

17èmes journées Nationales de la Société Française de Photodermatologie
12 – 13 Mars 2015, Angers

Quoi de neuf dans le vitiligo



Khaled Ezzedine
Service de Dermatologie et de Dermatologie pédiatrique
Hôpital St-André et Hôpital Pédiatrique Pellegrin

Centre National de Référence des maladies rares de la peau, Bordeaux

- 0.5 à 2% de la population générale
- La cause la fréquente d'hypopigmentation
- 70 à 80% avant l'âge de 30 ans
- 20 à 30% des patients avec antécédent familial au premier ou second degré
- Maladie multifactorielle, polygénique

Quoi de neuf en clinique

Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity



K. Ezzedine^{1,*}, A. Mahé², N. van Geel³,
N. Cardot-Leccia⁴, Y. Gauthier¹, V.
Descamps⁵, A. Al Issa⁶, F. Ly⁷, O.
Chosidow⁸, A. Taieb^{1,†} and T. Passeron^{9,10,†,*}

DOI: 10.1111/bjd.13423

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Issue



British Journal of
Dermatology

Accepted Article (Accepted,
unedited articles published
online and citable. The final
edited and typeset version of
record will appear in future.)

- Entité clinique rare jamais décrite
- Uniquement chez les phototypes V et VI?
- Le terme « minor » ne se rapporte pas à la surface atteinte mais plutôt au défaut partiel de la pigmentation
- Etude rétrospective multicentrique

- **Définition des cas**

Hypopigmentation acquise symétrique évoluant depuis plus d'un an après élimination des autres causes d'hypopigmentation acquise en particulier mycosis fungoides, lèpre et hypomélanose progressive maculaire

Histologie quand possible

Résultats

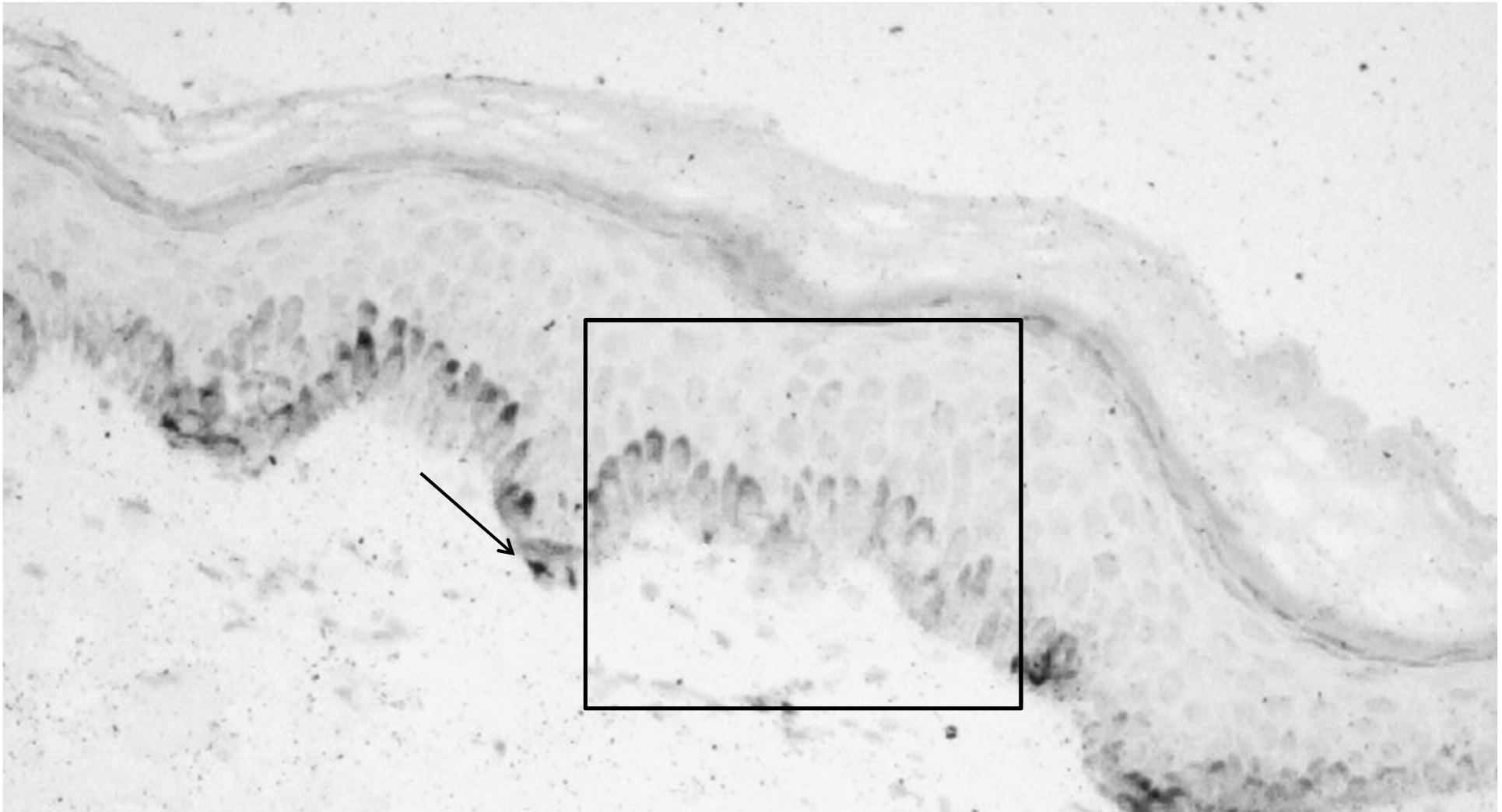
- 24 patients, tous phototypes V and VI
- 14 hommes et 10 femmes
- Age moyen à la consultation 35 ans [8-66]
- Durée moyenne de la maladie 12.3 ans [1-42]
- 4 avec une histoire familiale de vitiligo
- 4 avec KP
- 5 avaient également des lésions dépigmentées
- Réponse thérapeutique faible avec seulement 3 patients ayant obtenu une réponse aux traitements conventionnels

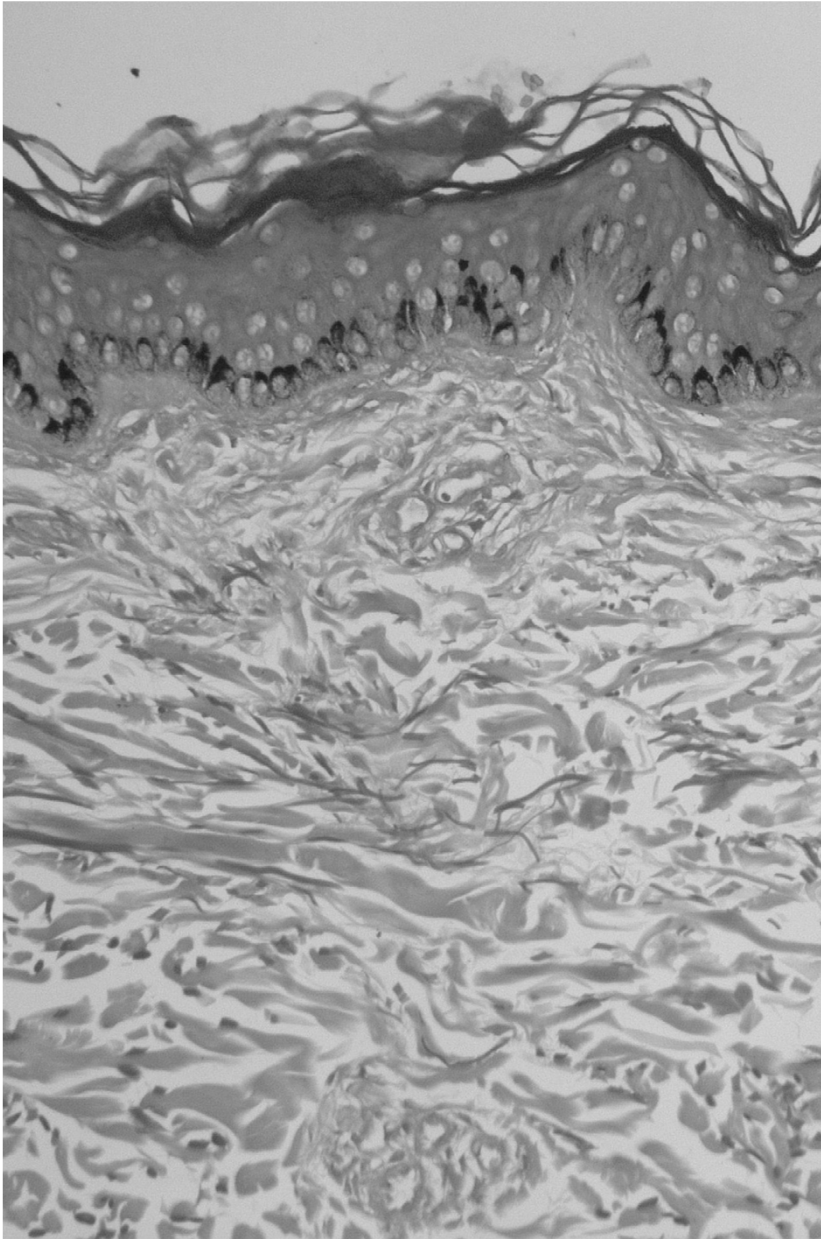
Résultats

Sites anatomiques touchés

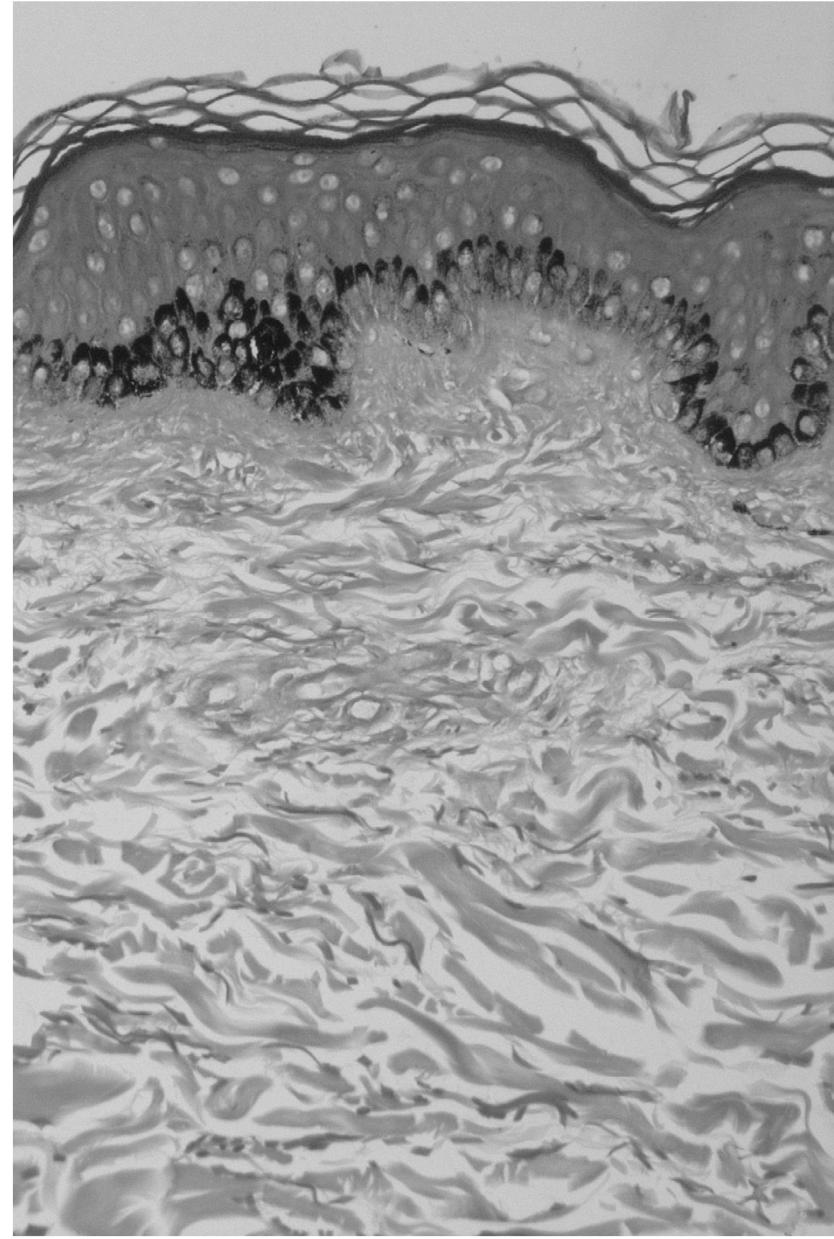
- Tête et cou, 20
- Scalp, 14
- Tronc, 20
- Membres, 13
- Pieds et mains, 2

Résultats





Peau lésée



Peau normale

Conclusion

- Touche exclusivement les peaux foncées ?
- Hypopigmentation des zones séborrhéiques de la face + atteintes du tronc et du scalp typiques
- Rares lésions complètement dépigmentées
- Baisse du nombre de mélanocytes au niveau des zones lésionelles
- Très peu de signes d'inflammation
- Pas ou peu de réponse aux thérapeutiques conventionnelles

Quoi de neuf en thérapeutique

Traitements conventionnels

- Dans tous les cas: limiter les frottements
- Vitiligos localisés (moins de 20% de la surface corporelle):
 - Dermocorticoides
 - Tacrolimus
 - Lampes et laser excimer
- Vitiligos étendus (de 20 à 50% de la surface corporelle)

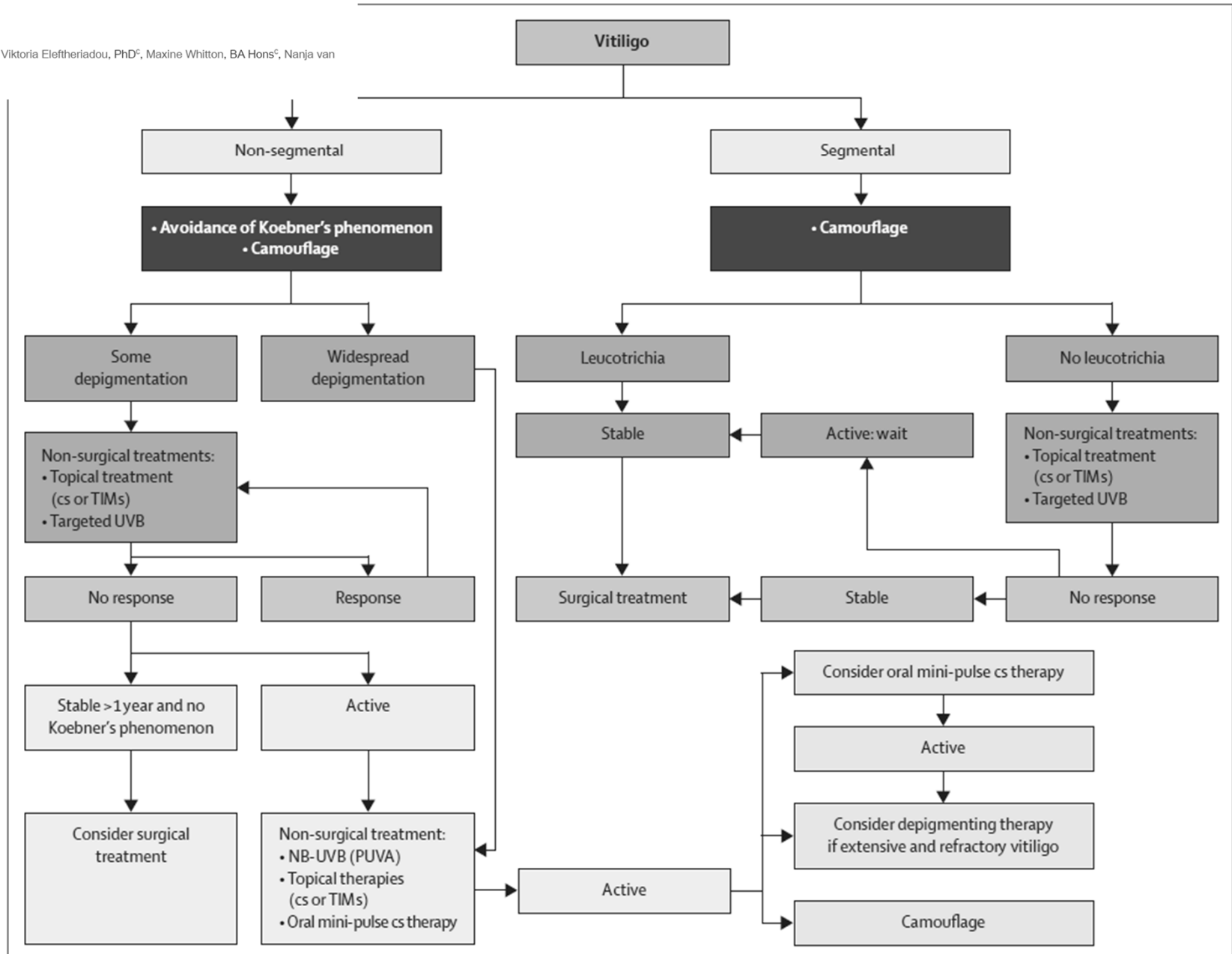


Seminar

Vitiligo

Dr Khaled Ezzedine, PhD^{a, b}, Viktoria Eleftheriadou, PhD^c, Maxine Whitton, BA Hons^c, Nanja van Geel, PhD^d

Show more



Interventions for vitiligo

Maxine E Whitton¹, Mariona Pinart², Jonathan Batchelor³, Jo Leonardi-Bee⁴, Urbà González⁵, Zainab Jiyad⁶, Viktoria Eleftheriadou³, Khaled Ezzedine⁷

- 96 études évaluées
- Seules 5 études remplissant les conditions d'une « bonne étude »
- Importance des traitements combinés
- NB-UVB > PUVA
- Tacrolimus pour le visage: efficacité égale aux corticoïdes classe 1 **mais** effets secondaires moindres

Traitement d'entretien

Journal of Investigative Dermatology 2015

ORIGINAL ARTICLE

Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo–Controlled Study

Marine Cavalié¹, Khaled Ezzedine², Eric Fontas³, Henri Montaudié¹, Emeline Castela¹, Philippe Bahadoran^{1,4},
Alain Taïeb², Jean-Philippe Lacour¹ and Thierry Passeron^{1,5}

Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study

BJD

Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment

Allergy 2008:

Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: A randomized comparison of 3-times-weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle

J AM ACAD DERMATOL
JUNE 2008

Three Times Weekly Tacrolimus Ointment Reduces Relapse in Stabilized Atopic Dermatitis: A New Paradigm for Use

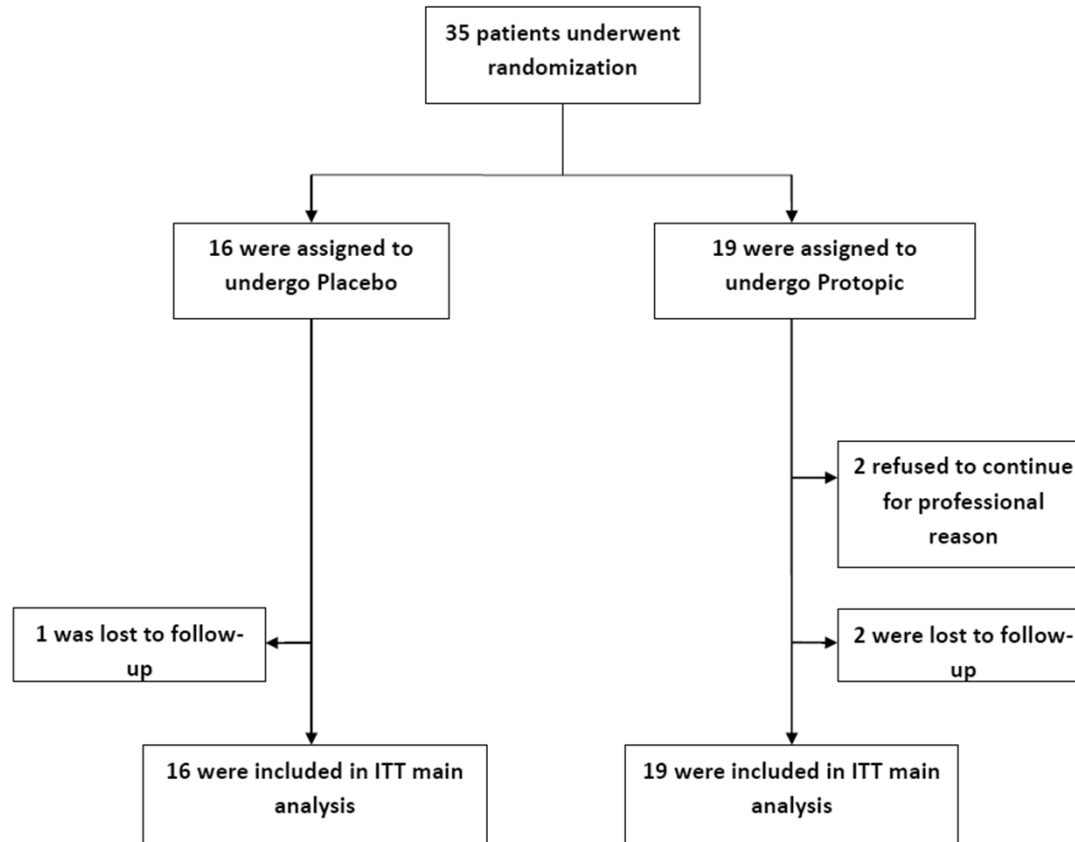
PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

- Proactive treatment with tacrolimus ointment 2 or 3 times a week has shown its efficacy for decreasing the rate and intensity of atopic dermatitis flares
-

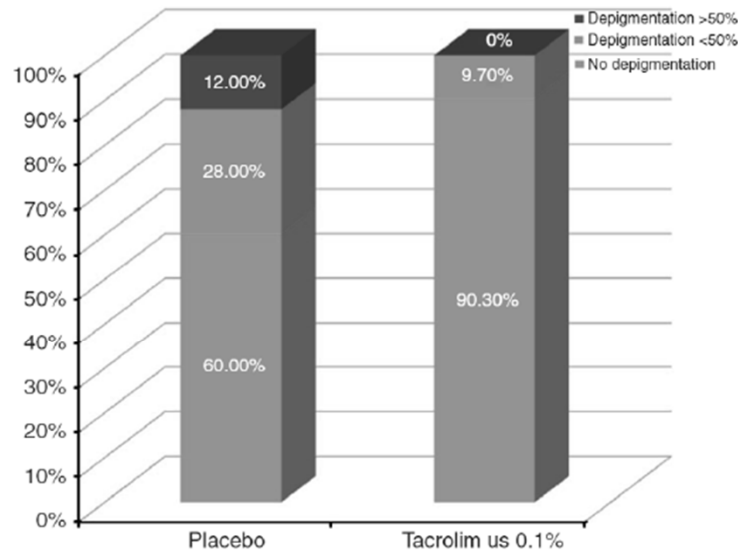
Traitement d'entretien

- Evaluer l'intérêt de l'application 2 fois par semaine de tacrolimus 0.1% pommade *versus* placebo dans le maintien de la pigmentation de lésions de vitiligo repigmentées à plus de 75% après traitement

Traitement d'entretien



Traitement d'entretien

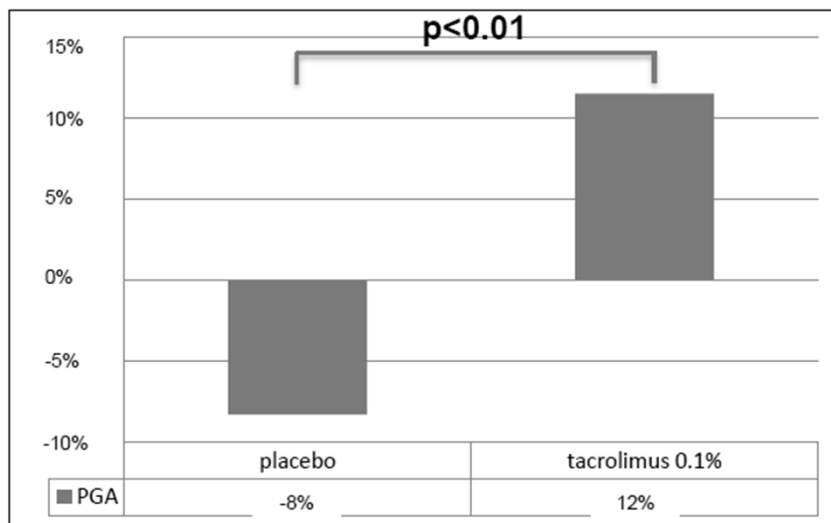


40% of lesions showed some depigmentation in placebo group

9.7% did in tacrolimus group

($p=0.0075$)

There was no statistical difference in terms of vitiligo activity and season of inclusion between the groups



Side effects:

Four patients (3 in tacrolimus group and 1 in placebo group) with mild and transient erythema, stinging and burning sensations

Traitement d'entretien

- Cependant, seuls 40% des patients ayant repigmentés vont dépigmenter dans les 6 mois qui suivent la repigmentation
- Traitement d'entretien à réserver aux patients qui ont déjà eu un épisode de dépigmentation après une repigmentation totale
- Durée du traitement dans l'étude = 6 mois mais durée optimale reste à déterminer

ONLINE FIRST

The Efficacy of Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for Repigmentation of Vitiligo

*Pearl E. Grimes, MD; Iltefat Hamzavi, MD; Mark Lebwohl, MD;
Jean Paul Ortonne, MD; Henry W. Lim, MD*

Etude pilote (2012)
Grimes et al. JAMA
Dermatology 2013

ONLINE FIRST

The Efficacy of Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for Repigmentation of Vitiligo

*Pearl E. Grimes, MD; Iltefat Hamzavi, MD; Mark Lebwohl, MD;
Jean Paul Ortonne, MD; Henry W. Lim, MD*

- 4 patients NSV
- NB–UVB (3 fois/semaine), 1 mois
- M2 à M5, implant 16mg afamelanotide
- Repigmentation plus rapide (début 2 jours à 4 semaines après implant initial)

Original Investigation

Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo

A Randomized Multicenter Trial

Henry W. Lim, MD; Pearl E. Grimes, MD; Oma Agbai, MD; Iltefat Hamzavi, MD; Marsha Henderson, MD;
Madelaine Haddican, MD; Rita V. Linkner, MD; Mark Lebwohl, MD

Original Investigation

Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo A Randomized Multicenter Trial

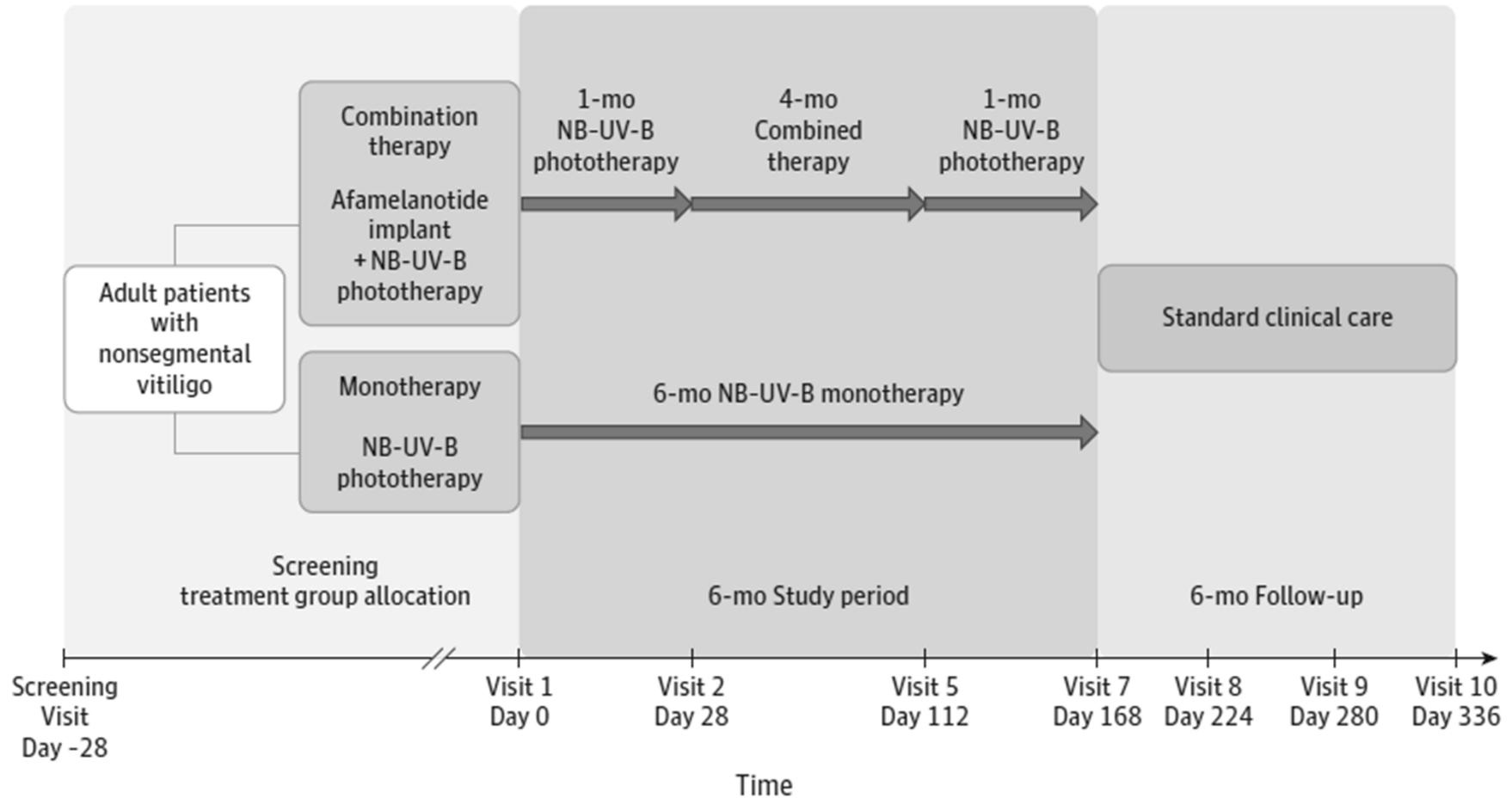
JAMA
Dermatology
2014

Henry W. Lim, MD; Pearl E. Grimes, MD; Oma Agbai, MD; Iltefat Hamzavi, MD; Marsha Henderson, MD;
Madelaine Haddican, MD; Rita V. Linkner, MD; Mark Lebwohl, MD

- NB- UVB monothérapie vs combinaison NB–UV-B et afamelanotide
- Etude multicentrique
- Critère d'évaluation principal, delta du changement des scores VASI et VETF entre J0 et J168

Schéma de l'étude

Etude randomisée (pas d'aveugle, pas de placebo)



Résultats

Description de la population

Table 1. Demographic Characteristics of Study Population

Characteristic	Study Group ^a	
	Combination Therapy (n = 28)	NB-UV-B Monotherapy (n = 27)
Sex, No. male:female	11:17	10:17
Age, mean (SD) [range], y	46.5 (16.3) [18-79]	46.1 (12.5) [23-67]
Fitzpatrick SPT		
III	9 (32)	11 (41)
IV	5 (18)	4 (15)
V	8 (29)	6 (22)
VI	6 (21)	6 (22)
Race		
White	7 (25)	11 (41)
African	9 (32)	10 (37)
Hispanic	6 (21)	2 (7)
Asian	2 (7)	1 (4)
Native American/Alaska native	1 (4)	0
Other	3 (11)	3 (11)

Résultats

Description de la population

Table 1. Demographic Characteristics of Study Population

Characteristic	Study Group ^a	
	Combination Therapy (n = 28)	NB-UV-B Monotherapy (n = 27)
Disease activity in last 3 mo		
Slowly progressive	24 (86)	22 (81)
Nonprogressive	4 (14)	5 (19)
Previous episodes of repigmentation		
None	18 (64)	18 (67)
Spontaneous	3 (11)	3 (11)
After treatment	7 (25)	5 (19)
After sun exposure	0	1 (4)
Depigmentation on scars		
Yes	10 (36)	6 (22)
No	18 (64)	21 (78)

Résultats

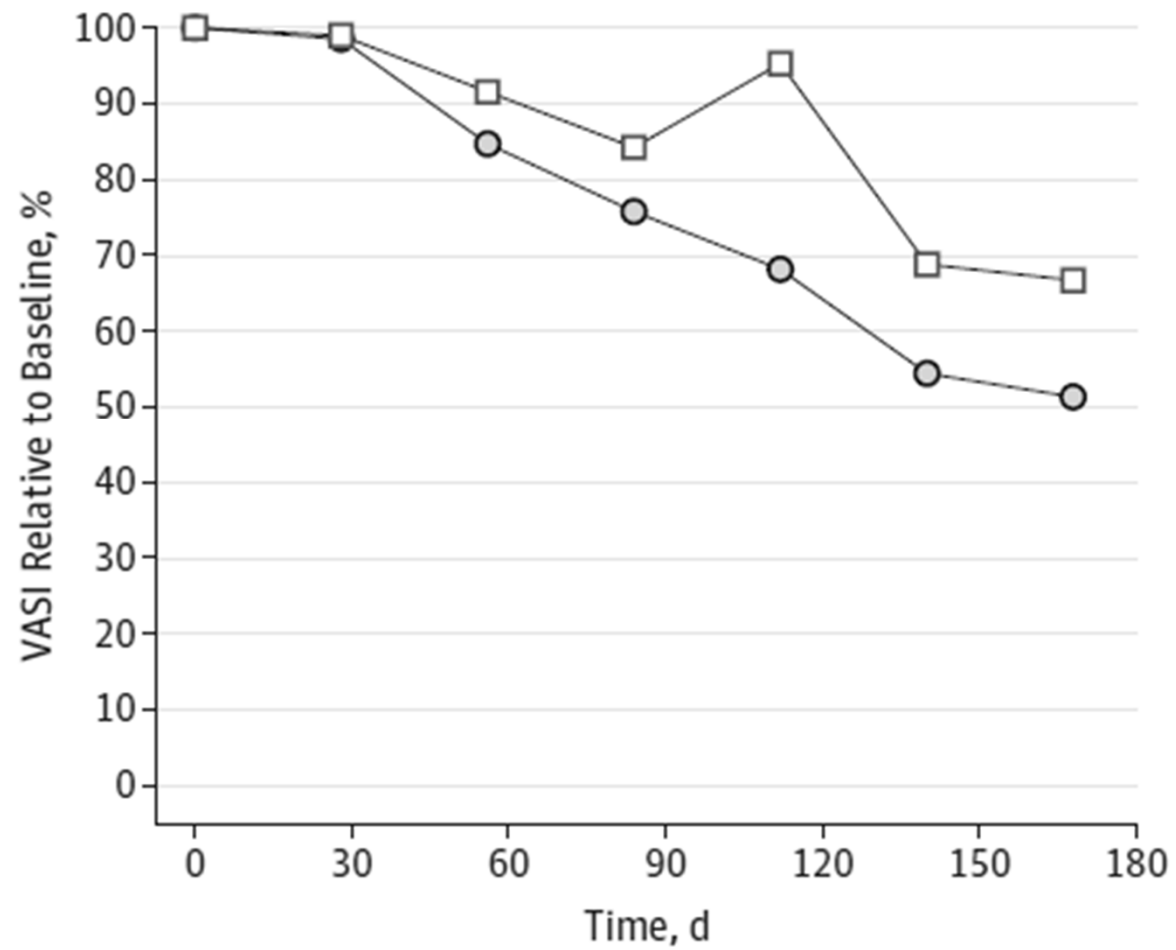
Effets secondaires

Table 2. Adverse Events in Safety Population^a

Event	Study Group, No. (%)	
	Combination Therapy (n = 28)	NB-UV-B Monotherapy (n = 27)
Serious adverse events	1 (4)	0
Any adverse events ^b	23 (82)	25 (93)
Gastrointestinal tract disorders: nausea	5 (18)	0
General disorders and administration site conditions: fatigue	3 (11)	0
Infections and infestations		
Folliculitis	2 (7)	0
Nasopharyngitis	2 (7)	1 (4)
Abnormalities on routine investigations		
Hematuria	0	2 (7)
Proteinuria	0	2 (7)
Metabolism and nutrition disorders	0	3 (11)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Erythema	19 (68)	22 (82)
Pruritus	2 (7)	2 (7)
Hyperpigmentation	2 (7)	0
Skin burning sensation	1 (4)	2 (7)
Vascular disorders: hypertension	2 (7)	0

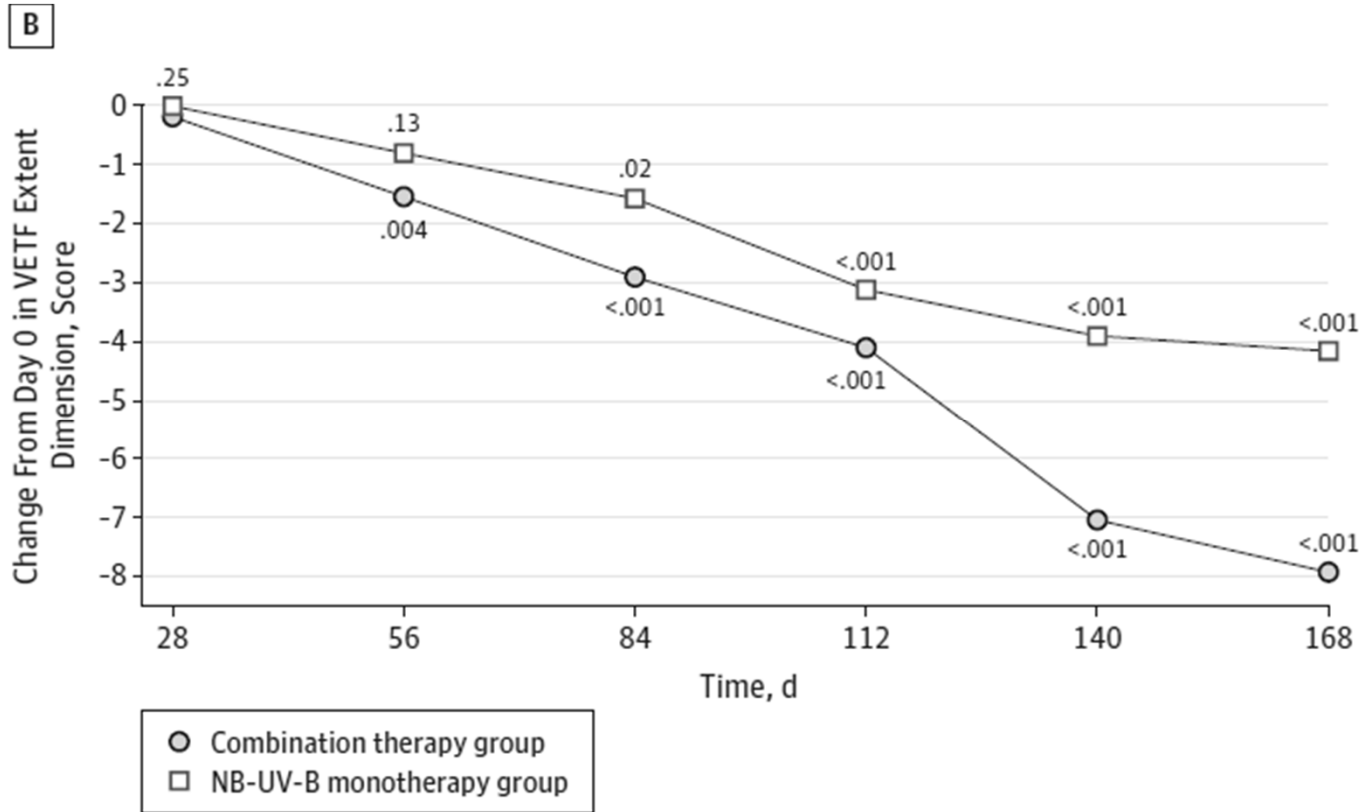
Réduction du score VASI

A



- Comparaison entre les 2 groupes montrent une supériorité de la réponse VASI dans le groupe traitement combiné supérieure ($P < .05$), à partir de J56 et plus marquée à J168 (analyse en intention de traiter)
- Idem quand on analyse les patients ayant reçu un traitement complet ($n = 17$ dans le groupe combinaison et $n = 24$ dans le groupe NB–UV-B monothérapie)
- Comparaison entre les 2 groupes montrent une réponse supérieure dans le groupe combinaison (représentée par une réduction relative du VASI) de 48.64% (95% CI, 39.49%-57.80%) à J168 vs 33.26% (95% CI, 24.18%-42.33%) dans le groupe NB-UVB seul

Réduction du score VETF



- Analyse en intention de traiter: supériorité de la réponse dans le groupe combinaison à J140 et J168 ($P \leq .04$).

Conclusion

- Afamelanotide probablement à réserver aux patients de phototype IV à VI
- Doute sur la méthodologie de l'étude
- VASI et VETF scores très différents
- Hyperpigmentation majeure, effet secondaire à ne pas négliger car très gênant pour les patients
- Quelle est l'attente des patients?

Quoi de neuf en recherche

Futures voies de recherche dans le vitiligo

- Développement de biologiques ciblant les cytokines impliquées dans l'auto-inflammation/auto-immunité comme dans le psoriasis
- Challenge: comment combiner contrôle de la maladie et repigmentation?
- Mécanismes distincts nécessitant une approche en paliers doubles

Futures voies de recherche dans le vitiligo

- Possible role de l'immunité innée, role de la *heat shock protein 70 (hsp70)* (Mosenson JA. Sc Tranl Med 2013)
- Augmentation quantitative des T regs dans le développement et l'extension du vitiligo (Chatterjee S, J Invest Dermatol 2014)

VITILIGO

Mutant HSP70 Reverses Autoimmune Depigmentation in Vitiligo

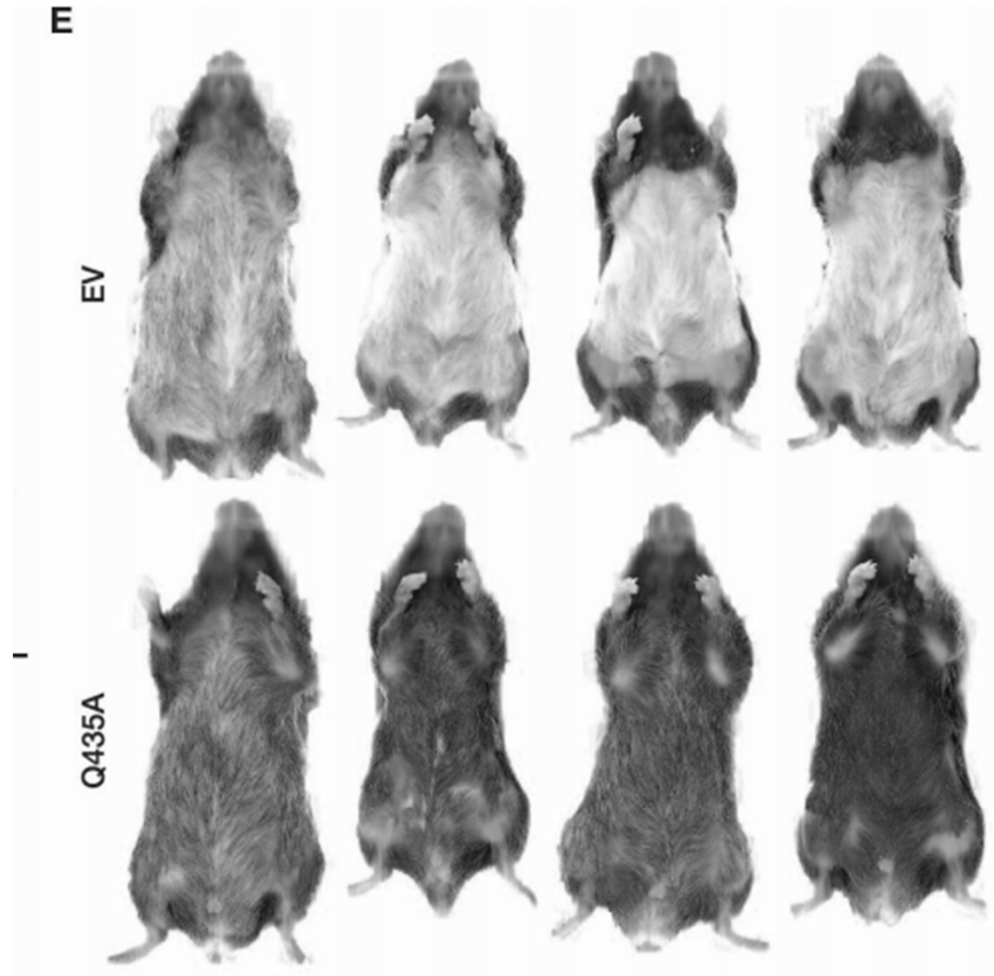
Jeffrey A. Mosenson,^{1*} Andrew Zloza,^{2,3*} John D. Nieland,⁴ Elizabeth Garrett-Mayer,⁵ Jonathan M. Eby,¹ Erica J. Huelsmann,² Previn Kumar,⁶ Cecele J. Denman,¹ Andrew T. Lacey,² Frederick J. Kohlhapp,⁷ Ahmad Alamiri,² Tasha Hughes,⁸ Steven D. Bines,⁸ Howard L. Kaufman,⁸ Andreas Overbeck,⁹ Shikhar Mehrotra,¹⁰ Claudia Hernandez,¹¹ Michael I. Nishimura,³ Jose A. Guevara-Patino,^{3†} I. Caroline Le Poole^{1†}

- Souris avec un vitiligo en progression rapide vaccinées 5 fois à intervalle de 6 jours avec :

1) EV = Vecteur

2) HSP70iQ435A

Photos prises toutes les semaines pendant 4 semaines



- Traitements ou vaccins ciblant spécifiquement l'HSP70 pourraient être efficaces dans la prévention de la dépigmentation et l'arrêt de la progression du vitiligo.

Futures voies de recherche dans le vitiligo

- CXCL9 et CXCL10 sont s dans la peau lésionelle du vitiligo (Rashighi M, Sci Transl Med, 2014)
- Recrutement du CXCR3 dans l'initiation des lésions du vitiligo (Bertolotti et al, Pigment Cell Mel Res, 2014)
- Rôle majeur de l'axe IFN- γ dans la pathogenèse du vitiligo ouvrant la voie à de futures pistes thérapeutiques



Simvastatin Prevents and Reverses Depigmentation in a Mouse Model of Vitiligo

Priti Agarwal, Mehdi Rashighi, Kingsley I Essien, Jillian M Richmond, Louise Randall, Hamidreza Pazoki-Toroudi, Christopher A Hunter, John E Harris

Rationnel

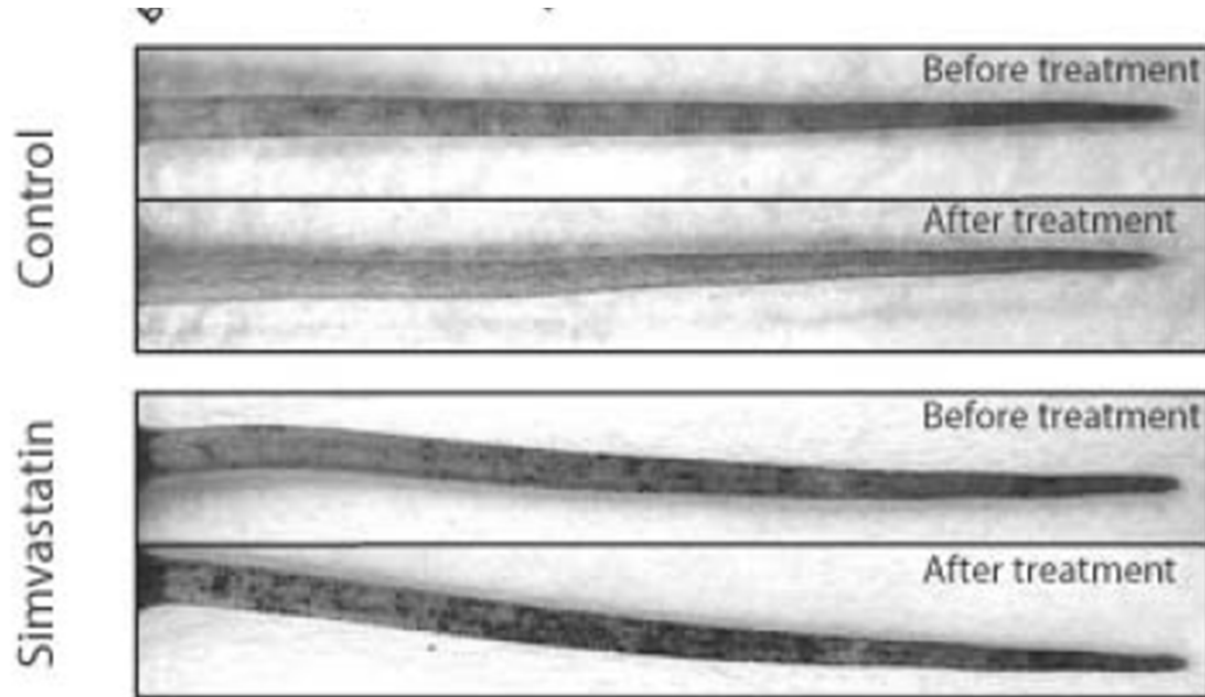
- Voie de l'IFN- γ pourrait être une cible thérapeutique dans le vitiligo
- L'activation de STAT1 est requise pour la voie de signalisation de l'interféron
- Le simvastatin, un anti-cholestérol, inhibe l'activation de la voie STAT1 *in vitro*.
- Hypothèse : simvastatin dans le traitement du vitiligo?

Méthodes

- Modèle de souris vitiligo chez qui on a induit une dépigmentation de la queue (>50%) traités par simvastatin (0.8mg) ou véhicule, 3 fois par semaine à partir de 12 semaines suivant l'induction du vitiligo
- Traitement de 4 à 6 semaines, photographies de chaque queue de souris avant et après traitement.
- Augmentation significative du pourcentage de repigmentation chez les souris traitées par simvastatin versus véhicule

Résultats

a



Conclusion/Discussion

- Le simvastatin prévient la dépigmentation et entraîne une repigmentation chez la souris
- Le simvastatin réduit l'infiltrat de CD8+ T cells au niveau de la peau dépigmentée
- Traitement de mélanocytes issus de patients vitiligo par le simvastatin réduit la production de l'IFN- γ , effet direct du simvastatin sur les cellules T
- Le simvastatin comme alternative thérapeutique dans le traitement vitiligo.

Futures voies de recherche dans le vitiligo

ORIGINAL ARTICLE

Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo

Roselyne Y. Wagner^{1,2,3,4,10}, Flavie Luciani^{1,2,3,4,10}, Muriel Cario-André^{5,6}, Alain Rubod^{1,2,3,4}, Valérie Petit^{1,2,3,4}, Laila Benzekri⁷, Khaled Ezzedine^{5,6}, Sébastien Lepreux⁸, Eirikur Steingrímsson⁹, A Taieb^{5,6}, Yvon Gauthier⁵, Lionel Larue^{1,2,3,4,11} and Véronique Delmas^{1,2,3,4,11}

Rationnel

- Gauthier, détachement chronique des mélanocytes dans le vitiligo responsables du phénomène de Koebner
- Dans les kératinocytes de la peau du vitiligo, expression de deux molécules impliquées dans l'adhésion cellulaire : **DDR1** (discoidin domain receptor tyrosine kinase 1) et **E-cadherin (Ecad)**, semblent anormalement faibles
- **Ecad** protéine d'adhésion majeure avec rôle important dans les interactions mélanocyte/kératinocyte

Résultats

- Altération de la distribution de Ecad et β caténine à la surface membranaire des mélanocytes (comparaison entre peau de 10 sujets sains et peau de 29 sujets atteints de vitiligo)
- Altération de la distribution mélanocytaire au niveau de l'épiderme non lésé chez les patients ayant un vitiligo avec une localisation suprabasale. Réduction de la viabilité de ces mélanocytes supra-basaux.

Résultats

- Souris mutées avec Ecad-déficiente,
Pas d'impact majeur sur la couleur du poil
Mais perte de la Ecad dans les mélanocytes affecte leur capacité de résistance au stress mécanique (blanchiment de la queue de la souris soumise à un brossage régulier)
- Epidermes reconstruits soumis à 1 stress oxydatif touchant la Ecad membranaire: induction d'une migration transépidermique des mélanocytes

Conclusion

- Altération de l'adhésion intercellulaire médiée par Ecad dans l'épiderme des VNS mais aussi des VS
- Mécanisme commun d'initiation
- Lien entre 1 défaut structurel de l'épiderme et une séquence inflammatoire ultérieure (modèle de la DA avec la filagrine)
- Réponse local autoimmune-autoinflammatoire en lien avec un défaut de la barrière cutanée
- Probable lien entre le degré de déficit en Ecad et importance du vitiligo
- Importance d'élaborer au sein de la stratégie thérapeutique, une approche visant à renforcer l'adhésion mélnocytaire à la membrane basale

Ce qu'il faut retenir

- Maladie complexe toujours considérée comme orpheline pour le développement de drogues mais ...
- Il existe un arsenal thérapeutique souvent efficace dans le vitiligo mais demandant de la constance de la part des patients et des dermatologues
- Ne pas hésiter à combiner les traitements
- Grâce à une meilleure compréhension des différents phénotypes de la maladie et de la physiopathologie sous-tendant ces phénotypes, approche thérapeutique prometteuse mais nécessitant la prise en charge d'axes différents



Merci pour votre attention