

Prise en charge du vitiligo en France : état des lieux et perspectives thérapeutiques



V. Hébert
Service de Dermatologie
CHU de ROUEN

RÉSUMÉ : Le vitiligo est une dermatose chronique auto-immune caractérisée par la destruction sélective des mélanocytes. Cette pathologie touche environ 0,5 à 2% de la population mondiale, sans préférence de sexe, et peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Au-delà de l'incidence esthétique pour les patients, le vitiligo représente un enjeu de santé publique en raison de son impact psychosocial majeur et de sa prise en charge thérapeutique complexe [1]. La compréhension récente des mécanismes physiopathologiques du vitiligo, notamment l'implication de la voie JAK-STAT, a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses. En France, la prise en charge du vitiligo connaît une révolution avec l'arrivée de traitements ciblés, particulièrement les inhibiteurs de JAK, qui viennent compléter l'arsenal thérapeutique traditionnel. Cette mise au point propose un état des lieux de la prise en charge actuelle du vitiligo en France, en analysant les mécanismes physiopathologiques récemment élucidés, les traitements disponibles et les perspectives thérapeutiques qui pourraient transformer la prise en charge de cette pathologie complexe.

POINTS FORTS

- Le ruxolitinib est le traitement de référence du vitiligo non segmentaire localisé, l'atteinte du visage étant la localisation la plus pertinente.
- La photothérapie UVB est le traitement de référence du vitiligo non segmentaire diffus.
- L'association d'un traitement local et d'une photothérapie reste le traitement le plus efficace à ce jour.
- La corticothérapie orale mini-pulse est indiquée dans les formes étendues actives.



©GENERAL_STOCKIN@shutterstock

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



Physiopathologie du vitiligo et implication de la voie JAK-STAT

1. Mécanismes auto-immuns et destruction mélanocytaire

Le vitiligo résulte d'une destruction auto-immune des mélanocytes par des lymphocytes T cytotoxiques CD8+ spécifiques dirigés contre les antigènes mélanocytaires [2]. Cette destruction implique plusieurs mécanismes interconnectés incluant le stress oxydatif, l'inflammation et la réponse auto-immune adaptative. Les facteurs déclenchants environnementaux et génétiques initient une cascade inflammatoire complexe qui aboutit à la perte fonctionnelle des mélanocytes dans les zones atteintes. La susceptibilité génétique au vitiligo implique de nombreux gènes liés au système immunitaire, notamment ceux codant pour les molécules HLA, les cytokines et leurs récepteurs.

2. Rôle central de la voie JAK-STAT

La voie JAK-STAT joue un rôle central dans la physiopathologie du vitiligo. Cette voie de signalisation intracellulaire régule la transcription génique en réponse aux cytokines et facteurs de croissance. Dans le vitiligo, l'hyperactivation de cette voie amplifie la réponse inflammatoire et maintient la destruction mélanocytaire [3].

Cytokine clé du processus, l'interféron gamma (IFN- γ), est produit massivement par les lymphocytes T CD8+ activés infiltrant les lésions de vitiligo. L'IFN- γ se lie à son récepteur à la surface des kératinocytes et active les kinases JAK1 et JAK2, qui phosphorylent ensuite les facteurs de transcription STAT1. Cette activation conduit à la transcription de gènes codant pour les chimiokines CXCL9 et CXCL10, véritables signaux de recrutement pour les lymphocytes T effecteurs.

Les chimiokines CXCL9 et CXCL10 créent un gradient chimiotactique qui attire et maintient les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques au niveau des lésions de vitiligo. Ces cellules effectrices reconnaissent les antigènes mélanocytaires présentés par les molécules HLA de classe I et déclenchent l'apoptose des mélanocytes par libération de perforine et granzyme. Ce processus

auto-entretenu explique la chronicité et la progression de la maladie.

3. Implications thérapeutiques de la voie JAK-STAT

La compréhension du rôle central de la voie JAK-STAT dans le vitiligo a révolutionné l'approche thérapeutique de cette pathologie. L'inhibition pharmacologique de cette voie permet d'interrompre la cascade inflammatoire pathologique et de favoriser la repigmentation. Les inhibiteurs de JAK bloquent spécifiquement la phosphorylation des kinases JAK1, JAK2, JAK3 ou TYK2, empêchant ainsi l'activation des facteurs STAT et la transcription des gènes pro-inflammatoires.

Cette approche thérapeutique ciblée présente l'avantage d'agir directement sur les mécanismes physiopathologiques du vitiligo, contrairement aux traitements traditionnels qui avaient une action plus globale et moins spécifique. Les résultats cliniques obtenus avec les inhibiteurs de JAK confirment la validité de cette cible thérapeutique et ouvrent de nouvelles perspectives pour le traitement du vitiligo.

Traitements actuellement utilisés en France

1. Ruxolitinib topique

Le ruxolitinib topique représente une avancée majeure dans la prise en charge du vitiligo en France. Ce topique est le premier inhibiteur de JAK approuvé spécifiquement pour le traitement du vitiligo. Ce traitement est disponible en France depuis 2024, marquant une nouvelle ère dans la prise en charge de cette pathologie.

Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif de JAK1 et JAK2 qui bloque la signalisation de l'IFN- γ et réduit la production de CXCL9 et CXCL10. Les études cliniques de phase III ont démontré une efficacité significative avec une amélioration de plus de 50 % de la repigmentation faciale chez environ 30 % des patients après 24 semaines de traitement [4, 5]. L'efficacité continue de s'améliorer avec la prolongation du traitement. Certains patients atteignent 90 % de repigmentation après un an.

Le profil de sécurité du ruxolitinib topique est favorable, avec des effets secondaires principalement locaux incluant des réactions au site d'application, des démangeaisons et un érythème transitoire. L'absorption systémique est limitée, réduisant le risque d'effets secondaires systémiques. Le traitement est approuvé pour les patients de 12 ans et plus, avec application 2 fois par jour sur les zones affectées représentant au maximum 10 % de la surface corporelle.

2. Tacrolimus topique

Le tacrolimus topique demeure un traitement de référence dans la prise en charge du vitiligo, particulièrement pour les lésions localisées sur le visage et le cou. Cet immunosuppresseur topique agit en inhibant la calcineurine, bloquant ainsi l'activation des lymphocytes T et la production de cytokines pro-inflammatoires. Son efficacité est notable sur les zones à peau fine où les corticoïdes topiques présentent un risque d'atrophie cutanée.

Les études cliniques ont montré une efficacité comparable, voire supérieure, aux corticoïdes de classe III pour les lésions faciales, avec un meilleur profil de sécurité à long terme [6-8]. Le tacrolimus présente l'avantage de ne pas induire d'atrophie cutanée, permettant une utilisation prolongée. Une sensation de brûlure initiale constitue son principal inconvénient.

L'utilisation du tacrolimus topique est donc, comme le ruxolitinib topique, recommandée pour les lésions faciales et cervicales, en association ou en alternative aux corticoïdes topiques. Sa prescription nécessite une surveillance régulière et une information du patient sur les précautions d'usage, notamment la photoprotection stricte durant le traitement.

3. Photothérapie UVB à spectre étroit

La photothérapie UVB à spectre étroit (nb-UVB) constitue le traitement de référence pour le vitiligo étendu ou généralisé. Cette modalité thérapeutique stimule la prolifération et la migration des mélanocytes depuis les follicules pileux vers l'épiderme, favorisant ainsi la repigmentation. Les séances bihebdomadaires

permettent d'obtenir une repigmentation satisfaisante chez 45-60 % des patients après 3 à 6 mois de traitement [9].

L'efficacité de la photothérapie UVB varie selon la localisation des lésions, avec une meilleure réponse observée au niveau du visage et du tronc comparativement aux extrémités. La tolérance est généralement bonne, avec comme principaux effets secondaires un érythème transitoire et un risque théorique de photovieillessement et de cancérogenèse cutanée en cas d'exposition prolongée.

Elle peut être associée aux traitements topiques ou généraux pour optimiser les résultats thérapeutiques. Cette approche combinée présente un intérêt particulier pour les patients présentant un vitiligo étendu résistant aux traitements topiques seuls. L'accès à cette thérapie reste limité par la nécessité de disposer de centres spécialisés et le besoin de répéter les séances.

4. Corticoïdes topiques

Les corticoïdes topiques restent largement prescrits dans la prise en charge du vitiligo, malgré leurs limites en termes d'efficacité et de tolérance. Ils agissent principalement par leur effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur local, réduisant l'infiltrat lymphocytaire des lésions. Leur efficacité est modeste et transitoire, avec un taux de repigmentation rarement supérieur à 45 % après plusieurs mois de traitement.

L'utilisation des corticoïdes topiques est limitée à long terme du fait des risques d'atrophie cutanée et impose des fenêtres thérapeutiques régulières. Leur prescription doit être adaptée à la localisation des lésions, privilégiant les corticoïdes de faible puissance pour les zones à peau fine.

5. Corticothérapie orale mini-pulse

La corticothérapie orale mini-pulse représente une option thérapeutique spécifique pour les formes rapidement extensives et actives de vitiligo. Cette approche thérapeutique vise à interrompre la progression de la maladie par une immunosuppression intermittente, permettant de limiter les effets secon-

naires systémiques des corticoïdes tout en maintenant une efficacité clinique.

Cette modalité thérapeutique est particulièrement indiquée chez les patients présentant une maladie évolutive documentée par l'apparition de nouvelles lésions, l'extension des lésions existantes sur une période de 3 à 6 mois, ou encore des signes spécifiques comme une dépigmentation en confettis en périphérie des plages dépigmentées.

Le schéma le plus couramment utilisé consiste en l'administration de dexaméthasone 2,5 mg par jour pendant 2 jours consécutifs par semaine, généralement après le petit déjeuner. D'autres protocoles utilisent des doses plus élevées avec dexaméthasone 5 mg. La durée de traitement varie généralement entre 3 et 6 mois.

L'efficacité de la corticothérapie mini-pulse a été démontrée dans plusieurs études, avec un taux d'arrêt de la progression de la maladie atteignant 87 % des patients traités [10, 11]. L'association aux traitements topiques ou à la photothérapie UVB peut améliorer les résultats thérapeutiques. Le risque d'insuffisance corticotrope est très réduit par le caractère intermittent du traitement.

Traitements d'avenir et perspectives thérapeutiques

L'avantage des traitements cités ci-dessous, tous systémiques, réside dans leur voie d'administration orale qui permet de traiter l'ensemble des lésions simultanément, contrairement aux traitements topiques limités à 10 % de la surface corporelle. Cette approche, si elle est efficace, pourrait ainsi révolutionner la prise en charge du vitiligo étendu ou généralisé.

1. Ritlécitinib

Le ritlécitinib représente une avancée prometteuse dans le traitement oral du vitiligo. Cet inhibiteur sélectif de JAK3 et TEC cible spécifiquement les voies de signalisation impliquées dans la pathogenèse du vitiligo. Les résultats des essais cliniques de phase IIb ont démontré une

efficacité significative avec un profil de sécurité acceptable.

L'étude pivot de phase IIb a inclus 300 patients atteints de vitiligo non-segmentaire actif, randomisés pour recevoir différentes doses de ritlécitinib (10, 30, 50 mg) ou placebo pendant 24 semaines, période suivie d'une extension de 48 semaines [12]. Les résultats ont montré une amélioration significative du score F-VASI (*Facial Vitiligo Area Scoring Index*) avec une réponse dose-dépendante. À la semaine 24, 30 % des patients traités par ritlécitinib 50 mg ont atteint une amélioration d'au moins 50 % du F-VASI contre 8 % dans le groupe placebo. Les essais cliniques de phase III sont en cours pour confirmer ces résultats prometteurs.

2. Upadacitinib

L'upadacitinib, inhibiteur sélectif de JAK1, permet une inhibition spécifique de la signalisation de l'IFN- γ tout en préservant partiellement les autres voies JAK-STAT importantes pour l'homéostasie cellulaire. Cette sélectivité pourrait offrir un meilleur profil de sécurité comparativement aux inhibiteurs de JAK moins spécifiques.

Les études de phase II ont évalué différentes doses d'upadacitinib (15 mg et 30 mg une fois par jour) chez des patients atteints de vitiligo non-segmentaire étendu [13]. Les résultats préliminaires montrent une efficacité prometteuse avec une amélioration significative de la repigmentation, particulièrement au niveau facial. L'analyse des données de sécurité révèle un profil d'effets secondaires cohérent avec celui d'autres indications auto-immunes. En effet, l'upadacitinib présente l'avantage d'être déjà commercialisé pour d'autres indications (polyarthrite rhumatoïde, dermatite atopique), ce qui pourrait accélérer son développement et son approbation dans le vitiligo.

3. Baricitinib

Inhibiteur de JAK1 et JAK2, le baricitinib représente une autre option thérapeutique prometteuse pour le vitiligo. Le mécanisme d'action du baricitinib implique l'inhibition de la signalisation JAK-STAT mais également la stimulation

de l'activité de la tyrosinase, enzyme clé de la mélanogenèse. Une étude randomisée récente en double aveugle a évalué l'efficacité de l'association baricitinib (inhibiteur JAK1/JAK2) et photothérapie UVB chez 49 adultes atteints de vitiligo étendu et actif. Les participants ont reçu soit du baricitinib 4 mg/jour soit un placebo pendant 36 semaines, avec ajout de la photothérapie UVB à partir de la douzième semaine [14]. Les résultats montrent une réduction significative du score VASI de 44,8 % dans le groupe baricitinib *versus* -9,2 % dans le groupe placebo à 36 semaines ($p = 0,02$). La tolérance était bonne avec un profil de sécurité similaire entre les 2 groupes.

Perspectives d'avenir et recherche translationnelle

La recherche dans le domaine du vitiligo connaît une dynamique exceptionnelle avec de nombreuses molécules en développement clinique. Au-delà des inhibiteurs de JAK, d'autres cibles thérapeutiques sont explorées, notamment les inhibiteurs de PDE4 (phosphodiesterase 4), les modulateurs de la voie Wnt et les thérapies géniques. De plus, les stratégies combinées associant traitements topiques, systémiques et photothérapie montrent des résultats synergiques prometteurs [15]. Ces approches diversifiées offrent l'espoir de traitements personnalisés adaptés aux différents phénotypes de vitiligo.

Conclusion

La prise en charge du vitiligo en France connaît actuellement une transformation majeure grâce aux avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques, particulièrement le rôle

central de la voie JAK-STAT. L'arrivée de ruxolitinib topique marque une nouvelle ère thérapeutique, offrant aux patients une alternative efficace aux traitements conventionnels avec un profil de sécurité favorable.

L'arsenal thérapeutique actuel, combinant ruxolitinib topique, tacrolimus, photothérapie UVB et corticoïdes topiques ou oraux, permet une approche personnalisée selon l'étendue, la localisation et l'activité de la maladie. Dans un avenir proche, les inhibiteurs de JAK oraux promettent de révolutionner encore davantage la prise en charge, particulièrement pour les formes étendues de vitiligo.

Bibliographie

1. ZHANG Y, CAI Y, SHI M *et al.* The prevalence of vitiligo: a meta-analysis. *PLOS ONE*, 2016;11:e0163806.
2. RICHMOND JM, FRISOLI ML, HARRIS JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol*, 2013;25:676-682.
3. SPEECKAERT R, LAMBERT J, GRINE L *et al.* The many faces of interleukin-17 in inflammatory skin diseases. *Br J Dermatol*, 2016;175:892-901.
4. ROSMARIN D, PASSERON T, PANDYA AG *et al.* Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med*, 2022;387:1445-1455.
5. SENESCHAL J, WOLKERSTORFER A, DESAI SR *et al.* Efficacy and safety of ruxolitinib cream in vitiligo by patient characteristic subgroups: descriptive pooled analysis from two phase 3 studies. *Dermatol Ther*, 2025;15:1227-1238.
6. LEPE V, MONCADA B, CASTANEDO-CAZARES JP *et al.* A double-blind randomized trial of 0.1 % tacrolimus vs 0.05 % clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol*, 2003;139:581-585.
7. SISTI A, SISTI G, ORANGES CM. Effectiveness and safety of topical tacrolimus monotherapy for repigmentation in vitiligo: a comprehensive literature review. *An Bras Dermatol*, 2016;91:187-195.
8. SALEH R, AHMED AAE, M ABD-ELMAGID W. Efficacy of topical tacrolimus 0.03 % monotherapy in the treatment of non-segmental vitiligo: a randomized, controlled trial. *J Cosmet Dermatol*, 2021;20:3943-3952.
9. BAE JM, JUNG HM, HONG BY *et al.* Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:666-674.
10. PASRICHA JS, KHATTAN BK. Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol*, 1993;32:753-757.
11. RADAKOVIC-FIJAN S, FÜRNSINN-FRIEDL AM, HÖNIGSMANN H *et al.* Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2001;44:814-817.
12. EZZEDINE K, PEEVA E, YAMAGUCHI Y *et al.* Efficacy and safety of oral ritlicitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2023;88:395-403.
13. PASSERON T, EZZEDINE K, HAMZAVI I *et al.* Once-daily upadacitinib *versus* placebo in adults with extensive non-segmental vitiligo: a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *E Clinical Medicine*, 2024;73:102655.
14. SENESCHAL J, GUYON M, MERHI R *et al.* Combination of baricitinib and phototherapy in adults with active vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2025;161:375-382.
15. GUYON M, MERHI R, ANDREU N *et al.* Association corticothérapie générale mini-pulse et méthotrexate pour la prise en charge du vitiligo. *Ann Dermatol Vénérologie – FMC*, 2022;2:A310-311.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.