient qui répond positivement à une de ces causes, c'est-à-dire si des lésions liées au phénomène de Koebner se déclarent suite à un des stimuli répertoriés alors il pourra potentiellement répondre à toute autre cause listée. En revanche, l'absence d'une réponse positive à l'un des stimuli démontre un échec dans le développement de lésions dues au phénomène de Koebner par d'autres stimuli.

Liste non exhaustive des causes du phénomène de Koebner

Traumas	Thérapeutiques
Piqûres et morsures d'insectes, d'animaux Brûlures Frictions Incisions chirurgicales Succion du pouce (chez l'enfant) Tatouages	Arrêt du traitement au méthotrexate Rayonnements ultraviolets (puvathérapie) Réaction dermatologique d'hypersensibilité Vaccination (tuberculose, BCG)

## 5) Répercussions du Vitiligo

### a. Dimension psychologique

Le vitiligo peut potentiellement avoir des conséquences désastreuses sur la qualité de vie des patients touchés. Plusieurs facteurs entrent en compte, ceux intrinsèques à la pathologie tels que la localisation des lésions, leur étendue et leur évolution ; puis entrent en compte l'âge du patient, son environnement socioprofessionnel et son état émotionnel.

Des outils sont disponibles afin d'évaluer le retentissement psychologique de la maladie sur les patients. Ainsi l'indice dermatologique de qualité de vie (Dermatologic Health-Related Quality of Life = Dermatologic HRQL) permet d'évaluer les répercussions de lésions de toute pathologie dermatologique sur la qualité de vie du patient. Cet instrument est constitué d'un questionnaire avec dix questions basées sur les symptômes ressentis par le patient au cours de la semaine passée. Le patient répond à ces questions, auxquelles il a le choix entre six réponses et celle-ci est graduée de 0 pour « aucun symptôme/jamais » à 6 pour « tout le temps », on cumule toutes les réponses et on obtient un score final qui atteste lorsqu'il est élevé d'un

retentissement fort sur la qualité de vie et moindre lorsqu'il est faible. Mais cet instrument n'est pas complètement adapté aux patients présentant un vitiligo car il évalue les symptômes des maladies dermatologiques tels que prurit, douleur alors que le Vitiligo est majoritairement asymptomatique ; en revanche, le Vitiligo a tout de même un retentissement non négligeable sur la détérioration de la qualité de vie ce qui rend ce Dermatologic HQRL intéressant et utile pour évaluer la répercussion du Vitiligo sur la qualité de vie. Pour pallier à ce désagrément, un instrument spécifique et fiable a été développé en 2013 aux Etats-Unis, cet instrument est le VitiQoL (Vitiligo specific Quality-of-Life instrument)<sup>(8)</sup>. Cet instrument permet ainsi au médecin de mieux évaluer les conséquences du Vitiligo sur la vie socioprofessionnelle de son patient.

Le VitiQoL, comme le Dermatologic HQRL, repose sur un questionnaire dont les réponses sont graduées de 0 à 6, mais ce questionnaire repose sur les symptômes et les conséquences de la maladie sur le mois passé et non la semaine passée car les macules d'hypo-pigmentation évolue à long terme et ne change pas radicalement d'une semaine à l'autre.

### VitiQoL

The aim of these questions is to measure how much your skin has affected you over the past month.

During the past month,	Not at all ↓						All of the time ↓
1. Have you been bothered by the appearance of your skin condition?	<input type="checkbox"/>						
2. Have you felt frustrated about your skin condition?	<input type="checkbox"/>						
3. Has your skin condition made it hard to show affection?	<input type="checkbox"/>						
4. Has your skin condition affected your daily activities?	<input type="checkbox"/>						
5. When you were talking to someone, have you worried about what they may be thinking of you?	<input type="checkbox"/>						
6. Have you been afraid that people will find fault with you?	<input type="checkbox"/>						
7. Have you felt embarrassed or self-conscious because of your skin?	<input type="checkbox"/>						
8. Has your skin condition influenced the clothes you wear?	<input type="checkbox"/>						
9. Has your skin condition affected your social or leisure activities?	<input type="checkbox"/>						
10. Has your skin condition affected your emotional well-being?	<input type="checkbox"/>						
11. Has your skin condition affected your overall physical health?	<input type="checkbox"/>						
12. Has your skin condition affected your grooming practices (i.e. hairstyle, use of cosmetics)?	<input type="checkbox"/>						
13. Has your skin condition affected your sun protection efforts during recreation (i.e. limiting exposure time during peak sun hours, seeking shade, wearing hat, long sleeves or pants)?	<input type="checkbox"/>						
14. Has your skin condition affected your chances for making new friends?	<input type="checkbox"/>						
15. Have you worried about progression or spread of disease to new areas of the body?	<input type="checkbox"/>						

Please check how severe you currently feel your skin condition is:	No skin involvement ↓						Most severe case ↓
16. Severity of skin condition.	<input type="checkbox"/>						

Have you answered every item? Yes  No

VitiQoL instrument (E. Lilly, P.D. Lu, J.H. Borovicka, D. Victorson, M.J. Kwasny, D.P. West and R.V. Kundu ; **Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL)** ; *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 69, Issue 1, 2013, pe11–e18)

L'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de Vitiligo n'est vraiment pas dénuée d'importance car les tâches d'hypo-pigmentation bien qu'elles soient asymptomatiques et n'engagent en rien le potentiel vital, sont souvent responsables de sensation de mal-être, de baisse d'estime de soi, de repli sur soi, de réclusion sociale et voire même de syndrome dépressif. En effet, ces tâches d'hypo-

pigmentation selon les croyances religieuses/spirituelles, le niveau d'éducation peuvent être perçues par l'entourage familial, social et professionnel du patient et par le patient lui-même comme des lésions contagieuses, comme des lésions qui attestent d'une punition de Dieu. Selon l'état émotionnel du patient ainsi que la localisation, l'étendue et l'évolution des tâches d'hypo-pigmentation, on observera différentes réactions de la part du patient. Chaque patient est unique, ainsi on pourra avoir des patients atteints de Vitiligo focal qui souffriront énormément de ces tâches malgré leur localisation peu visible, et leur extension très modérée et au contraire, des patients avec un vitiligo non-segmentaire avec des lésions visibles et très étendues qui ne souffriront que peu de leur maladie. On verra dans la partie « prise en charge thérapeutique » qu'un soutien psychothérapeutique doit toujours être proposé à tout patient atteint de Vitiligo et ce quel que soit le type de Vitiligo car il peut conduire le patient à s'exclure socialement pour ne pas endurer le regard d'autrui, à un syndrome dépressif ou à de l'anxiété.

#### b. Facteurs de risque d'autres maladies auto-immunes

Le Vitiligo peut être associé essentiellement à d'autres maladies auto-immunes, voici la liste non exhaustive des maladies que l'on peut retrouver : désordres thyroïdiens (hypothyroïdie et hyperthyroïdie), maladie d'Addison, diabète de type I, anémie pernicieuse et psoriasis. Il faut noter que les patients avec un Vitiligo non-segmentaire sont plus à risque de développer d'autres maladies auto-immunes que ceux présentant un Vitiligo segmentaire<sup>(5)</sup> ; une étude a montré que 30% des patients atteints de Vitiligo non-segmentaire sont touchés par une autre maladie auto-immune. Le lien avec les désordres thyroïdiens auto-immuns sont les mieux référencés, en effet ces désordres thyroïdiens sont présents chez 24% des patients atteints de Vitiligo pédiatrique.

Plusieurs gènes et loci de gènes ont été identifiés comme candidats susceptibles de déclencher un Vitiligo non-segmentaire ainsi que d'autres maladies auto-immunes associées au Vitiligo telles que les maladies thyroïdiennes, la maladie d'Addison, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le diabète de type I, le psoriasis et l'anémie pernicieuse ; cette découverte représente un grand enjeu pour le futur avec

la possibilité d'identifier l'étiologie du Vitiligo et donc de cibler de nouveaux traitements plus spécifiques.

#### c. Cancers de la peau

A ce jour, il n'y a pas d'études épidémiologiques assez larges pour pouvoir affirmer si le Vitiligo est un facteur favorisant du cancer de la peau.

Certaines études auraient même décrit des mécanismes de protection engendrés par les lésions de Vitiligo contre le cancer de la peau du type mélanome.

Cependant certains patients développent des cancers de la peau comme la kératose actinique ou le carcinome de cellules squameuses suite à l'exposition solaire chronique des taches de Vitiligo ; par précaution on conseillera donc toujours aux patients d'éviter l'exposition solaire des taches ou du moins si elle n'est pas évitable, de protéger celles-ci avec un écran solaire d'indice maximal 50+.

## II. Prise en charge thérapeutique du Vitiligo

Tout d'abord, il faut insister sur le fait qu'à ce jour aucun traitement curatif du Vitiligo n'a encore été trouvé ; en particulier en raison d'un manque de connaissances sur le mécanisme exact de la disparition des mélanocytes.

En revanche, plusieurs traitements sont disponibles pour atténuer les tâches d'hypo-pigmentation en ralentissant leur progression voire pour permettre une re-pigmentation de celles-ci dans le but d'obtenir un aspect esthétique plus acceptable pour le patient ; mais on trouve aussi un traitement dépigmentant pour les personnes dont les tâches d'hypo-pigmentation sont tellement étendues (elles représentent plus de 50% de la surface corporelle) qu'il est plus aisé de traiter les zones non touchées que d'essayer d'atténuer ou de re-pigmenter les tâches de Vitiligo.

Pour finir, l'impact sur la qualité de vie du patient n'étant pas à négliger pour cette maladie, on retrouve aussi le soutien psychothérapeutique et le traitement antidépresseur pour que les patients dont le Vitiligo a un retentissement sur leur vie socioprofessionnelle ou familiale puissent entrer dans le processus d'acceptation de leur maladie.

### A. Qui traiter ?

Le Vitiligo se manifestant selon trois grands types : focal, segmentaire et non-segmentaire, on retrouve sans surprise plusieurs traitements plus ou moins adaptés à un certain type de Vitiligo. En effet, chaque type de Vitiligo ayant une extension et une évolution particulières, on choisira un traitement adapté à ces paramètres. On parle de facteurs individuels de pronostic<sup>(9)</sup> : il a été montré que des patients avec des antécédents familiaux de Vitiligo, une atteinte des muqueuses, une possible Koebnerisation et un Vitiligo non-segmentaire avaient plus de risque de voir leurs macules de Vitiligo progresser et s'étendre en l'absence de traitement.

On verra par la suite que certains types de lésions sont très réfractaires au traitement en fonction de leur localisation, du type de Vitiligo ou encore du délai entre l'apparition des macules et l'instauration du premier traitement. Le dermatologue lorsqu'il fait le diagnostic des lésions du Vitiligo, évalue la réserve mélanocytaire au niveau des macules d'hypo-pigmentation. Cette notion de réserve mélanocytaire est primordiale car les traitements topiques, systémiques et la photothérapie ne peuvent

apporter de résultats qu'à la condition que le déficit mélanocytaire soit partiel au niveau des lésions de Vitiligo ; en effet, ces traitements vont agir en stimulant la multiplication de mélanocytes résiduels. Dans les cas où la réserve mélanocytaire est épuisée, le patient pourra avoir recours à une greffe mélanocytaire.

Par ailleurs, pour les patients atteints de Vitiligo focal où le phénomène de Koebner a été identifié comme évènement déclenchant, la prévention sera primordiale en essayant d'éradiquer tous les frottements, les frictions, les brûlures...

Tout patient qui exprime le besoin de faire disparaître ces tâches disgracieuses doit avoir accès au traitement ; le rôle du médecin est alors de rendre les attentes du patient réalisables par rapport à ce que le patient souhaiterait : une re-pigmentation des macules de Vitiligo à l'identique de la peau non lésée, et ce que les traitements peuvent en réalité accomplir : un ralentissement de la progression des lésions existantes, une re-pigmentation partielle ou totale dans le meilleur des cas et souvent transitoire.

## B. Les traitements du Vitiligo

### 1) Traitements topiques

Les traitements topiques peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec la photothérapie. On retrouve 3 classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les immunosuppresseurs topiques de la classe des inhibiteurs de la calcineurine et les analogues de la Vitamine D<sub>3</sub>.

#### a. Les dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes sont le traitement de première intention pour le Vitiligo focal et pour le Vitiligo segmentaire au niveau de zones peu étendues. Ils sont indiqués en monothérapie ou en traitement adjuvant de la photothérapie.

Les dermocorticoïdes topiques sont indiqués uniquement sur des lésions qui comportent encore des mélanocytes résiduels. Ils sont considérés comme un traitement sûr et efficace en monothérapie préférentiellement lors de la phase active du Vitiligo ; mais il ne faut pas négliger les effets indésirables topiques que l'on verra plus tard ainsi que la possibilité de passage systémique. Afin de limiter les effets indésirables, le traitement par dermocorticoïdes se limite à une application

quotidienne ou biquotidienne pendant quatre à six semaines consécutives qui pourra être renouvelée après un arrêt des corticoïdes pendant quelques mois. L'arrêt des dermocorticoïdes se fera progressivement en diminuant le nombre d'applications par semaine afin d'éviter l'effet rebond des corticoïdes. Actuellement bien que les dermocorticoïdes soient considérés comme les traitements de référence des Vitiligos focal et segmentaire peu étendu, aucun de ceux-ci n'a l'AMM pour le Vitiligo. Les dermocorticoïdes couramment utilisés sont ceux d'activité modérée à forte tels que FLIXOVATE® 0.05% crème ou pommade, Fluticasone, les pommades sont préférées aux crèmes car elles pénètrent plus profondément dans le derme que les crèmes. Par ailleurs, les dermocorticoïdes d'activité modérée seront à privilégier chez l'enfant.

Ils agissent en modulant la réponse immunitaire grâce entre autres à leurs propriétés anti-inflammatoires ; or comme on l'a vu dans la première partie, la destruction des mélanocytes au niveau des macules d'hypo-pigmentation repose sur des mécanismes auto-immuns mal définis mais impliquant l'immunité humorale et cellulaire dirigées contre des éléments des mélanocytes. Les dermocorticoïdes diminuent cette destruction et induisent une repopulation par les mélanocytes au niveau des zones lésées ainsi que la production de mélanine à ce niveau permettant la re-pigmentation.

L'efficacité la plus probante des dermocorticoïdes est observée au niveau des lésions localisées au niveau du visage et du cou ; par ailleurs, les enfants répondent mieux au traitement que les adultes. Ils sont d'une inefficacité totale sur les macules d'hypo-pigmentation dont la réserve mélanocytaire est épuisée. Le dermatologue devra bien expliquer au patient que les résultats ne sont pas immédiats ; effectivement, le traitement par dermocorticoïdes peut dans un premier temps ralentir la progression de l'inflammation, puis la re-pigmentation arrive plus tardivement dans un deuxième temps en débutant au niveau des follicules pileux des tâches hypo-pigmentées.

#### b. Les immunosuppresseurs topiques

Les immunosuppresseurs topiques désignent les inhibiteurs de la calcineurine, ils ne font pas partie des traitements de référence du Vitiligo, bien qu'ils soient fréquemment utilisés pour leurs propriétés immunomodulatrices. Leur efficacité en

monothérapie est proche de celle des dermocorticoïdes et par ailleurs, leur profil d'effets indésirables est moindre que celui des dermocorticoïdes<sup>(9)</sup>. Ils sont donc utilisés hors AMM pour les mêmes indications que les dermocorticoïdes, c'est-à-dire pour le Vitiligo focal et le Vitiligo segmentaire peu étendu ; comme les dermocorticoïdes, les immunosuppresseurs topiques nécessitent une réserve mélanocytaire pour espérer une efficacité de leur part. Ils représentent donc une bonne alternative aux dermocorticoïdes lorsque ceux-ci ne sont pas tolérés par un patient, ou encore chez les enfants où il y a plus de risque que chez l'adulte à prescrire des corticoïdes. En France, on retrouve une spécialité utilisée pour le traitement du Vitiligo : PROTOPIC pommade, Tacrolimus à 0.03% pour la forme pédiatrique et Tacrolimus à 0.1% pour la forme adulte ; le Tacrolimus 0.03% n'est indiqué que chez l'enfant de plus de deux ans. Aux Etats-Unis, le Pimecrolimus est disponible avec la spécialité ELIDEL crème. Leur utilisation se résume en une application biquotidienne au niveau des lésions de Vitiligo pendant une courte durée : quatre à six semaines voire de moyenne durée : jusqu'à trois-six mois. En effet, les premiers résultats d'efficacité avec une possible re-pigmentation débutent un peu plus précocement<sup>(9)</sup> qu'avec les dermocorticoïdes mais cette re-pigmentation est lente et nécessite un traitement plus long qu'avec les dermocorticoïdes pour certifier de son efficacité. L'exposition aux rayonnements solaires raisonnable et avec une crème solaire d'indice cinquante est recommandée pendant la période de traitement par Immunosuppresseurs topiques.

Le Tacrolimus peut aussi être utilisé comme adjuvant à la thérapie par laser excimer.

Il a été démontré précédemment que les patients atteints de Vitiligo avaient des taux de cytokines plus élevés que les patients sains, parmi ces cytokines on retrouvait l'IL-10, le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$ . Par ailleurs, il est reconnu que la calcineurine lorsqu'elle est activée agit comme facteur de transcription des gènes codant pour le TNF $\alpha$ . L'inhibiteur de la calcineurine va donc permettre de diminuer le taux de TNF $\alpha$  impliqué dans la destruction des mélanocytes ; et d'autre part, il a été démontré que cet inhibiteur de la calcineurine améliore la prolifération des mélanocytes<sup>(9)</sup>.

L'efficacité la plus marquante est observée pour les lésions localisées au niveau du cou et du visage comme pour l'efficacité des dermocorticoïdes ; afin d'améliorer l'efficacité des inhibiteurs de la calcineurine au niveau des lésions situées sur les

bras ou les jambes, une occlusion des lésions traitées par Tacrolimus pendant la nuit peut être réalisée, d'autant plus lorsque ces lésions répondaient mal au traitement sans occlusion. Comme pour les dermocorticoïdes, il n'y aura aucune efficacité de ce traitement si la réserve mélanocytaire est épuisée.

### c. Les analogues de la Vitamine D<sub>3</sub>

Les analogues de la Vitamine D<sub>3</sub> ne font pas non plus partie des traitements de références du Vitiligo. Ils sont malgré tout utilisés dans le traitement du Vitiligo focal et du Vitiligo segmentaire peu étendu. Ils sont préférentiellement utilisés en association avec les dermocorticoïdes car leur utilisation en monothérapie a montré des résultats bien inférieurs à l'application de dermocorticoïdes seuls<sup>(9)</sup>. Lorsque les dermocorticoïdes sont associés aux analogues de la Vitamine D<sub>3</sub>, le taux de re-pigmentation augmente et le délai de re-pigmentation diminue ; par ailleurs, les lésions re-pigmentées le sont de manière moins transitoire que lors d'une application de dermocorticoïdes en monothérapie. Cette association permettrait par ailleurs une réponse positive au traitement chez des patients réfractaires aux dermocorticoïdes en monothérapie.

On utilise donc pour le traitement du Vitiligo, une association dermocorticoïdes et analogue de la Vitamine D en application quotidienne pour une durée maximale de quatre semaines telle que dans la spécialité DAIVOBET pommade, Betaméthasone et Calcipotriol. L'efficacité de l'analogue de la Vitamine D<sub>3</sub> repose sur ses propriétés immunomodulatrices qui permettent d'améliorer le développement des mélanocytes et de la mélanogénèse.

Traitements topiques	Corticostéroïdes	Inhibiteurs de la calcineurine	Analogue de la Vitamine D <sub>3</sub>
DCI	Fluticasone	Tacrolimus	Calcipotriol
Indication	Vitiligo focalisé, Vitiligo segmentaire	Vitiligo focalisé, Vitiligo segmentaire	Vitiligo focalisé, Vitiligo segmentaire
Posologie par jour	1-2 applications sur les macules d'hypo-pigmentation pendant 4-6 semaines	2 applications sur les macules pendant 4-6 semaines	1 application sur les macules pendant 4 semaines max
Place dans le traitement du Vitiligo	Traitement de référence, en première intention	Alternative aux Corticoïdes	Adjuvant aux corticoïdes, peu d'utilité seul

## 2) Traitements systémiques

Les corticoïdes par voie orale ne font pas partie des traitements de référence du Vitiligo, ils sont tout de même utilisés mais dans de très faibles proportions. Très peu d'études d'efficacité et de sécurité d'utilisation des corticoïdes par voie orale ont été réalisées ; c'est pour cela qu'il y a très peu de données sur la posologie à employer afin de traiter le Vitiligo. Comme pour la corticothérapie topique, les corticoïdes par voie systémique ne montreront une efficacité seulement s'il existe une réserve mélanocytaire.

Seiter et al<sup>(9)</sup> ont administré de la méthylprednisolone à 8mg/kg pendant trois jours à des patients dont le Vitiligo non segmentaire était en phase progressive ; ils ont obtenu pour résultat un arrêt de l'extension des macules pour 85% des patients et une re-pigmentation pour 71% d'entre eux. On parle de flash de corticoïdes.

Les corticoïdes peuvent donc arrêter l'extension d'un Vitiligo non segmentaire en phase active, mais le manque de données sur la posologie à administrer, la sécurité de leur utilisation rend ce traitement peu utile et usité en comparaison aux corticoïdes topiques.

### 3) Photothérapie

La photothérapie est l'un des traitements de référence du Vitiligo, car les résultats obtenus sont très satisfaisants. Elle est proposée aux patients dont les macules sont étendues car l'application de corticoïdes topiques serait responsable d'un surdosage en corticoïdes pour ces patients ; elle est aussi indiquée chez les patients dont la corticothérapie topique a été un échec. Avant de débiter la photothérapie, il faudra s'assurer que le patient présente des macules d'hypo-pigmentation dont la réserve mélanocytaire n'a été que partiellement détruite ; en effet, si celle-ci est épuisée il ne pourra pas y avoir de résultats car il n'y aura pas de mélanocytes à stimuler pour obtenir une re-pigmentation.

La photothérapie agirait par un mécanisme immunosuppresseur et par ailleurs stimulerait la prolifération mélanocytaire, comme lors d'une exposition aux rayonnements UV du soleil.

On distingue deux types de photothérapies : la PUVA thérapie qui utilise le rayonnement UVA et la « Narrowband » UVB thérapie qui utilise le rayonnement UVB dans une longueur d'onde spécifique de 311 à 312 nm.

#### a. La PUVA thérapie

La PUVA thérapie consiste en l'administration par voie orale de Psoralène qui est un photosensibilisant de la famille des Coumarines, et l'irradiation à un rayonnement UVA de 320-340 nm. Elle est indiquée en deuxième intention, sur des macules d'hypo-pigmentation étendues qui rendent donc la corticothérapie contre-indiquée ou dont les traitements topiques ont échoué, elle est indiquée pour les Vitiligo segmentaire ou non-segmentaire. Elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes, chez les enfants de moins de 12 ans et chez les patients dont le phototype est trop clair de type I ou II car l'exposition aux rayonnements UVA rendraient le contraste entre la peau non atteinte et les tâches d'hypo-pigmentation trop importante, la PUVA thérapie est aussi déconseillée chez les insuffisants rénaux ou hépatiques dû au métabolisme hépatique et à l'excrétion rénale du psoralène.

Le déroulement d'une séance débute par l'administration par voie orale d'un comprimé de 5-méthoxypsoralène à une dose de 1,2-1,8 mg/kg. Puis trois heures après la prise du comprimé, la séance de photothérapie par rayonnement UVA peut

débuter<sup>(10)</sup> ; pour cela le patient est placé dans une cabine avec des ampoules qui émettent le rayonnement UVA. L'intensité du rayonnement UVA auquel le patient est exposé, est augmentée progressivement ; on débute le rayonnement à 2.5 Joules/cm<sup>2</sup> et on peut l'augmenter jusqu'à 4,5 Joules/cm<sup>2</sup>. La durée d'une séance est décidée d'après un protocole qui évalue le phototype de la peau, l'âge du patient, l'état de la peau (présence d'un érythème ou non) et d'autres facteurs, classiquement la première séance dure une à quelques minutes et la durée augmente au fur et à mesure des séances et peut aller jusqu'à trente minutes. La totalité du corps est exposée aux rayonnements UVA au sein d'une cabine, le patient est seulement vêtu de ses sous-vêtements et de lunettes de protection pour les yeux. Le patient devra réaliser plusieurs séances avant que se manifeste un ralentissement de l'extension du Vitiligo ou une re-pigmentation, pour cela le traitement par PUVA thérapie s'étend sur plusieurs mois, au minimum trois mois en général avant de conclure si le traitement est efficace ou non ; si un arrêt de la progression des lésions ou une re-pigmentation partielle se manifeste au niveau de celles-ci, le traitement est poursuivi jusqu'à re-pigmentation totale (ce qui est très rare) ou jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'amélioration. Afin de limiter le risque de cancer cutané, un nombre maximal de séances de PUVA thérapie a été arrêté, chaque patient peut bénéficier d'un maximum de 150 à 200 séances.

La photothérapie repose sur l'interaction entre le psoralène et le rayonnement UVA qui forme au niveau de l'épiderme des adduits d'ADN. La formation de ces adduits provoque un ralentissement de la prolifération des kératinocytes, une immunosuppression au niveau cutané. On constate également un effet sur les mélanocytes avec une hypertrophie de ceux-ci, sur les cellules endothéliales et les fibroblastes. Sur une peau saine, les UVA ont un effet photo-toxique avec le développement d'une inflammation, par ailleurs ils déclenchent la mélanogénèse visible par le bronzage de la peau. Les UVA atteignent l'épiderme aussi bien que le derme ; le développement d'un érythème permet au dermatologue de réguler l'intensité du rayonnement UVA et aussi de s'assurer que le rayonnement UVA est suffisant pour stimuler les mélanocytes de la réserve mélanocytaire.

Cette PUVA thérapie a montré son efficacité sur les années passées mais elle n'est pas dénuée d'effets indésirables et par ailleurs la Narrowband UVB thérapie s'est depuis développée.

## b. La Narrowband UVB thérapie

La Narrowband UVB (NB-UVB) thérapie consiste en l'irradiation du corps par des UVB d'une longueur d'onde spécifique de 311-312 nm. Il n'y a pas de photo-sensibilisant à administrer préalablement à la séance, ce qui fait d'elle un traitement préférentiel à la PUVA thérapie, car il n'y a plus que l'intensité et la durée du rayonnement UVB à réguler et pas celui d'un photo-sensibilisant en plus.

Cette NB-UVB thérapie est indiquée comme la PUVA thérapie, en deuxième intention sur des macules d'hypo-pigmentation étendues qui rendent donc la corticothérapie contre-indiquée ou pour lesquelles les traitements topiques ont échoué. Elle est indiquée pour les Vitiligo segmentaire ou non-segmentaire. Contrairement à la PUVA thérapie, elle n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte, ni chez les enfants de moins de douze ans, ni chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques car il n'y a pas de photo-sensibilisant à administrer et donc à éliminer.

Lors de la séance, le patient se trouve dans une cabine en sous-vêtements avec des lunettes de protection pour recevoir le rayonnement UVB émis par des tubes. Le patient doit réaliser deux à cinq séances par semaine pour espérer obtenir une repigmentation des lésions ou un arrêt de leur extension ; chaque séance dure quelques minutes. La difficulté pour cette NB-UVB thérapie est de trouver la bonne intensité du rayonnement afin que celui-ci stimule la mélanogénèse mais ne brûle pas non plus la peau ; le dermatologue doit évaluer l'intensité du rayonnement en fonction du phototype de peau du patient, ainsi que le délai d'apparition d'un rougissement de la peau suite à l'exposition aux UVB qu'on appelle la DEM : la Dose Erythémale Minimale. Une fois cette DEM déterminée, le dermatologue saura quelle intensité de rayonnement UVB il peut administrer au patient pour stimuler les mélanocytes de la réserve mélanocytaire. Au fur et à mesure des séances, le patient développera une tolérance aux rayonnements UVB d'intensité plus forte, le dermatologue augmentera donc progressivement l'intensité du rayonnement afin qu'à la fin de chaque séance, les macules hypo-pigmentées présentent un léger érythème qui atteste d'un rayonnement suffisant pour espérer une efficacité. Cette NB-UVB thérapie est continuée tant qu'il y a un arrêt de l'extension des lésions ou

une re-pigmentation ; de ce fait, elle peut durer au moins dix semaines et jusqu'à deux années<sup>(9)</sup>.

Cette NB-UVB thérapie repose sur l'activation de la tyrosinase, une des enzymes impliqués dans la mélanogénèse<sup>(9)</sup> ; une étude randomisée en double-aveugle a permis d'évaluer le taux d'efficacité de la PUVA thérapie *versus* la NB-UVB thérapie, les résultats ont montré que 64% des patients traités par NB-UVB ont obtenu 50% ou plus d'amélioration de leur maladie contre seulement 36% dans ceux traités par PUVA thérapie. La NB-UVB thérapie est donc un traitement de choix pour le Vitiligo non-segmentaire et aussi tout Vitiligo segmentaire dont les lésions dépassent 15-20% de la surface corporelle<sup>(10)</sup>.

Par ailleurs, des études ont montré que l'efficacité du traitement par NB-UVB thérapie pouvait être potentialisée par l'application de corticostéroïdes topiques ; on parle de thérapie combinée. Cette thérapie combinée se révèle bénéfique pour des zones difficiles d'accès ; pour cela, il serait recommandé une application quotidienne de corticoïdes au niveau des lésions trois semaines sur quatre pendant les trois premiers mois de traitement par NB-UVB thérapie.

Actuellement, des essais cliniques sont réalisés pour le traitement du Vitiligo par des implants d'Afamélanotide SCENESSE® associé à la Narrowband UVB thérapie. L'Afamélanotide est un analogue synthétique de l' $\alpha$ -MSH (hormone stimulant les mélanocytes), or la diminution des taux de cette dernière est impliquée dans le mécanisme de développement des macules de Vitiligo. Les essais cliniques ont été réalisés sur quatre patients présentant un Vitiligo Non-Segmentaire qui se développait depuis moins de 5 ans et ces patients ont été choisis suite à une étude réalisée sur 56 patients atteints de Vitiligo Non-Segmentaire assurant l'efficacité et la sécurité de l'Afamélanotide associé à la Narrowband UVB thérapie. On a implanté à ces quatre patients au niveau de la crête iliaque un implant de 16mg d'Afamélanotide, 3 fois par semaine le premier mois puis 4 fois par semaine le second mois et une fois l'implant en place, ils étaient exposés à la photothérapie Narrowband UVB. On a ensuite pu observer chez ces quatre patients des zones de re-pigmentation deux jours à quatre semaines après le début du traitement. Les essais cliniques se poursuivent encore afin de confirmer que l'Afamélanotide associé

à la Narrowband UVB thérapie permet de promouvoir la différenciation et la prolifération des mélanoblastes, ainsi que la mélanogénèse<sup>(11)</sup>.

### c. Autres types de photothérapie

Parmi celles-ci, on retrouve le laser excimer qui a un mécanisme d'action semblable à celui des photothérapies UVA et UVB, mais il permet une intervention ciblée ce qui permet de limiter les effets indésirables sur l'ensemble du corps.

La thérapie par laser monochromatique excimer (Monochromatic Excimer Laser : MEL) consiste en l'émission d'un rayonnement UV, la longueur d'onde spécifique dépend du type de laser et gaz utilisé<sup>(9)</sup>. La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'utilisation de ce laser comme traitement du Vitiligo, le traitement par MEL se répartit en une à trois séances par semaine pendant trois mois, où les lésions seules sont exposées à un rayonnement UV de 308 nm.

Le laser excimer est indiqué pour le Vitiligo focalisé ou le Vitiligo segmentaire dont les macules sont de petite taille ; les résultats sont très probants puisque d'après une étude de Casacci et al<sup>(9)</sup>, qui comparait le laser excimer à la NB-UVB thérapie le laser excimer avait une re-pigmentation excellente dans 37.7% des lésions traitées contre seulement 6% avec la NB-UVB thérapie.

L'autre photothérapie ciblée est caractérisée par le laser néon-hélium<sup>(9)</sup>, il est indiqué pour le Vitiligo segmentaire car celui-ci obtient peu de résultats efficaces avec les traitements de référence tels que la corticothérapie locale. Le laser excimer est alors une bonne alternative de traitement. Le Vitiligo segmentaire a comme particularité comme nous l'avons pu le voir dans la première partie, d'atteindre des localisations sur le corps très spécifiques et qui correspondent à un territoire d'innervation (=dermatome) avec une dysrégulation de ce dermatome à l'origine de l'hypo-pigmentation.

Celui-ci se caractérise par l'émission d'un rayonnement de basse énergie à 632.8 nm ; il permet de réguler la dysrégulation adrénérgique du flux sanguin au niveau du dermatome ; et stimule ainsi la mélanogénèse, le développement, la migration et la survie des mélanocytes. Il a été reporté que les premiers résultats d'efficacité de

cette photothérapie ciblée se manifestait en général au bout d'une quinzaine de séances<sup>(9)</sup>.

Pour le Vitiligo segmentaire localisé au niveau du visage et du cou, le laser Néon-Hélium s'est montré efficace avec un taux de 50% de re-pigmentation pour 60% des patients inclus dans une étude<sup>(9)</sup>.

#### 4) Chirurgie : greffe mélanocytaire

La greffe mélanocytaire trouve sa place dans le traitement de tous les types de Vitiligo dès lors que la réserve mélanocytaire est épuisée et que donc tout traitement reposant sur la stimulation des mélanocytes résiduels au niveau des tâches d'hypo-pigmentation devient impossible. Par ailleurs, cette intervention n'est proposée qu'aux patients qui n'arrivent pas à obtenir un rendu esthétique satisfaisant grâce aux techniques de camouflage et dont leur Vitiligo a un retentissement trop important sur leur qualité de vie. On distingue plusieurs types d'intervention pour cette greffe mélanocytaire, mais chacune repose sur le même principe : on prélève des mélanocytes au niveau des zones saines du patient pour remplacer ceux éradiqués des zones dépigmentées. On réalise donc une greffe autologue.

La greffe mélanocytaire est indiquée pour les patients atteints d'un Vitiligo focal ou segmentaire et dont la phase active est révolue, donc un Vitiligo dont les tâches dépigmentées sont stables et non extensives depuis 18 mois au minimum ; ce dernier point est important car il n'y a pas d'intérêt à réaliser une greffe mélanocytaire sur des lésions qui pourraient potentiellement évoluer dans les mois à venir. Par ailleurs, les lésions de Vitiligo ne peuvent pas être trop étendues car une greffe est toujours délicate et donc elle se restreint à des zones limitées en taille. D'autre part, la greffe mélanocytaire est contre-indiquée sur les lésions de Vitiligo pour lesquelles le phénomène de Koebner a été identifié comme élément déclencheur ; si les frictions à l'origine des macules d'hypo-pigmentation ne peuvent être évitées alors il n'y a pas d'intérêt à réaliser une greffe mélanocytaire car celle-ci serait aussi victime d'une dépigmentation secondaire. Même pour les patients éligibles pour cette greffe mélanocytaire, il faut les sensibiliser au fait que le risque de rechute n'est pas nul ; en effet, le Vitiligo peut de nouveau se déclencher au site greffé.

#### a. Blister graft<sup>(9)</sup>

Cette technique repose sur la création d'un site donneur de greffe d'épiderme ; pour cela, on crée une bulle sub-épidermique au niveau du site donneur sous anesthésie locale puis on retire chirurgicalement le haut de cette bulle afin de la transplanter au niveau du site receveur. On utilise une coupelle ou une seringue afin d'exercer une pression négative constante sur l'épiderme qui permet la formation d'une bulle. On peut former ces bulles sub-épidermiques à n'importe quelle localisation sur le corps du moment que celle-ci est saine et non atteinte par le Vitiligo, cependant il a été remarqué que la localisation préférentielle car plus aisée pour réaliser cette bulle était le bras. Au niveau du site receveur, on prépare la zone par dermabrasion, ce qui signifie qu'on ôte une couche de l'épiderme sous anesthésie locale ; afin que celle-ci soit propre à réaliser les connections nécessaires à l'interaction entre elle et le greffon pour limiter le risque de rejet du greffon. Le greffon est modelé en taille et en épaisseur pour être transféré au niveau du site receveur.

Elle est indiquée pour des lésions de petite taille n'excédant pas 150 cm<sup>2</sup> ; d'après une étude réalisée sur 45 patients atteints de Vitiligo segmentaire ou non segmentaire<sup>(9)</sup>, la zone receveuse reformait son épiderme en moins de deux semaines et la couleur de la peau de la zone greffée se normalisait en six mois environ avec une re-pigmentation pour la majorité des patients atteints de Vitiligo segmentaire. Le phénomène de re-pigmentation se propage vers l'extérieur de la greffe.

#### b. Punch graft

Pour cette thérapie, on réalise de multiples petits prélèvements de peau sous forme de poinçon (punch en anglais) ; ces prélèvements comme pour le Blister graft sont réalisés au niveau d'un site donneur où la peau est saine, non atteinte par le Vitiligo. Suite au prélèvement de ces petits poinçons sous anesthésie locale qui sont en réalité les futurs greffons, on va placer ceux-ci sur le site receveur c'est-à-dire la tâche dépigmentée qui aura été préparée à la greffe par dermabrasion sous anesthésie locale et dont la taille sera à l'image de celle du greffon.

Cette technique est l'une des plus utilisées pour la greffe mélanocytaire chez le patient atteint de Vitiligo, car elle est la plus aisée du point de vue de la réalisation et

elle est la moins onéreuse ; la re-pigmentation se répand périphériquement par rapport au greffon. Une étude réalisée par Malakar et al<sup>(10)</sup> sur mille patients a montré des résultats d'efficacité puisque 74.5% des patients obtenaient 99 à 100% de re-pigmentation au niveau de la greffe et seulement 10.5% des patients n'obtenaient aucune re-pigmentation. Mais tout comme le Blister graft, cette technique n'est adaptée que pour des lésions de petite taille n'excédant pas non plus 150 cm<sup>2</sup>.

### c. Greffe tissulaire d'épiderme ultra-mince

Cette thérapie est particulièrement indiquée pour les Vitiligos non-segmentaire et segmentaire stables et récalcitrants aux autres traitements. L'avantage majeur de cette greffe est qu'elle permet de traiter des lésions de taille plus grande que le Blister ou le Punch graft. En effet, les lésions traitées peuvent atteindre une taille jusqu'à 200 cm<sup>2</sup>. Contrairement au Blister graft et au Punch graft qui peuvent être réalisés dans un cabinet dermatologique, cette technique nécessite une hospitalisation de 24h et peut conduire à une immobilisation du patient pendant quinze jours si la zone receveuse est une zone mobile du corps.

Le site donneur où le prélèvement est réalisé sous anesthésie locale, est un dermatome afin d'assurer une pigmentation et une épaisseur constantes sur l'ensemble du prélèvement. La localisation de choix du prélèvement de cette couche ultra-mince d'épiderme est la fesse car c'est une région du corps cachée et donc si une anomalie de pigmentation ou de cicatrisation se déclenche suite au prélèvement chirurgical de la couche ultra-mince, celle-ci ne pourra être visible. Au niveau du site receveur, on prépare celui-ci par dermabrasion sous anesthésie locale afin que celui-ci soit apte à réaliser toutes les interactions nécessaires avec le greffon.

Les résultats à grande échelle pour cette technique ne sont pas connus, mais une étude réalisée sur trente-deux tâches d'hypo-pigmentation chez vingt-et-un patients atteints de Vitiligo stable et réfractaire aux autres traitements a démontré : 100% de re-pigmentation pour 68% des tâches et 90 à 95% de re-pigmentation pour les 32% restants. La re-pigmentation des macules de Vitiligo dans une teinte similaire à celle de la peau saine a été atteinte en six mois environ.

#### d. Greffe de suspension autologue de mélanocytes

Cette technique repose sur le prélèvement de mélanocytes au niveau d'un site donneur exempt de macules de dépigmentation chez un patient atteint de Vitiligo. Ce recueil de mélanocytes est obtenu grâce à l'une des techniques écrites précédemment (Blister graft, Punch graft ou la greffe tissulaire d'épiderme ultra-mince) ; ensuite, les mélanocytes recueillis sont mis en suspension dans une culture *in vitro* afin d'accroître le nombre de cellules pour obtenir un greffon d'une taille plus élevée que le prélèvement réalisé au niveau du site donneur<sup>(9)</sup>. Le site receveur touché par le Vitiligo est de son côté préparé pour recevoir le greffon, on réalise donc une dermabrasion sous anesthésie locale de ce site receveur.

La greffe de suspension autologue de mélanocytes est indiquée comme les autres pour les patients atteints de Vitiligo où la réserve mélanocytaire est épuisée, dont les macules de dépigmentation sont stables et réfractaires aux traitements non chirurgicaux, et plus particulièrement pour les Vitiligo focalisé et segmentaire. Elle est une très bonne alternative aux Blister graft et Punch graft, mais la préparation de la suspension est délicate, prend plus de temps et nécessite des compétences particulières pour les dermatologues qui vont la réaliser.

La greffe de suspension autologue de mélanocytes a fait ses preuves pour les patients atteints de Vitiligo focalisé et segmentaire ; en effet une étude de Mulekar<sup>(9)</sup> réalisée sur cent-quarante-deux patients a montré une re-pigmentation chez 56% des patients et celle-ci était maintenue encore six ans après la greffe. Cette technique serait plus efficace pour les patients atteints de Vitiligo segmentaire avec 84% des patients qui obtiennent 95% de re-pigmentation contre seulement 76% pour ceux atteints de Vitiligo focalisé.

#### 5) Dépigmentation

La dépigmentation est une alternative à tous les traitements de re-pigmentation pour les patients dont les traitements de re-pigmentation ont été soldés par des échecs et pour ceux dont les lésions sont tellement étendues qu'il est plus aisé de traiter la peau saine afin qu'elle soit de la même couleur que celle des zones dépigmentées. Par ailleurs, les techniques actuelles pour l'obtention d'une re-pigmentation sont loin

d'être totalement efficaces et la dépigmentation pourrait alors apporter des résultats d'un point de vue esthétique plus satisfaisants pour les patients.

La dépigmentation est donc indiquée chez des patients dont les lésions sont très étendues et réfractaires aux traitements de re-pigmentation. Elle est particulièrement indiquée pour les patients dont le phototype est élevé V ou VI et dont le contraste entre les macules dépigmentées et la peau saine est très marqué. Les patients de phototype plus faible de I à IV peuvent aussi bénéficier de cette thérapie et obtenir des résultats cosmétiques plus convenables qu'avec les techniques de re-pigmentation<sup>(10)</sup>. Les patients doivent avant tout être informés que la thérapie par dépigmentation est quasi-irréversible dans la très grande majorité des cas, ceci n'est pas un traitement anodin et le patient doit disposer d'un temps de réflexion avant de débiter cette thérapie.

La dépigmentation repose sur l'application topique d'agents dépigmentants sur des zones saines de peau c'est-à-dire au niveau de la peau épargnée par le Vitiligo. Parmi les agents dépigmentants, la FDA (Food and Drug Administration qui est l'agence américaine qui autorise ou non la mise sur le marché des denrées alimentaires et des médicaments) a approuvé pour le traitement du Vitiligo l'utilisation de l'hydroquinone et de la monobenzone qui est un dérivé de l'hydroquinone<sup>(9)</sup>.

Afin de dépigmenter les zones saines dans le but d'obtenir une coloration uniforme de la peau chez les patients atteints de Vitiligo étendu (non-segmentaire, universalis), il faut réaliser une application biquotidienne d'une fine couche de crème de monobenzone à 20% (spécialité BENOQUIN® aux Etats-Unis) sur les zones pigmentées, et il faut faire pénétrer cette fine couche en massant délicatement. La crème est appliquée pendant une durée minimale de un mois et jusqu'à quatre mois pour obtenir une dépigmentation ; dès qu'un début de dépigmentation est obtenu, le patient doit poursuivre les applications une à deux fois par semaine pour maintenir celle-ci<sup>(10)</sup>. Pendant toute la durée du traitement, le patient devra veiller à éviter l'exposition solaire ou se protéger avec une crème à SPF 50+ si celle-ci est inévitable.

### C. Les traitements associés à la prise en charge thérapeutique du Vitiligo

Le Vitiligo comme il a été décrit en première partie, peut être responsable selon son étendue, sa localisation sur le corps et l'état psychologique du patient de sentiments d'exclusion, de rejets et de faible estime de soi. Le Vitiligo a un retentissement sur la qualité de vie du patient et il est évalué grâce à un score que l'on a vu dans la première partie de cet exposé.

Le traitement du Vitiligo n'est bien souvent pas la seule solution pour que le patient accepte sa maladie, et des interventions au niveau psychologique sont bien souvent nécessaires et doivent être proposées/envisagées pour chaque patient et même son entourage, en particulier pour l'entourage d'enfants ou d'adolescents.

#### 1) Soutien psychothérapeutique

Les macules de dépigmentation du Vitiligo sont perçues comme une défiguration cosmétique peu tolérable voire intolérable chez certains patients. Cette perception du Vitiligo ne peut faire l'objet d'un consensus général pour tous les patients car il est imprévisible aussi bien du point de vue de sa manifestation (extension, localisation...), que du point de vue de l'absence de traitement efficace pour tous.

Par ailleurs, comme le Vitiligo évolue à bas bruit sans engendrer une douleur, une irritation contrairement à une autre maladie topique comme le Vitiligo ; l'impact de celui-ci sur la qualité de vie des patients a été bien souvent négligé. Pourtant, les patients avec ces tâches hypo-pigmentées perçues comme disgracieuses, souffrent d'une baisse d'estime de soi, ont une image négative de leur corps et mettent en place toutes sortes de stratagèmes pour éviter le regard d'autrui : dans le meilleur des cas, les patients apprennent à camoufler leurs lésions (les techniques de camouflage seront abordées dans la troisième partie) mais dans les cas extrêmes, les patients évitent toute apparition publique et s'excluent de leur environnement familial, social et professionnel. Le Vitiligo peut donc être responsable de perte d'emploi, de précarité et on comprend donc comment les patients atteints de Vitiligo peuvent souffrir de dépression.

Le soutien psychothérapeutique permet dans un premier temps au patient de faire un travail de fond sur le ressenti de sa maladie et de lui permettre à terme d'accepter celle-ci ; il a aussi été démontré que celui-ci permettait d'améliorer les résultats cliniques. Une heure hebdomadaire de psychothérapie permettra au patient au fur et à mesure des séances, d'améliorer sa qualité de vie, son estime de soi<sup>(9)</sup>. Par ailleurs, cette psychothérapie permet au patient d'exprimer ses attentes des traitements, des équipes médicales ainsi que de parler de ses difficultés par rapport aux traitements, aux manifestations de la maladie<sup>(10)</sup>.

## 2) Traitement antidépresseur

Pour certains patients, l'impact sur la qualité de vie est tel que ces patients peuvent développer un état dépressif avec une souffrance intérieure à l'origine d'une tristesse intense et durable (d'une durée supérieure à quinze jours), d'un ralentissement psychomoteur (insomnie, perte d'appétit, constipation...) ; et dans ces cas extrêmes, le soutien thérapeutique n'est pas suffisant et un traitement médicamenteux devra être envisagé.

La stratégie thérapeutique afin de traiter l'état dépressif repose sur un traitement médicamenteux à base d'Inhibiteur Sélectif de la Recapture de Sérotonine (ISRS) ou Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA). Ceux-ci sont prescrits pour une durée minimale de six mois qui peut aller jusqu'à douze mois. Le délai d'action des antidépresseurs est de trois à quatre semaines, il faut en informer le patient car nombreux sont les patients qui arrêtent leur traitement au bout de quelques jours car ils ne ressentent aucune amélioration de leur état. Pour pallier aux symptômes de la dépression pendant ce délai d'action, il y a une co-prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques pour une durée de deux à trois semaines. Le traitement est tout d'abord instauré pour une durée de quatre à huit semaines au bout desquelles, le traitement est réévalué ; si les symptômes de la dépression sont contrôlés le traitement sera poursuivi et au contraire, si ceux-ci sont toujours présents au bout de ce délai, une autre classe thérapeutique d'antidépresseur comme les antidépresseurs tricycliques devra être envisagée.

### III. Conseils et suivi du Vitiligo à l'officine

#### A. Conseils relatifs aux traitements

##### 1) Corticothérapie

Les corticoïdes ont un large profil d'effets indésirables et ceux-ci sont très variés, il faut en informer le patient avant le début du traitement d'autant plus chez les patients atteints de Vitiligo pédiatrique.

Lors du traitement du Vitiligo, le traitement de référence est la corticothérapie locale ce qui diminue déjà les effets indésirables comparé à une corticothérapie systémique. Mais le passage systémique ne peut être négligé lors d'une corticothérapie locale d'autant plus que celle-ci s'étend sur une durée de quatre à six semaines pour le traitement du Vitiligo. Les différents effets indésirables liés aux corticoïdes sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Effets indésirables	Cutanés	Systémiques
Fréquents	Retard de cicatrisation, atrophie cutanée, Dépigmentation, hématomes spontanés	<u>Troubles métaboliques</u> : rétention hydrosodée → HTA, effet orexigène → prise de poids, hyperglycémie, faiblesse musculaire <u>Troubles endocriniens</u> : syndrome de cushing, troubles du cycle menstruel <u>Troubles digestifs</u> : ulcère gastro-duodéal <u>Troubles psychiques</u> : insomnie, euphorie, excitation
Peu fréquents	Acné, purpura, télangiectasies, hypertrichose, vergetures	<u>Troubles métaboliques</u> : amyotrophie, diabète, arrêt de croissance chez l'enfant <u>Risque infectieux accru</u> <u>Troubles digestifs</u> : perforation et hémorragie digestive inaugurales possibles <u>Troubles psychiques</u> : état maniaque, état confusionnel
Rares	Eczema, œdème local aigu allergique	Cataracte postérieure, glaucome, pancréatite (enfant surtout)

Lors de la délivrance de corticoïdes, le pharmacien devra alors appuyer son conseil sur plusieurs points.

Tout d'abord, lors de l'application de dermocorticoïdes il devra conseiller aux patients de bien appliquer ceux-ci seulement au niveau des zones hypo-pigmentées et en couche fine afin d'éviter le phénomène d'atrophie cutanée au niveau des sites d'application. Ensuite, il pourra conseiller au patient le port de gants lors de l'application du dermocorticoïde afin de limiter cet effet d'atrophie cutanée au niveau de la pulpe des doigts ; si le patient ne souhaite pas porter de gants, il faudra rappeler au patient de bien se laver les mains après l'application du dermocorticoïde. En dernier lieu, la corticothérapie locale pouvant être responsable d'une dépigmentation péri-lésionnelle le pharmacien pourra conseiller au patient d'appliquer le dermocorticoïde le soir et d'appliquer un écran de protection solaire au SPF 50+ au niveau des tâches d'hypo-pigmentation photo-exposées la journée.

Par ailleurs, le passage systémique ne pouvant être négligé il faudra conseiller au patient de surveiller ses apports en sel et en sucres le temps de la corticothérapie du fait du risque de rétention hydrosodée et d'hyperglycémie engendrés par les corticoïdes. Les corticoïdes sont orexigènes c'est-à-dire qu'ils ouvrent l'appétit, il faudra donc dire au patient de surveiller les rations lors des trois repas principaux et surtout d'éviter le grignotage ; cette notion de surveillance du grignotage est d'autant plus importante pour les enfants. D'autre part, il faudra avertir les parents d'enfants atteints de Vitiligo pédiatrique du risque de retard de croissance même si celui-ci est vraiment très rare par corticothérapie locale.

Pour finir, le pharmacien devra rappeler au patient que l'arrêt des dermocorticoïdes se fait progressivement afin d'éviter « l'effet rebond » ; l'application de dermocorticoïdes si elle était biquotidienne devra se limiter tout d'abord à une application quotidienne pendant 10 jours, puis l'application quotidienne devra être diminuée à une application un jour sur deux pendant dix jours, ensuite à une application un jour sur trois pendant dix jours et une application un jour sur quatre pendant dix jours.

Dans les cas de corticothérapie par voie orale, celle-ci se faisant par « flash » (corticothérapie pour une durée inférieure à dix jours) il y a peu d'effets indésirables à craindre. Il faudra conseiller au patient de bien prendre les corticoïdes le matin afin de respecter le pic physiologique de cortisol, et pour éviter les éventuels effets indésirables psychique tels que : excitation, euphorie.

## 2) Immunosuppresseurs topiques

Parmi les immunosuppresseurs topiques, seul le Tacrolimus est répertorié en France parmi les traitements utilisés pour le Vitiligo ; il faut tout de même rappeler que le Tacrolimus est utilisé hors AMM pour cette indication. Cela implique donc qu'il ne peut être remboursé par le régime général, et il sera donc à la charge du patient. D'autre part, ce médicament fait partie des médicaments d'exception qui devront donc être prescrits sur une ordonnance de médicaments et produits à prestation d'exception à quatre volets par un spécialiste : dermatologue ou pédiatre. Pour finir, le PROTOPIC fait partie des médicaments à surveillance particulière si le patient développe une lymphoadénopathie pendant la durée du traitement.

Les effets indésirables du Tacrolimus sont recensés dans le tableau ci-dessous. Le risque accru de lymphome et de cancers cutanés fait l'objet d'une étude par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) et une lettre de recommandations du bon usage du PROTOPIC a été adressée aux Professionnels de Santé en mai 2012.

<b>Effets indésirables</b>	<b>Cutanés</b>
Très fréquents	<u>Irritation cutanée locale</u> : prurit, érythème, sensation de brûlure
Fréquents	Hyperesthésie cutanée au chaud et au froid, picotements cutanés
Peu fréquents	Acné, rosacée, infections à HSV
Rares	Risque de lymphomes et de cancers cutanés

Le pharmacien lors de la délivrance devra s'assurer que le dosage prescrit est bien adapté au patient, en effet la forme à 0.03% de Tacrolimus est réservée à l'usage pédiatrique et la forme à 0.1% est pour un usage chez l'adulte.

Comme pour les dermocorticoïdes, le pharmacien devra expliquer au patient que l'application du Tacrolimus se réalise en couche mince et uniquement au niveau des lésions à traiter, il faut se laver les mains avant et après l'application de l'immunosuppresseur topique.

Par ailleurs, il faut conseiller au patient d'éviter toute exposition solaire des lésions traitées pendant toute la durée du traitement mais d'appliquer un écran de protection solaire à SPF 50+ car une exposition raisonnable et sous protection des lésions est favorable à la régression du Vitiligo.

Il faut prévenir le patient du risque d'irritation cutanée locale lors des premières applications, le pharmacien expliquera qu'il ne faut pas arrêter le traitement pour espérer obtenir une efficacité de celui-ci et rassurer le patient en disant que ces effets indésirables régressent habituellement au bout d'une semaine de traitement.

### 3) Analogues de la Vitamine D<sub>3</sub>

Les analogues de la Vitamine D<sub>3</sub> sont utilisés en association avec un dermocorticoïde local pour le traitement du Vitiligo. Il faudra donc avertir le patient des effets indésirables du dermocorticoïde et de ceux de l'analogue de la Vitamine D.

Les effets indésirables de l'analogue de la Vitamine D sont recensés dans le tableau ci-dessous.

<b>Effets indésirables</b>	<b>Cutanés</b>
Fréquents	Irritations transitoires au site d'application : démangeaisons
Peu fréquents	Erythème, brûlures, sécheresse de la peau
Rares	Réactions eczématiformes, photosensibilité

Le pharmacien doit conseiller au patient d'appliquer la pommade en petites doses et de masser légèrement au niveau des zones où celle-ci doit pénétrer. Il faudra rappeler au patient de bien se laver les mains après l'application.

L'application de la pommade est contre-indiquée sur le visage ainsi qu'au niveau des plis cutanés du fait d'un risque de dermatite faciale ou péri-orale.

Le pharmacien devra prévenir le patient du possible risque de démangeaisons suite à l'application de la pommade, et lui expliquer que cet effet indésirable est transitoire et de ne pas arrêter le traitement.

## B. Conseils en dermocosmétique

### 1) Camouflage des lésions

Le camouflage des lésions permet aux patients atteints de Vitiligo dont les lésions sont étendues ou très visibles d'améliorer leur qualité de vie en masquant celles-ci. En effet le Vitiligo comme la plupart des maladies cutanées a des symptômes qui sont directement visibles par les personnes extérieures ce qui rend l'acceptation de cette maladie difficile et provoque cette dégradation de la qualité de vie. Mais le camouflage bien qu'il apporte une alternative plus sécurisée pour masquer ces tâches dépigmentées, est difficile à réaliser car il faut tout d'abord trouver la teinte des cosmétiques adaptée à la carnation du patient et ensuite car il faut maîtriser les techniques d'application de ces cosmétiques. C'est pour cela qu'il existe des « spécialistes en camouflage » dans certains pays (Inde, Etats-Unis) qui permettent l'éducation du patient aux techniques de camouflage.

Le camouflage des lésions est indiqué pour tous les patients dont les lésions engendrent une gêne sociale, le camouflage des lésions peut être réalisé en attente d'une thérapie de re-pigmentation ou au contraire lorsque cette thérapie a échoué ou encore pour les patients qui ne veulent pas faire de thérapie mais qui souhaitent tout de même masquer ces tâches disgracieuses. On sépare les techniques de camouflage en deux grands groupes : le camouflage dit provisoire ou temporaire et le camouflage dit permanent ; les différentes techniques sont recensées dans le tableau ci-dessous.

Camouflage provisoire	Camouflage permanent
Teintures/colorants Cosmétiques de camouflage Produits auto-bronzants	Tatouage par micropigmentation

#### a. Camouflage provisoire

La première technique repose sur des colorants tels que le permanganate de potassium, l'indigo carminé, le bismarck ou encore les pâtes au henné ; mais ces colorants s'estompent facilement car ils ne résistent pas à l'eau et par ailleurs, il est très difficile d'obtenir une teinte semblable à la carnation du patient.

La seconde technique de camouflage est basée sur des cosmétiques et plus particulièrement sur du fond de teint, l'usage du fond de teint est le plus aisé et le plus répandu pour réussir le camouflage de tâches de Vitiligo. Le fond de teint utilisé dans ce but possède une formulation spéciale comparée à celle des fonds de teint utilisés à des fins de maquillage esthétique classique.

Voici les caractéristiques spécifiques aux fonds de teint « spécial camouflage » : en premier lieu, ils possèdent vingt-cinq pourcent de pigments supplémentaires à la quantité contenue dans les fonds de teint classique ; ensuite, il a été ajouté des enduits particuliers à la formulation afin d'avoir des propriétés optiques spécifiques ; pour finir, ces produits sont systématiquement waterproof et ils ont été conçus pour ne nécessiter qu'une application unique quotidienne. Le fond de teint « spécial camouflage » est habituellement utilisé sous la forme de crème (classiquement une émulsion huile dans l'eau) car cette forme permet d'incorporer de fortes quantités d'oxyde de fer qui participent à l'opacité de la crème et donc à assurer une teinte uniforme au niveau de la zone à couvrir.

A présent, nous allons voir les qualités requises pour un fond de teint « spécial camouflage » afin que celui-ci puisse répondre aux attentes d'un patient qui souhaite rendre invisible ses tâches de Vitiligo. Tout d'abord, la teinte/couleur du fond de teint une fois appliquée sur les zones à traiter doit se fondre avec la carnation du patient au niveau des zones saines de peau. Comme nous l'avons vu dans les caractéristiques, la notion de waterproof est primordiale surtout pour certaines localisations du Vitiligo telles que : les extrémités ou le visage ; dans le même domaine, ce fond de teint se doit de résister à la transpiration. Ensuite, pour assurer une application unique quotidienne qui ne devrait ensuite nécessiter que des retouches pendant la journée, le fond de teint se doit d'adhérer à la peau mais ne pas être trop difficile à appliquer. Il présente par ailleurs toutes les conditions requises pour un bon cosmétique : non-comédogène, non-allergique et non-photo-sensibilisant ; de manière idéale, il contient un indice de protection solaire ce qui est relativement important pour les tâches de Vitiligo qui sont dépourvues de mélanine et donc de mécanisme physiologique de protection contre les rayonnements UV. Pour finir, les formulations doivent être étudiées pour que le démaquillage du fond de teint ne soit pas trop contraignant et sans l'utilisation de démaquillants à base d'alcool ou d'acétone.

Nous allons voir à présent les différentes étapes qui décrivent une séance de camouflage chez ces thérapeutes « spécialistes du camouflage » qui organisent pour les patients atteints de Vitiligo des séances d'apprentissage de cette technique.

- Modalités du camouflage

Le thérapeute interroge le patient sur un éventuel recours au camouflage dans le passé et quels en ont été les résultats ; il interroge le patient sur les attentes vis-à-vis de cette technique et il rappelle au patient que le camouflage n'est pas une solution miracle et que celui-ci a ses limites. Le thérapeute s'enquiert des activités professionnelles et extra-professionnelles du patient, il étudie la texture de la peau du patient ainsi que la taille des zones à traiter ; en fonction de ces différentes notions, le thérapeute choisira la forme et la teinte du fond de teint.

- Choix du fond de teint de camouflage

Le fond de teint de camouflage doit se fondre avec la couleur de peau non lésée du patient, c'est pour cela que la teinte du fond de teint de camouflage est l'élément déterminant dans le choix de celui-ci. On retient trois facteurs déterminants dans le choix de cette teinte : tout d'abord la nuance c'est-à-dire la véritable couleur du fond de teint, ensuite la valeur de la nuance, c'est-à-dire la luminosité renvoyée par les pigments et pour finir, l'intensité c'est-à-dire la saturation en pigments de la nuance. Pour chaque nuance de fond de teint de camouflage, on peut choisir parmi plusieurs valeurs et intensités de nuance, ce qui permet d'adapter au mieux la teinte du fond de teint de camouflage à la couleur de peau du patient. Lors du choix de ce fond de teint, il ne faut pas se baser sur la teinte du fond de teint dans son contenant, il faut essayer le fond de teint directement sur la peau afin d'évaluer la teinte la mieux adaptée.

- Technique d'application du fond de teint de camouflage

Le fond de teint de camouflage afin qu'il puisse répondre à tous les critères requis s'applique sur une peau propre ; pour cela, il s'applique préférentiellement sur une peau nettoyée, exfoliée et hydratée.

Etape 1 : prendre une noisette de fond de teint et réchauffer le produit sur le dos de la main et éventuellement, mélanger plusieurs nuances de fond de teint à ce niveau

si cela est nécessaire pour obtenir la teinte qui correspond à celle de la couleur de peau du patient.

Etape 2 : on peut ensuite appliquer le fond de teint au niveau de la zone à camoufler, l'application peut se faire avec les doigts directement mais il est plutôt conseillé de le faire à l'aide d'un applicateur en mousse en réalisant de petits tamponnements afin de ne pas obstruer les pores cutanés.

Etape 3 : il faudra veiller à ce qu'il n'y ait pas de démarcations de couleur entre la zone à traiter et la zone de peau saine, pour cela il faudra que les contours de la zone à traiter se fondent bien avec la couleur de peau naturelle.

Etape 4 : afin d'obtenir un fini mat et d'améliorer l'aspect doux au toucher de la peau, une poudre de fixation doit être appliquée à l'aide de l'applicateur en mousse. Au bout d'une dizaine de minutes environ, on retire ensuite l'excédent de poudre à l'aide d'un pinceau.

- Conseils

Un patient dont le Vitiligo touche différentes parties du corps devra avoir recours à plusieurs nuances de fond de teint car la couleur de peau d'un patient a rarement la même teinte sur l'ensemble du corps. Lors de la séance d'apprentissage de la technique de camouflage, le thérapeute pourra réaliser une photo avant le camouflage et après celui-ci afin de montrer le résultat au patient.

- Les limites de cette technique

Les résultats sont plus faciles à obtenir sur des peaux claires que sur des peaux noires car le contraste entre la peau saine et la peau dépigmentée est moins impressionnant. L'application sur de grandes zones à traiter se révèle périlleuse. Le camouflage perd de son intérêt pour des zones où les frictions sont fréquentes telles que les mains, les poignets car le camouflage s'estompe voire s'enlève totalement. Pour finir, les fonds de teint de camouflage sont des produits de qualité qui ont donc un coût que tous les patients ne peuvent pas assumer au quotidien.

La troisième technique de camouflage provisoire repose sur les produits auto-bronzants tels que la DHA (DiHydroxyAcetone), la DHA en réagissant avec les protéines de la couche cornée en formant des chromophores marrons qui donnent temporairement à la peau une coloration brune-dorée qui dure une dizaine de jours. La concentration en DHA utilisée devra être plus élevée pour les patients dont la couleur de peau est foncée afin que la teinte obtenue au niveau des zones dépigmentées ne soit pas trop claire. Mais quelle que soit la couleur de peau, il est très difficile d'obtenir une teinte semblable à celle de la couleur de peau saine du patient ; par ailleurs, l'application de DHA peut entraîner un eczéma allergique de contact.

#### b. Camouflage permanent

Le camouflage permanent consiste en une micro-pigmentation, celle-ci est en réalité l'équivalent du tatouage ; en effet, elle repose sur l'introduction de pigments entre l'épiderme et le derme, au niveau des taches de Vitiligo afin que celles-ci obtiennent une couleur proche de la peau saine environnante. Cette micro-pigmentation est particulièrement indiquée pour les patients dont les lésions récalcitrantes du Vitiligo sont très visibles telles que celles localisées au niveau des doigts, des poignets, du visage (contour des lèvres, des yeux) et du cou. Elle est indiquée pour tous les types de Vitiligo : localisé (focal), segmentaire et non-segmentaire dès lors que les lésions du Vitiligo sont stables et qu'il n'y a donc pas de risque pour qu'elles s'étendent. La micro-pigmentation lorsqu'elle est réussie donne des résultats très satisfaisants pour les patients et n'apporte qu'un risque faible de complication. Les peaux noires sont celles qui obtiennent les meilleurs résultats.

Les pigments utilisés pour cette technique sont inertes, stables, non-toxiques ; les pigments sont idéalement implantés entre le derme superficiel et le derme intermédiaire ; mais au fil des ans, une faible quantité des pigments peut migrer au niveau des ganglions lymphatiques ce qui résulte en une atténuation du camouflage au niveau de la zone tatouée. Parmi ces pigments, on retrouve l'oxyde de fer pour les pigments noirs, les pigments marrons foncés et clairs ; du dioxyde de titane pour les pigments blancs ; du sulfate de cadmium pour les pigments jaunes et du sulfate de mercure pour les pigments rouges. Les pigments sont ensuite mélangés dans une

boite de Petri avec de l'isopropyl-alcool afin d'obtenir une pâte dont la couleur s'approche au maximum de celle du patient à traiter. Quelques gouttes de glycérine permettent de prévenir le dessèchement de la pâte.

La réussite de la micro-pigmentation repose sur la profondeur et la densité de la pigmentation. La profondeur idéale est de 1 à 2 mm dans le derme afin que les pigments ne s'atténuent pas par un phénomène de desquamation (lorsque les pigments n'ont pas été déposés assez profondément) ou par un phénomène de phagocytose par les macrophages (lorsque les pigments ont été déposés trop profondément). La densité de la pigmentation est dépendante de la consistance de la pâte, une pâte de consistance crémeuse et légère donnera une densité de pigmentation uniforme.

- Réalisation de la micro-pigmentation

Etape 1 : Tout d'abord, le tatoueur s'assure que les aiguilles ainsi que les pigments nécessaires à la micro-pigmentation sont bien stérilisés.

Etape 2 : La pâte utilisée pour la micro-pigmentation est ensuite réalisée à partir des pigments afin qu'elle soit adaptée à la couleur de peau saine du patient à traiter.

Etape 3 : La micro-pigmentation est alors réalisée à l'aide d'un pistolet ou d'un stylo de tatouage, en premier lieu sur une zone délimitée de la tâche de Vitiligo à traiter afin d'observer si la teinte obtenue au niveau de cette zone délimitée est satisfaisante par rapport au camouflage souhaité. Si le résultat est satisfaisant alors toute la tâche peut être traitée. Le tatoueur délimite préalablement la tâche de Vitiligo à tatouer en réalisant de petits points au niveau des contours de celle-ci. La tâche de Vitiligo est ensuite « colorée » par de lents mouvements circulaires afin qu'une teinte uniforme soit obtenue.

- Suivi post-acte

Le patient suite à la réalisation de cette micro-pigmentation débute un traitement préventif antibiotique local et systémique. Le patient est revu quatre semaines après, pour évaluer si le tatouage nécessite des retouches.

- Avantages de cette technique

La micro-pigmentation permet d'obtenir des résultats instantanés et définitifs immédiatement. La micro-pigmentation contrairement au camouflage provisoire ne prend pas de temps si ce n'est le temps incombé à la réalisation du tatouage. Par ailleurs, elle peut être réalisée au niveau du contour des yeux ce qui est un avantage comparé au camouflage provisoire dont les produits peuvent être mal tolérés au niveau de cette zone sensible.

- Les limites de cette technique

Il reste toujours difficile d'obtenir la teinte exacte de tatouage comparée à celle de la peau, la teinte de tatouage se rapprochant au mieux de la couleur de la peau saine est obtenue pour les lésions localisées au niveau du contour des lèvres. Cette technique n'est proposée qu'aux patients dont les lésions de Vitiligo sont stables et dont l'étendue est faible ; en effet, pour des lésions étendues, la balance bénéfique/risque ne serait pas favorable. Par ailleurs, la couleur du tatouage a tendance à s'atténuer au fil des années et celui-ci peut même bleuir à cause de la migration des pigments noirs dans les couches plus profondes du derme. D'autre part, certains pigments peuvent s'oxyder avec le temps et donc obtenir une teinte plus foncée que celle souhaitée, cette oxydation est particulièrement incommode du fait qu'elle n'est pas réversible par les traitements au laser utilisés pour enlever classiquement les tatouages. Pour finir, les effets indésirables et les complications résultant de la micro-pigmentation sont similaires à ceux d'un tatouage classique : des ecchymoses, la formation de croûtes, la réactivation d'un Herpès ou encore une surinfection bactérienne peuvent être le résultat d'une mauvaise asepsie au site de micro-pigmentation ; le risque de transmission de maladies infectieuses (HIV, Hépatite B...) est toujours présent bien que l'utilisation de produits stérilisés (aiguilles, pigments) réduise ce risque ; une réaction allergique aux pigments peut aussi exister bien que celle-ci ne soit pas prévisible et dépende du terrain du patient (les patients atopiques sont plus à risque). Un effet indésirable est en revanche intrinsèque aux patients atteints de Vitiligo, la micro-pigmentation reste une agression de la peau et qui peut donc conduire à un phénomène de Koebner au niveau des lésions.

### c. Produits de camouflage provisoire disponible en Pharmacie

Le pharmacien peut proposer au patient des produits de la marque COVERMARK® afin de réaliser son camouflage provisoire car depuis 2013, Covermark® est partenaire de l'Association Française du Vitiligo (AFV). A cet effet, les produits de la gamme sont mis à disposition dans le cadre des nombreux ateliers de maquillage correcteur organisés par l'association.

Covermark® était présenté au salon Pharmagora les 29 et 30 mars 2014 ; et était par ailleurs présent lors des rencontres annuelles de l'AFV, le 5 avril 2014. A cette occasion, le Docteur Michel Le Maître, Dermatologue, a tenu une conférence traitant des qualités d'un produit de maquillage correcteur et son rôle dans l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Le fond de teint de camouflage doit être appliqué sur une peau nettoyée, exfoliée et hydratée ; la tenue de celui-ci dépendant de ces conditions. Le pharmacien devra tout d'abord orienter le patient vers une crème d'hydratation avant même de choisir le fond de teint adapté à la couleur de peau du patient. Chez COVERMARK®, on va retrouver « Magic Shield, Base d'hydratation » qui est une crème d'une texture fine, idéale à utiliser comme base hydratante avant l'application de maquillage correcteur. Ses actifs hydratants renforcent la barrière protectrice de la peau.

La spécialité « Classic Foundation, Camouflage Maximal » est une crème compacte et opaque, d'une parfaite adhérence, rendue imperméable par l'adjonction d'huiles végétales. Elle est résistante à l'eau, à la chaleur, à la transpiration et aux bains de mer et a un effet durable d'au moins 24 heures. Covermark® Foundation laisse respirer les pores et est adapté à tous les types de peau. Il résiste au soleil, est parfaitement élastique, ne se fendille pas et ne s'écaille pas. Son imperméabilité totale permet de nager, de prendre une douche et de faire n'importe quelle activité intense. Ce produit est sous forme d'un pot de 15 mL de crème waterproof et hypoallergénique ; et est disponible en une palette de 10 teintes de la plus claire (blanche) à la plus foncée, afin d'avoir la teinte adaptée à chaque région du corps et de pouvoir réaliser des mélanges pour obtenir la teinte se rapprochant au mieux de la couleur de peau du patient. Ce produit répond à toutes les caractéristiques citées précédemment, il convient donc particulièrement aux patients atteints de Vitiligo qui

souhaitent masquer leurs tâches de Vitiligo tout en continuant leurs activités sans se soucier que le camouflage s'estompe. Le patient devra bien sûr avoir recours à quelques retouches au niveau des zones de frottements en particulier le visage et les mains<sup>(12)</sup>.



Camouflage grâce au Covermark® sur le dos des mains

(M. Tanioka, Y. Miyachi  
**Camouflage for Vitiligo**  
*Dermatologic Therapy*,  
Volume 22, Issue 1, 2009,  
p90-93)

FIG. 2. (a) Vitiligo of the dorsal side of the hand in a businessperson. (b) Covermark™ camouflaged the vitiligo.



Camouflage grâce au Covermark® au niveau de la racine des cheveux

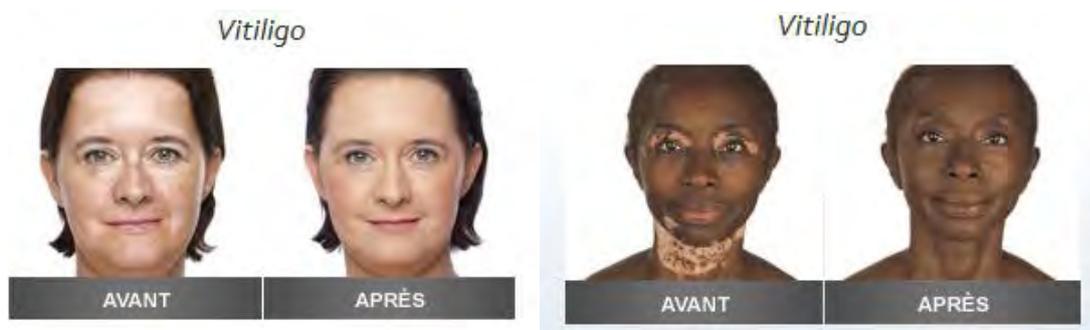
(M. Tanioka, Y. Miyachi  
**Camouflage for Vitiligo**  
*Dermatologic Therapy*, Volume 22,  
Issue 1, 2009, p90-93)

FIG. 1. (a) Vitiligo of the forehead and white hairs in a businessperson. (b) Covermark™ and a hair dye camouflaged the vitiligo.

Le produit « Finishing Powder, finition naturelle et fixation du maquillage » est une poudre libre très fine, transparente, qui viendra compléter le camouflage en fixant et séchant le « Classic Foundation ». Ce produit est hypoallergénique et disponible sous la forme d'une boîte de 25g avec tamis.

Pour finir, ces produits étant très couvrant et résistants à l'eau, il faudra utiliser un produit démaquillant adapté, la marque Covermark® dispose de : « Removing Cream, Crème démaquillante – démaquillage extra-doux » qui élimine les impuretés et les traces de maquillage sans irritation, même pour les peaux les plus sensibles.

Par ailleurs, le laboratoire VICHY® développe depuis 1981 une gamme dédiée à la correction de défauts cutanés des plus bénins tels que des rougeurs localisées aux plus sévères telles que le Vitiligo. Cette gamme se nomme Dermablend® et sa campagne de publicité la plus récente (2014-2015) défend son intérêt chez les personnes atteintes de Vitiligo avec pour slogan « Dermablend, le soin des peaux dépigmentées ». On retrouve dans cette gamme des produits similaires à celle de la marque COVERMARK® avec un fond de teint fluide correcteur dédié aux imperfections légères à modérées, un fond de teint compact dédié aux imperfections sévères (c'est celui-ci qui sera recommandé pour les personnes souffrant de Vitiligo). D'autre part, on retrouve une poudre fixatrice qui en complément des fonds de teint correcteur assurent la finition car elle renforce et prolonge la tenue de ceux-ci et apporte une résistance aux conditions extrêmes telles que transpiration, baignade et frottements. Pour finir, il existe un bâton correcteur qui permet de camoufler une imperfection localisée ou encore qui assure des retouches discrètes tout au long de la journée. Vous trouverez ci-dessous deux exemples de camouflage du Vitiligo grâce aux produits de la gamme Dermablend® :



(Source : <http://www.fr.vichy.ca/conseils/Dermablend/a1666.aspx> )

## 2) Protection solaire

Comme on l'a vu en première partie, les patients atteints de Vitiligo ne possèdent pas ou très peu de mélanocytes au niveau de leurs lésions de Vitiligo ; une protection contre les rayonnements solaires est d'autant plus importante pour ces personnes du fait qu'ils ne possèdent donc pas de photo-protection naturelle (la production de mélanine) au niveau de leurs tâches.

Les patients atteints de Vitiligo devront donc veiller à ce que leurs tâches ne soient pas directement exposées au rayonnement UV ; il ne faut pas interdire au patient l'exposition au soleil car celle-ci présente tout de même des bénéfices tels que la synthèse de Vitamine D ; et par ailleurs, pour les patients dont la réserve mélanocytaire n'est pas totalement épuisée au niveau des tâches de Vitiligo, l'exposition au rayonnement UV pourrait même être bénéfique en favorisant la synthèse de mélanocytes et de mélanine permettant ainsi une éventuelle re-pigmentation des tâches de Vitiligo.

Le pharmacien devra donc recommander au patient<sup>(13)</sup> :

- ✓ De ne s'exposer au soleil que lorsque l'indice UV n'est pas trop élevé (cet indice est annoncé lors des bulletins météorologiques) et aux horaires où le rayonnement UV n'est pas trop fort soit le matin jusqu'à 11h et l'après-midi à partir de 17h.
- ✓ D'appliquer une protection solaire avec un SPF (Sun Protection Factor = Facteur de Protection Solaire) de 50, c'est-à-dire qui stoppe 98% du rayonnement UVB.
- ✓ Renouveler l'application de la protection solaire après chaque baignade et toutes les 2h même si il n'y a pas eu de baignade car la transpiration altère la protection solaire.
- ✓ Conseils d'application : appliquer le produit avant l'exposition de manière uniforme sur toutes les parties découvertes et en appliquant une quantité suffisante de produit.
- ✓ Respecter la date de péremption et/ou la date limite d'utilisation après ouverture ; bien refermer le produit après utilisation.
- ✓ Choisir la formule spécifique selon la zone d'application : crème et émulsion seront réservées pour le visage, la première pour les peaux à tendance sèche

et la seconde pour les peaux normales à tendance grasse ; les laits et les huiles seront réservés pour le corps, les premiers pour les peaux normales et les secondes pour les peaux à tendance sèche. Les zones particulièrement sensibles au rayonnement UV : cicatrices, naevi et taches de Vitiligo devront choisir des produits sous forme de stick qui permettent l'application localisée de la protection solaire.

### 3) Soins corporels

Le Vitiligo est à priori une maladie de peau qui évolue à bas bruit et dont les manifestations dermatologiques n'engendrent pas de douleur. Or des patients ont rapporté<sup>(5)</sup> des sensations de démangeaisons ou de picotements qui sont souvent corrélées à une phase active de développement du Vitiligo. Par ailleurs, ces lésions de Vitiligo lorsqu'elles sont situées au niveau de zones photo-exposées sont sujettes à des coups de soleil malgré un ensoleillement à indice UV faible, les coups de soleil minimes mais répétés au niveau de ces lésions sont à l'origine d'un assèchement de la peau.

Pour cette sensation de démangeaison et cette sécheresse cutanée, le pharmacien pourra proposer au patient atteint de Vitiligo, des produits adaptés à l'hydratation corporelle :

<b>Type de peau</b> <b>Laboratoire</b>	<b>Peau sèche à très sèche</b>	<b>Peau normale</b>	<b>Peau sèche et irritée</b>
<b>A-Derma®</b>	A-DERMA Crème de soin	A-DERMA Crème de soin	EXOMEGA Baume ou Crème émoullients
<b>La Roche Posay®</b>	LIPIKAR Lait	LIPIKAR Lait	LIPIKAR Baume AP
<b>Avène®</b>	TRIXERA+ Baume émoullient	TRIXERA+ Crème émoulliente	XERACALM A.D Baume ou Crème

Ces produits d'hydratation devront être appliqués sur peau nettoyée et sèche, une à deux fois par jour pour les peaux les plus déshydratées ; afin de limiter le phénomène de déshydratation, les patients devront effectuer leur toilette quotidienne avec des produits d'hygiène complémentaires à ceux utilisés pour l'hydratation :

<b>Type de peau Laboratoire</b>	<b>Peau sèche à très sèche</b>	<b>Peau normale</b>	<b>Peau sèche et irritée</b>
<b>A-Derma®</b>	A-DERMA Gel Douche Surgras	A-DERMA Gel Douche Surgras	EXOMEGA Huile nettoyante
<b>La Roche Posay®</b>	LIPIKAR Surgras douche crème	LIPIKAR Surgras douche crème	LIPIKAR Syndet ou Huile Lavante
<b>Avène®</b>	TRIXERA+ Gel nettoyant émollit	TRIXERA+ Gel nettoyant émollit	XERACALM A.D Huile lavante

## Conclusion

Le Vitiligo est une maladie multifactorielle avec des facteurs environnementaux, auto-immuns et génétiques qui à ce jour, ne sont toujours pas encore bien définis. L'implication de certains gènes est indéniable mais il reste toujours à déterminer comment leur expression est impliquée dans la sémiologie du Vitiligo. Par ailleurs, les facteurs auto-immuns bien qu'ils soient démontrés comme responsables de la destruction des mélanocytes avec la production d'auto-anticorps n'ont pas permis d'établir une corrélation directe avec le développement de macules de Vitiligo.

La recherche se poursuit pour connaître les mécanismes de la maladie ; comprendre la nocivité des facteurs identifiés comme responsables de la maladie (environnementaux tels que le stress, auto-immuns...) ; déterminer l'efficacité des traitements existants et développer des alternatives aux traitements préexistants.

Les traitements développés n'assurent pas un traitement curatif du Vitiligo, ils permettent simplement de retarder l'évolution de tâches déjà présentes, de réduire la visibilité de ces tâches en induisant une repigmentation des macules afin d'assurer un aspect esthétique au patient. Ces traitements sont plus ou moins contraignants pour les patients et n'assurent pas une réussite totale, en effet la repigmentation n'est pas toujours complète et ne peut être garantie comme stable. Pour les patients dont les lésions du Vitiligo se montrent récalcitrantes aux traitements, le camouflage des macules de Vitiligo avec des produits cosmétiques représente une alternative intéressante afin de surmonter le regard des autres perçu comme difficile pour ces patients.

Actuellement, des essais cliniques sont réalisés pour le traitement du Vitiligo par des implants d'Afamélanotide SCENESSE® associé à la Narrowband UVB thérapie. L'Afamélanotide est un analogue synthétique de l' $\alpha$ -MSH (hormone stimulant les mélanocytes), or la diminution des taux de cette dernière est impliquée dans le mécanisme de développement des macules de Vitiligo. Les essais cliniques se poursuivent encore afin de confirmer que l'Afamélanotide associé à la Narrowband UVB thérapie permet de promouvoir la différenciation et la prolifération des mélanoblastes, ainsi que la mélanogénèse<sup>(14)</sup>.

Jusqu'à présent les traitements reposent tous sur la stimulation de mélanocytes encore présent au niveau des tâches et lorsque ce n'est pas le cas sur la greffe mélanocytaire. Ces dernières années, la recherche s'intensifie et se structure avec la mise en place d'un Groupe Européen de Recherche sur le Vitiligo ; et on essaie donc de trouver des traitements qui pourraient stimuler les mélanocytes en périphérie des tâches d'hypo-pigmentation afin de résoudre le problème de réserve mélanocytaire épuisée et afin de rendre la repigmentation au niveau des macules plus stable.

## Bibliographie

1. T. Passeron, R. Ballotti, and J.-P. Ortonne  
**Melanogenesis**  
EMC-Dermatologie-Cosmétologie, Volume 2, Issue 4, 2005, p204-216
2. E. Helen Kemp, Sherif Emhemad, David J. Gawkrödger and Anthony P. Weetman  
**Autoimmunity in Vitiligo**  
Autoimmune Disorders - Pathogenetic Aspects, Chapitre 14, 2011, p255-278
3. Richard A. Spritz  
**The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases**  
Pigment Cell Research, Volume 20, Issue 4, 2007, p271–278
4. Manuel Sandoval-Cruz, Mario García-Carrasco, Renán Sánchez-Porras, Claudia Mendoza-Pinto, Mario Jiménez-Hernández, Pamela Munguía-Realpozo and Alejandro Ruiz-Argüelles  
**Immunopathogenesis of vitiligo**  
Autoimmunity Reviews, Volume 10, Issue 12, 2011, p762–765
5. Ali Alikhan, Lesley M. Felsten, Meaghan Daly and Vesna Petronic-Rosic  
**Vitiligo: A comprehensive overview : Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up**  
Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 65, Issue 3, 2011, p492
6. A. Ammour, T. Jouary, A. Taïeb and J. Mazereeuw-Hautier, Société Française de dermatologie pédiatrique  
**Le Vitiligo de l'enfant**  
Annales de dermatologie et vénérologie, Volume 147, 2010, p654-658
7. Lior Sagi and Henri Trau,  
**The Koebner phenomenon**  
Clinics in Dermatology, Volume 29, Issue 2, 2011, p231–236
8. Evelyn Lilly, Phoebe D. Lu, Judy H. Borovicka, David Victorson, Mary J. Kwasny, Dennis P. West and Roopal V. Kundu  
**Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL)**  
Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 69, Issue 1, 2013, pe11–e18
9. Lesley M. Felsten, Ali Alikhan and Vesna Petronic-Rosic  
**Vitiligo: A comprehensive overview : Part II: Treatment options and approach to treatment**  
Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 65, Issue 3, 2011, p493–514

10. Taieb, A. Alomar, M. Bohm, M.L. Dell'Anna, A. De Pase, V. Eleftheriadou, K. Ezzedine, Y. Gauthier, D.J. Gawkrödger, T. Jouary, G. Leone, S. Moretti, L. Nieuweboer-Krobotova, M.J. Olsson, D. Parsad, T. Passeron, A. Tanew, W. van der Veen, N. van Geel, M. Whitton, A. Wolkerstorfer, and M. Picardo the writing group of the Vitiligo European Task Force (VETF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS)  
**Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus**  
British Journal of Dermatology, Volume 168, Issue 1, 2012, p5-19
11. Pearl E. Grimes, Iltefat Hamzavi, Mark Lebwohl, Jean Paul Ortonne and Henry W. Lim  
**The Efficacy of Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for Repigmentation of Vitiligo**  
JAMA Dermatol, Volume 149, 2012, p68-73
12. Miki Tanioka and Yoshiki Miyachi  
**Camouflage for Vitiligo**  
Dermatologic Therapy, Volume 22, Issue 1, 2009, p90-93
13. **AFFSAPS : du bon usage des produits solaires** [ressource électronique]  
Published by Dermato-info.fr, on July 8<sup>th</sup> 2011 [reference du 16 septembre 2015]  
Available on : <http://fr.scribd.com/doc/59606928/AFFSAPS-Du-bon-usage-des-produits-solaires>

## IMPACT SUR LA QUALITE DE VIE

Le Vitiligo peut avoir un impact conséquent sur votre qualité de vie, en particulier si vos tâches apparaissent sur des zones à découvert (visage, cou, mains) et vous pouvez alors souffrir du regard des autres et vous isolez progressivement dans vos vies sociale, familiale et professionnelle. Si vous souffrez ou si une personne de votre entourage souffre du regard d'autrui, sachez que des solutions existent.

Parmi ces solutions :

- ✓ une aide psychothérapeutique peut vous être apportée, tout comme à votre entourage (en particulier lorsque le Vitiligo se développe chez un enfant)
- ✓ des produits cosmétiques de camouflage permettent de masquer les lésions et de ne plus avoir à subir le regard des autres
- ✓ consulter le site de l'Association Française du Vitiligo (AFV) : <https://www.afvitiligo.com/>
- ✓ rencontrer et partager ses ressentis avec d'autres personnes atteintes de Vitiligo, pour cela vous pouvez prendre contact avec l'Association Française du Vitiligo

## CONSEILS PRATIQUES

### Protection solaire

Du fait de la disparition quasi-totale des mélanocytes au niveau des tâches de Vitiligo, vous devrez impérativement vous protéger du soleil. Pour cela, vous devrez appliquer une **protection solaire d'indice SPF élevé** (50 voire même 50+), et ce dès le retour des beaux jours au printemps. L'application de la protection solaire se fait **en couche épaisse** et l'application doit être **renouvelée toutes les 2h**. Pensez à bien renouveler l'application **après chaque baignade**.

### Prévenir l'apparition de nouvelles tâches

Si le dermatologue vous a diagnostiqué un Vitiligo pour lequel le phénomène de Koebner était impliqué, vous pouvez alors prévenir l'apparition de nouvelles tâches en **évitant ou supprimant certains gestes micro-traumatiques de votre quotidien** tels que les frictions répétées dues à des vêtements trop serrés (bretelles du soutien gorge chez les femmes, cols de chemise et cravate trop ajustées chez les hommes), le port de certains bijoux (montre, bague)...

### Maquillage/Camouflage

L'apprentissage du camouflage est primordial si vous souhaitez masquer vos lésions et ainsi ne pas avoir à subir le regard d'autrui.

Chaque gamme cosmétique propose des tutoriels afin d'enseigner les techniques d'application des fonds de teint ou poudres correcteurs, on retrouve ainsi la gamme Dermablend VICHY® ou COVERMARK®. L'AFV propose aussi des ateliers de maquillage correcteur à ses adhérents.

# Le Vitiligo

Qu'est-ce que c'est ?

Comment vivre avec ?



Chantelle Brown-Young alias Winnie Harlow, mannequin canadienne de 20 ans, égérie de la marque espagnole Desigual® et atteinte de Vitiligo depuis l'âge de 4 ans.

## Références

Association Française du Vitiligo :

<https://www.afvitiligo.com/>

The Vitiligo Society : <http://www.vitiligosociety.org.uk/>

Vitiligo support international :

<http://www.vitiligosupport.org/vitiligo/>

## QU'EST-CE QUE LE VITILIGO ?

Le Vitiligo est une maladie de la peau qui se manifeste par des **tâches planes d'hypo-pigmentation**, c'est-à-dire des parcelles de peau d'une couleur plus claire que la couleur de peau sur les parties non atteintes. Cette dépigmentation résulte de la perte progressive de cellules de la peau appelées mélanocytes qui sont responsables de la couleur de la peau de chaque individu mais aussi qui permettent de protéger la peau contre les rayonnements UV.

Les **causes de la perte progressive** des mélanocytes sont encore **inconnues** bien que des notions d'hérédité et de mécanisme auto immunitaire dirigé contre les mélanocytes soient reconnues. En revanche, chez certains patients atteints de Vitiligo un facteur de risque a été déterminé, c'est le **phénomène de Koebner** qui se définit comme l'apparition de lésions cutanées sur des zones de peau ayant subi un traumatisme. En dehors de cette perte de couleur de la peau, la texture de la peau reste inchangée.

Le Vitiligo est une maladie de peau **non contagieuse, non infectieuse** et **non douloureuse**. Elle peut se manifester pendant l'enfance, tout comme plus tardivement dans la vie d'adulte.

## DIAGNOSTIC

Si vous observez sur vous-même ou sur votre enfant des tâches de couleur plus claire que votre peau, vous devez consulter un dermatologue. En effet celui-ci pourra alors faire un diagnostic différentiel entre vitiligo et d'autres maladies de peau provoquant l'hypo-pigmentation telles que le Pityriasis versicolor qui est dû à un champignon.

Le dermatologue déterminera par ailleurs votre type de Vitiligo :

- ✓ **localisé/focal** : lésions de petite taille et en faible nombre, phénomène de Koebner souvent impliqué
- ✓ **segmentaire** : lésions de taille plus conséquente, et de distribution unilatérale
- ✓ **non segmentaire/universalis** : lésion de taille très conséquente et qui peut se généraliser à la totalité du corps



## TRAITEMENT

A ce jour, le choix du traitement dépend du stade évolutif (I à III) de vos tâches. Au cours des stades I et II, lorsque la lésion vient juste de se développer la repigmentation de celle-ci est possible car quelques mélanocytes sont encore présents ; mais dès lors que le stade III est atteint les mélanocytes ont totalement disparus et la repigmentation s'avèrera impossible. Le dermatologue évalue le stade des lésions et choisit alors le type de traitement le plus adapté.

Les traitements reposent sur la stimulation des mélanocytes encore présents au niveau des lésions, ces traitements sont :

- ✓ la corticothérapie (locale ou par voie orale)
- ✓ la photothérapie
- ✓ le laser
- ✓ la greffe mélanocytaire

Malheureusement dans la plupart des cas, **ces traitements n'assurent pas une repigmentation totale des lésions.**

**AUTEUR :** MONDÉLICE MADLY

**TITRE :** LE VITILIGO : PHYSIOPATHOLOGIE, PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ET CONSEILS À L'OFFICINE

**DIRECTEUR DE THESE :** DOUIN Victorine

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** TOULOUSE, LE 08 OCTOBRE 2010

---

**RESUME en français**

Le Vitiligo est une maladie de peau assez fréquente puisqu'elle touche 0.5 à 1% de la population mondiale. Il résulte de la disparition progressive des mélanocytes ce qui engendre une perte de la pigmentation de la peau avec l'apparition de taches de peau plus claires que la peau non atteinte par la maladie.

A ce jour, les facteurs impliqués dans la disparition des mélanocytes sont identifiés : facteurs génétiques, facteurs auto-immuns et environnementaux. Cependant le mécanisme impliqué dans cette disparition reste encore mal défini et fait toujours l'objet de recherche.

Les différents traitements reposent sur la stimulation des mélanocytes encore présents dans l'épiderme au niveau des taches afin d'obtenir la re-pigmentation.

L'utilisation de dermo-cosmétiques permet de maquiller ou camoufler les taches de peau pour les patients qui souffrent de l'aspect peu esthétique de celles-ci.

La rédaction de la thèse a abouti à la création d'une brochure explicative du Vitiligo à destination des patients, celle-ci est disponible en annexe.

---

**Titre et résumé en Anglais :**

Vitiligo : pathophysiology, therapeutic management and advice from the community pharmacist

Vitiligo is quite a common skin condition which affects 0.5 to 1% of the world population. The selective loss of melanocytes leads to a pigmentary disorder manifesting as white macules and patches.

So far, the cause of Vitiligo is still unknown. However, several theories have been proposed with the autoimmune hypothesis being the best supported and this one would be associated with an underlying genetic predisposition.

Several treatments are available but there is no cure. The aim of every treatment is to induce repigmentation and in order to do so the treatments are stimulating the remaining melanocytes. Skin camouflage using specific dermocosmetics can be proposed to patients along the treatments to provide a psychological help in order to alleviate the social impact of Vitiligo patches.

The writing of this thesis led to the creation of a leaflet about the Vitiligo which is available in the appendix.

---

**DISCIPLINE administrative :** Dermatologie

---

**MOTS-CLES :**

Vitiligo, dermatose, photothérapie, greffe mélanocytaire, conseils à l'officine, dermo-cosmétiques.

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UFR Sciences Pharmaceutiques  
Service de Physiologie,  
35, Chemin des Maraichers FRANCE  
31062 TOULOUSE CEDEX 9