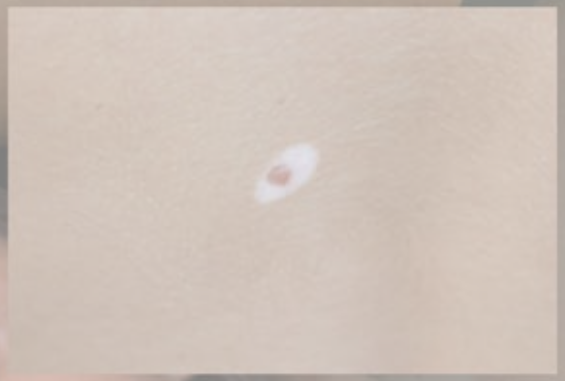
Quoi de neuf en thérapeutique ? Qu'attendre des anti-JAK



Prof. Khaled Ezzedine

Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Paris, France

Conflits d'intérêts

- Consultant pour Abbvie, Incyte, Pfizer, Almirall, Pierre Fabre, Lilly, BMS, MSD

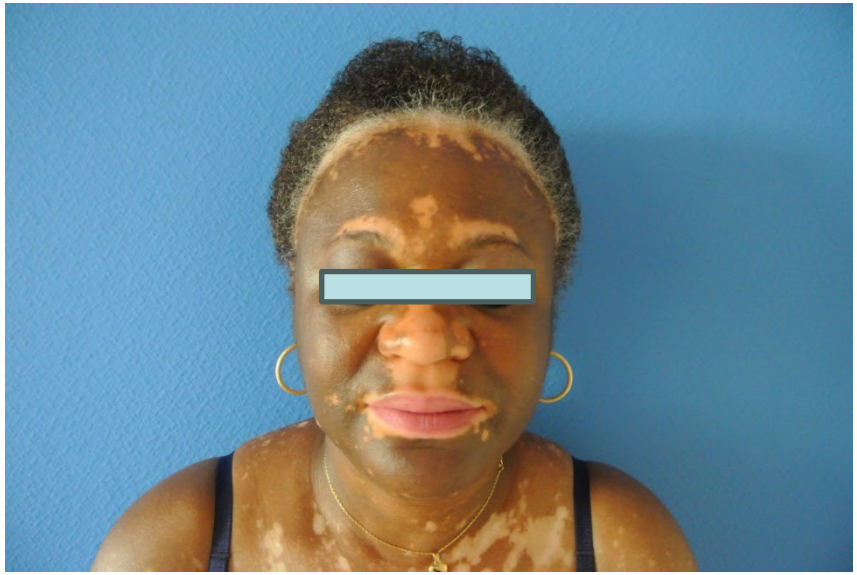
Feuille de route

- Contexte
- Bilan pour les patients atteints de vitiligo et algorithme de traitement
- Signes d'activité de la maladie
- Voies thérapeutiques émergentes
  - Inhibiteurs de JAK oraux
  - Inhibiteurs de JAK topiques
  - Autres cibles thérapeutiques

- Conclusion/Messages à retenir

Vitiligo[1,2]

- Affecte ~1% de la population mondiale
- Il s'agit d'une maladie auto-immune/autoinflammatoire.
- Statut de "non-maladie".
- Stigmatisation élevée et gravité perçue
- Maladie orpheline? est-ce toujours le cas ?



Images fournies par le professeur Ezzedine avec l'autorisation du patient.

1. Ezzedine K, *et al. Pigment Cell Mel Res.* 2012;25:E1-13 ; **2.** Ezzedine K, *et al. Lancet.* 2015;386:74-84.

Classification 2011[1]

	Sous-types
"Terme générique" Vitiligo/NSV	1) Acrofacial 2) Muqueux (plus d'un site muqueux) 3) Généralisé 4) Universel 5) Mixte (associé à SV) 6) Variantes rares (y compris V mineur, V ponctué, vitiligo folliculaire)
Vitiligo **segmentaire**	Uni, bi ou plurisegmentaire
Indéterminé/non classé Vitiligo	Focal Muqueux (un site isolé)

NSV, vitiligo non segmentaire ; SV, vitiligo segmentaire.

1. Ezzedine K, *et al. Pigment Cell Mel Res.* 2012;25:E1-13.

Études pangénomiques (GWAS)[1]

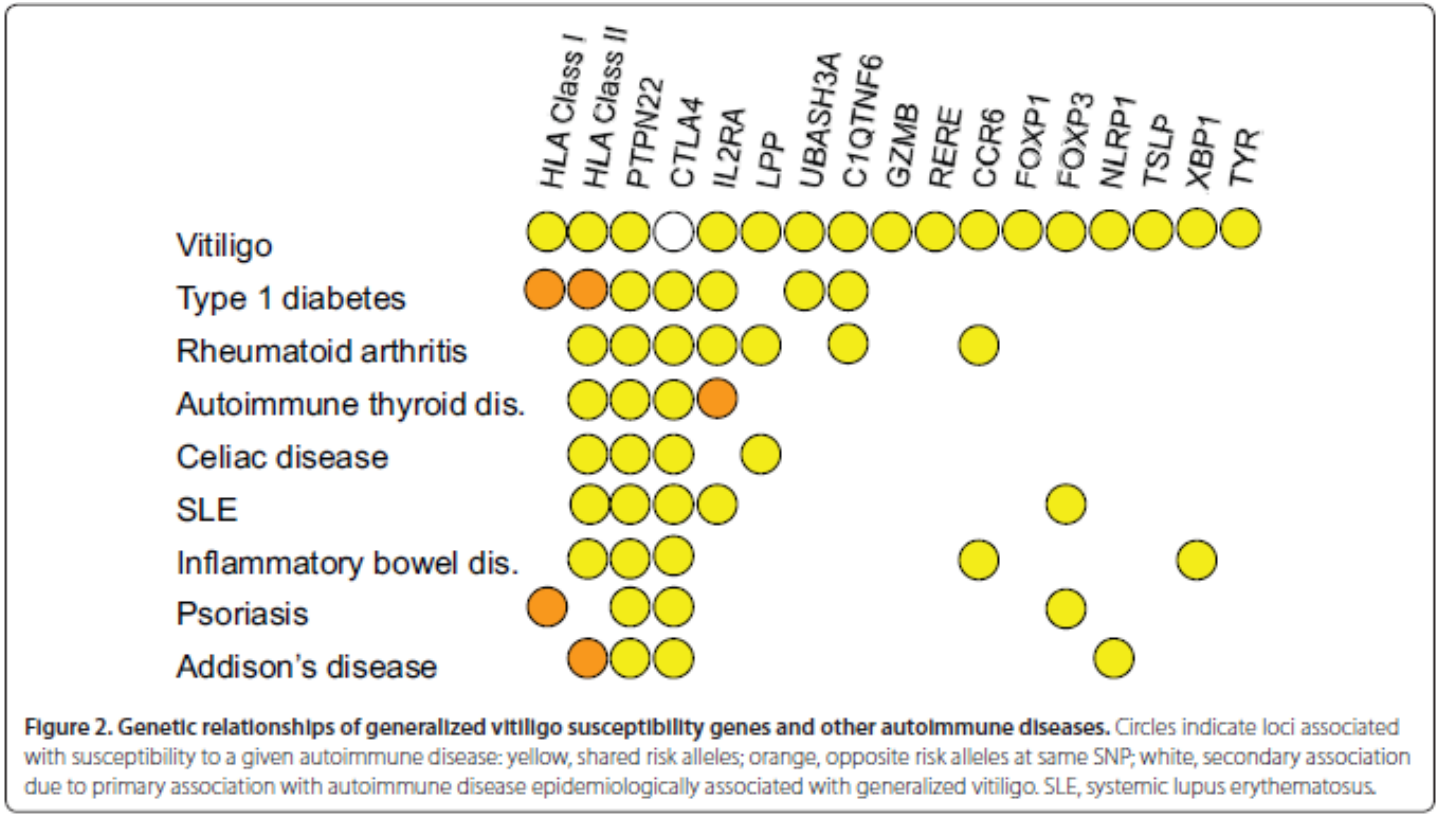


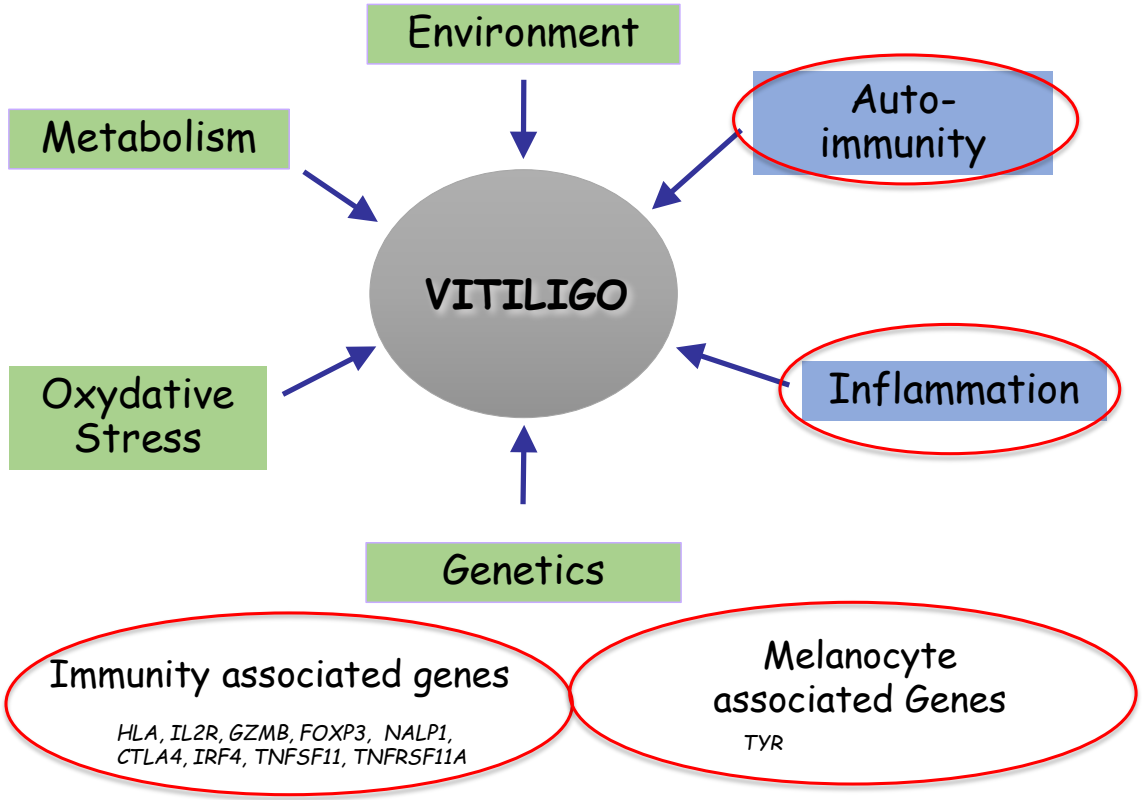
Figure 2. Genetic relationships of generalized vitiligo susceptibility genes and other autoimmune diseases. Circles indicate loci associated with susceptibility to a given autoimmune disease: yellow, shared risk alleles; orange, opposite risk alleles at same SNP; white, secondary association due to primary association with autoimmune disease epidemiologically associated with generalized vitiligo. SLE, systemic lupus erythematosus.

Du point de vue de la susceptibilité génétique, le polymorphisme *TYR* Arg402Gln représente une relation inverse entre le NSV et le mélanome malin.

NSV, vitiligo non segmentaire ; SLE, lupus érythémateux disséminé.

1. Spritz RA. *Genomic Med.* 2010;2:78.

Le vitiligo est une maladie plurifactorielle[1-5]



Taieb & Picardo New Engl J of Medi 2009
Ezzedine et al. Lancet 2015
Jin Y et al. N. Engl J. Med 2010; Nat Genet 2010, 2012, 2016
Birlea et al. J. Invest. Dermatol 2011

1. Taieb A & Picardo M. *New Engl J Med.* 2009;360:160-169 ; **2.** Ezzedine K, *et al. Lancet.* 2015;386:74-84 ; **3.** Jin Y, *et al. New Eng J Med.* 2010;362:1686-1697 ; **4.** Jin Y, *et al. Nature Genetics.* 2016;48:1418-1424 ; **5.** Birlea *et al. J Invest Dermatol.* 2011;131:371-381.

Traitements combinés du vitiligo[1]

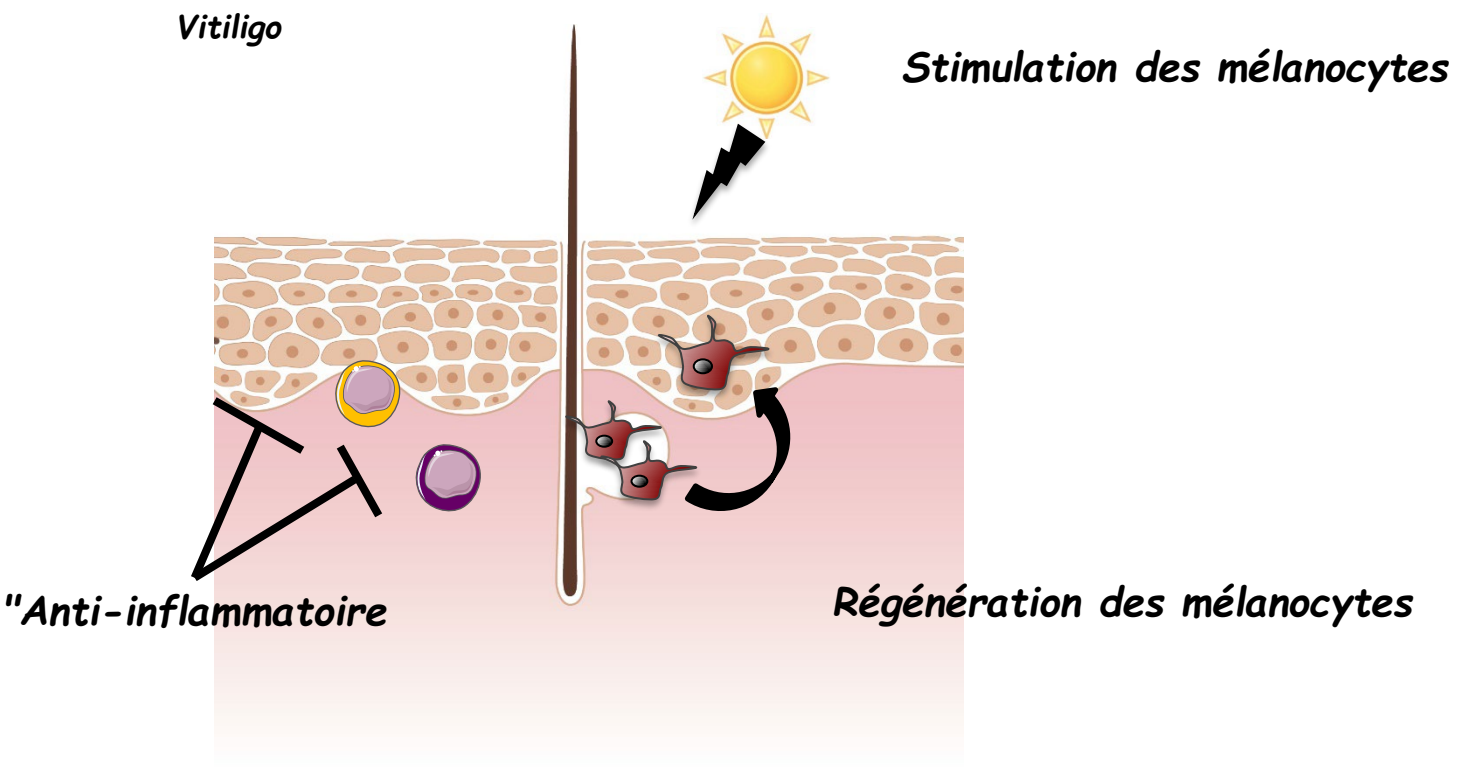
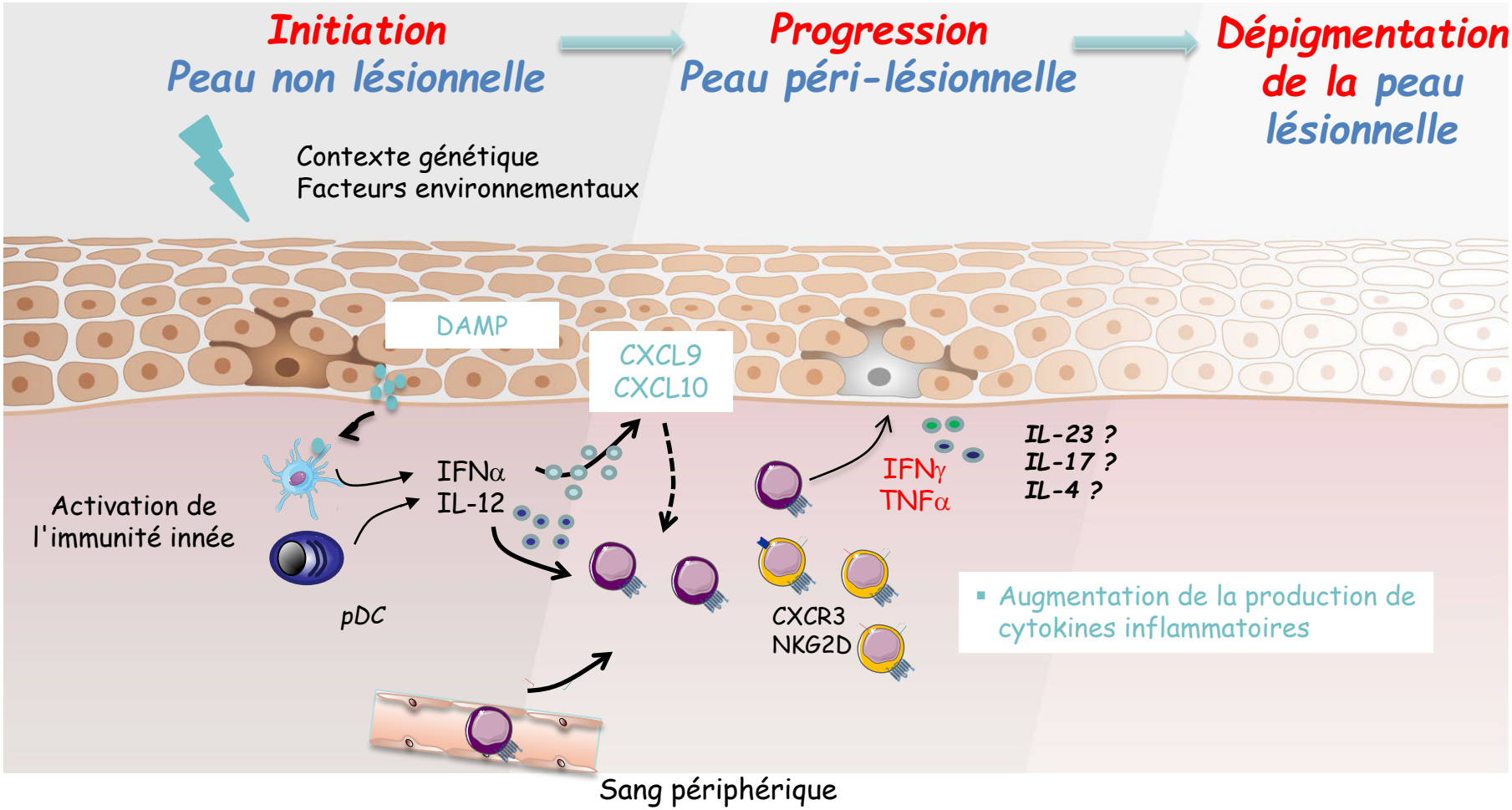


Figure adaptée de Bergqvist C & Ezzedine K. 2020. [1]

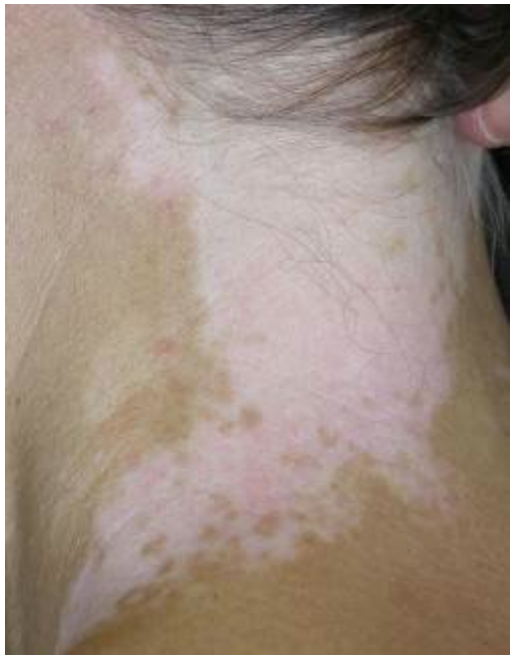
1. Bergqvist C & Ezzedine K. *Dermatology.* 2020;236:571-592.

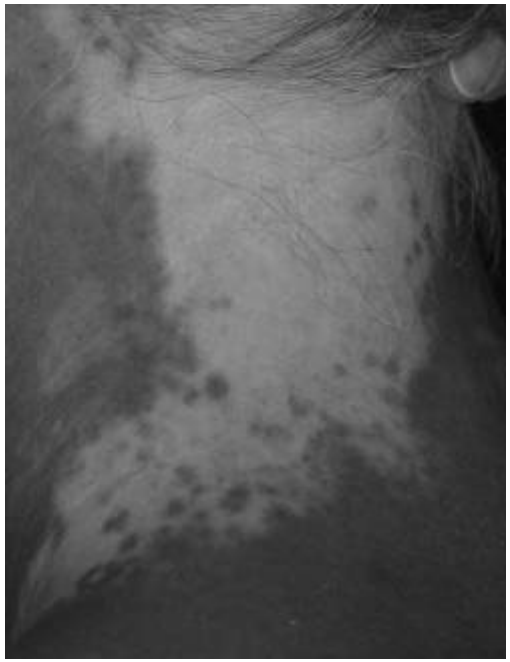
Chaque étape du vitiligo implique des voies spécifiques[1–5]



1. Boniface K, *et al. J Invest Dermatol.* 2018 ; 138:355-364 ; **2.** Boniface K, *et al. Clin Rev Immunol Allergy.* 2018;54:52-67 ; **3.** Jacquemin C, *et al. Br J Dermatol.* 2017;177:1367-1375 ; **4.** Bertolotti A, *et al. Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:398-407 ; **5.** Rashighi M, *et al. Sci Transl Med.* 2014;6:223ra23.

Évaluation initiale et suivi





Images fournies par le professeur Ezzedine avec l'autorisation du patient.

Première consultation

Phototype
Durée et étendue de la maladie
Activité de la maladie/signes d'activité
Antécédents personnels et familiaux de maladies liées autoimmunes
Recherche de thyroïdite auto-immune
Anticorps ANA ?
Profil psychologique du patient

AI, auto-immune ; ANA, anticorps antinucléaire.
Informations fournies par le professeur Ezzedine.

SIGNES D'ACTIVITÉ

Confetti-like depigmentation: A potential sign of rapidly progressing vitiligo

Juan Jesús Sosa, BS,[a] Sharif D. Currimbhoy, MD,[a] Uzoamaka Ukoha, BS,[a] Samantha Sirignano, BS,[a] Ryan O'Leary, MD,[d] Travis Vandergriff, MD,[a] Linda S. Hynan, PhD,[b,c] and Amit G. Pandya, MD[a]
Dallas, Texas, and Los Angeles, California

Background: Confetti-like depigmentation was noted in patients reporting recent worsening of vitiligo.

Objective: We sought to determine if confetti-like depigmentation is a marker of rapidly progressing vitiligo.

Methods: Review of patient records and images of patients from a vitiligo registry resulted in 7 patients with 12 images that fit inclusion criteria and were evaluated for percent depigmentation by 3 independent reviewers. The Vitiligo Disease Activity Score and the Koebner Phenomenon in Vitiligo Score in an additional cohort of patients with confetti-like lesions were compared with patients who had vitiligo without confetti-like lesions.

Results: The mean percentage of depigmentation at baseline was 19.2%, which increased to 43.9% in images obtained at a mean of 16 weeks of follow-up. Vitiligo Disease Activity Score and Koebner Phenomenon in Vitiligo Score were significantly higher in the patients with confetti-like lesions compared with those without confetti-like lesions. A skin biopsy specimen of a confetti-like lesion in 1 patient revealed an inflammatory infiltrate in the papillary dermis with $CD8^+$ T cells localized to the dermoepidermal junction.

1. Sosa JJ, *et al. J Am Acad Dermatol.* 2015;73:272-5.

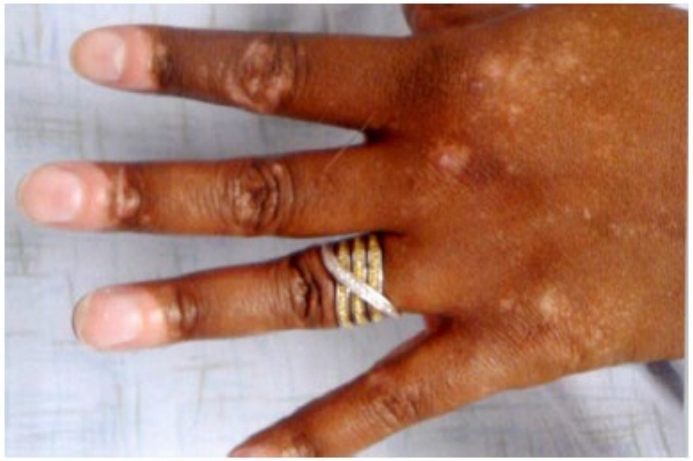


Fig 1. Vitiligo of the hand with multiple small areas of confetti-like depigmentation, including nonfollicular locations.

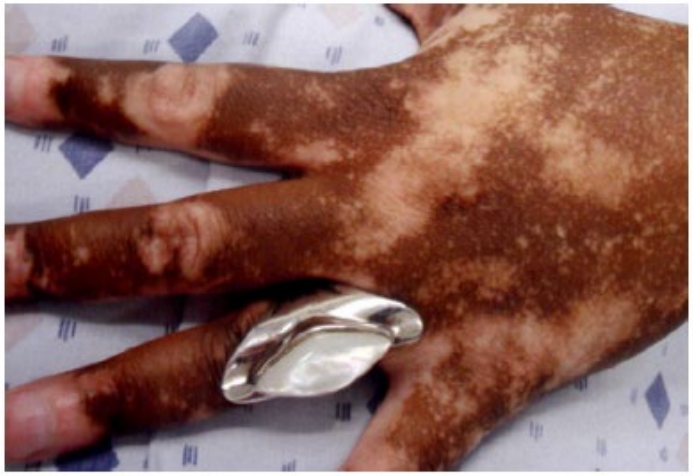
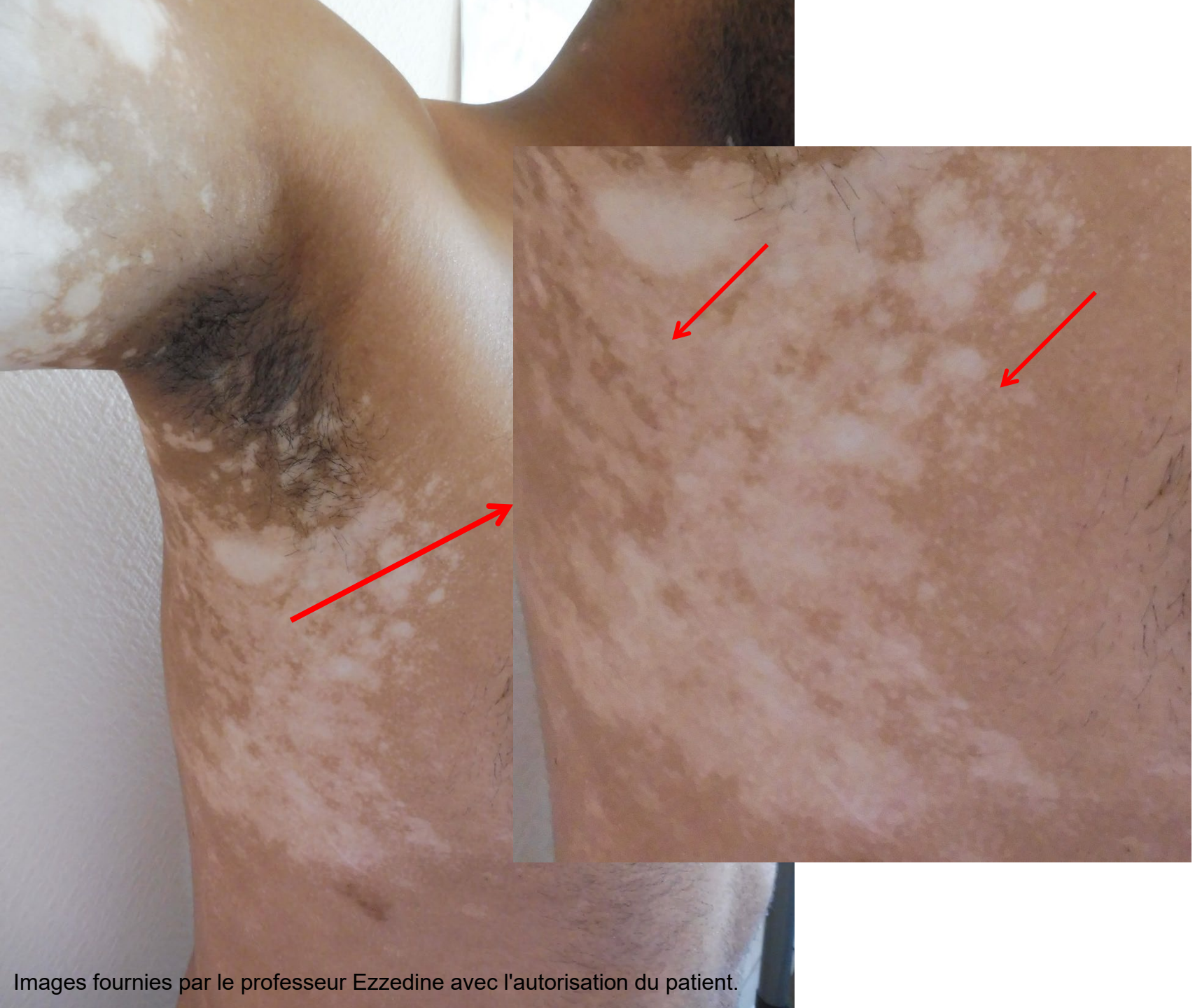


Fig 2. Vitiligo of the hand 16 weeks later with extension of depigmentation in previous areas of confetti-like depigmentation. There are also new areas of confetti-like lesions at the periphery of the larger macules of depigmentation.

1. Sosa JJ, *et al. J Am Acad Dermatol.* 2015;73:272-5.

LÉSIONS TRICHROMES



Images fournies par le professeur Ezzedine avec l'autorisation du patient.

Images fournies par le professeur Ezzedine avec l'autorisation du patient.

QUALITATIVE AND OUTCOMES RESEARCH

BJD
British Journal of Dermatology

Development of a shared decision-making tool in vitiligo: an international study*

J. Shourick,[1] M. Ahmed,[2] J. Seneschal,[3] T. Passeron,[4,5] N. Andreux,[3] A. Qureshi,[6] E.Y. Chow,[7] P.A. Natella,[8] J. Harris,[2] V.-T. Tran[9,10] and K. Ezzedine[1,11]

[1]Epidemiology in Dermatology and Evaluation of Therapeutics (EpiDermE), EA7379, Paris-Est University, UPEC, DHU VIC, Créteil, France

[2]Department of Dermatology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, 01605, USA

[3]Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

[4]Université Côte d'Azur, Department of Dermatology, CHU Nice, Nice, France

[5]Université Côte d'Azur, INSERM U1065, C3M, Nice, France

[6]Department of Dermatology, Warren Alpert Medical School, Brown University, 339 Eddy Street, Providence, RI, 02903, USA

[7]Department of Epidemiology, School of Public Health, Brown University, Providence, RI, 02903, USA

[8]Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Public Health Department/Clinical Research Unit (URC-Mondor), Groupe Hospitalier Henri-Mondor/Albert Chenevier, Créteil, France

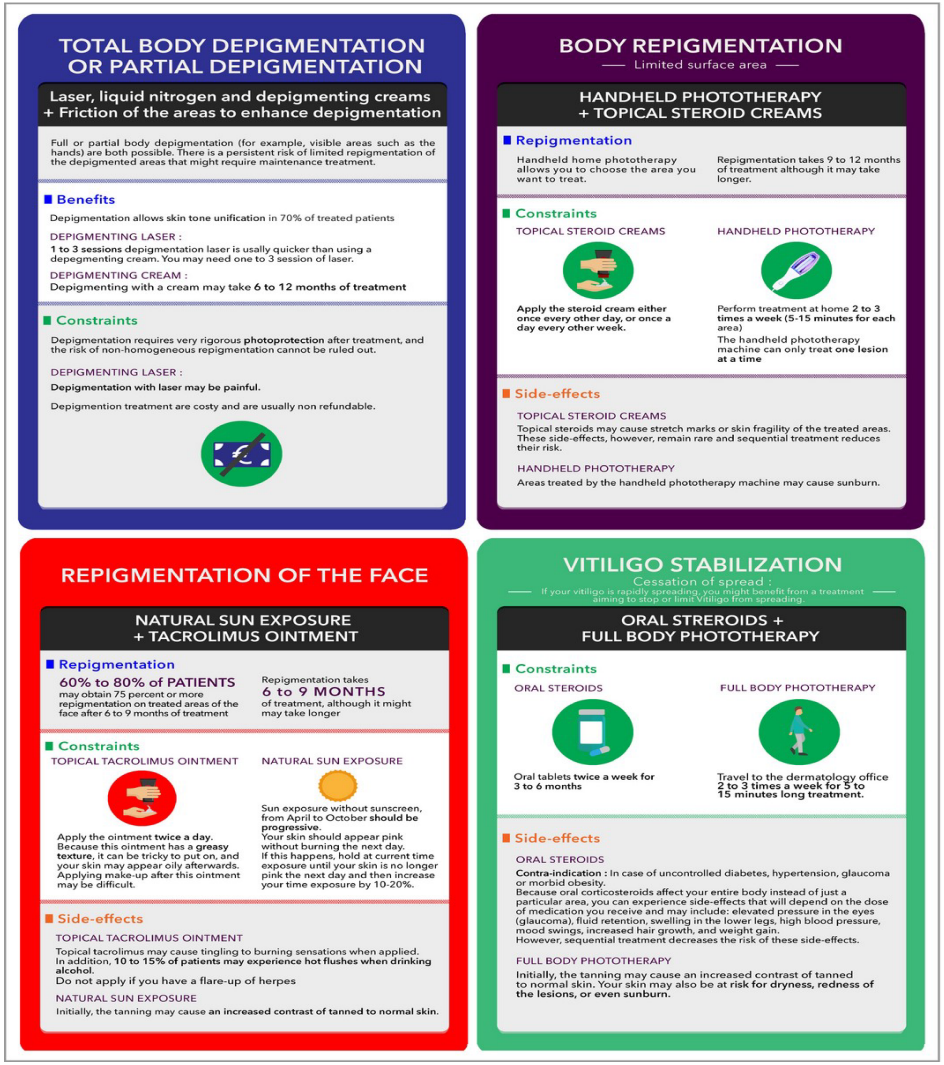
[9]Université de Paris, CRESS, INSERM, INRA, Paris, France

[10]Center d'Epidémiologie Clinique, Hôpital Hôtel Dieu, AP-HP, Paris, France

[11]Department of Dermatology, Mondor Hospital (AP-HP), Paris Est Créteil University, Créteil, France

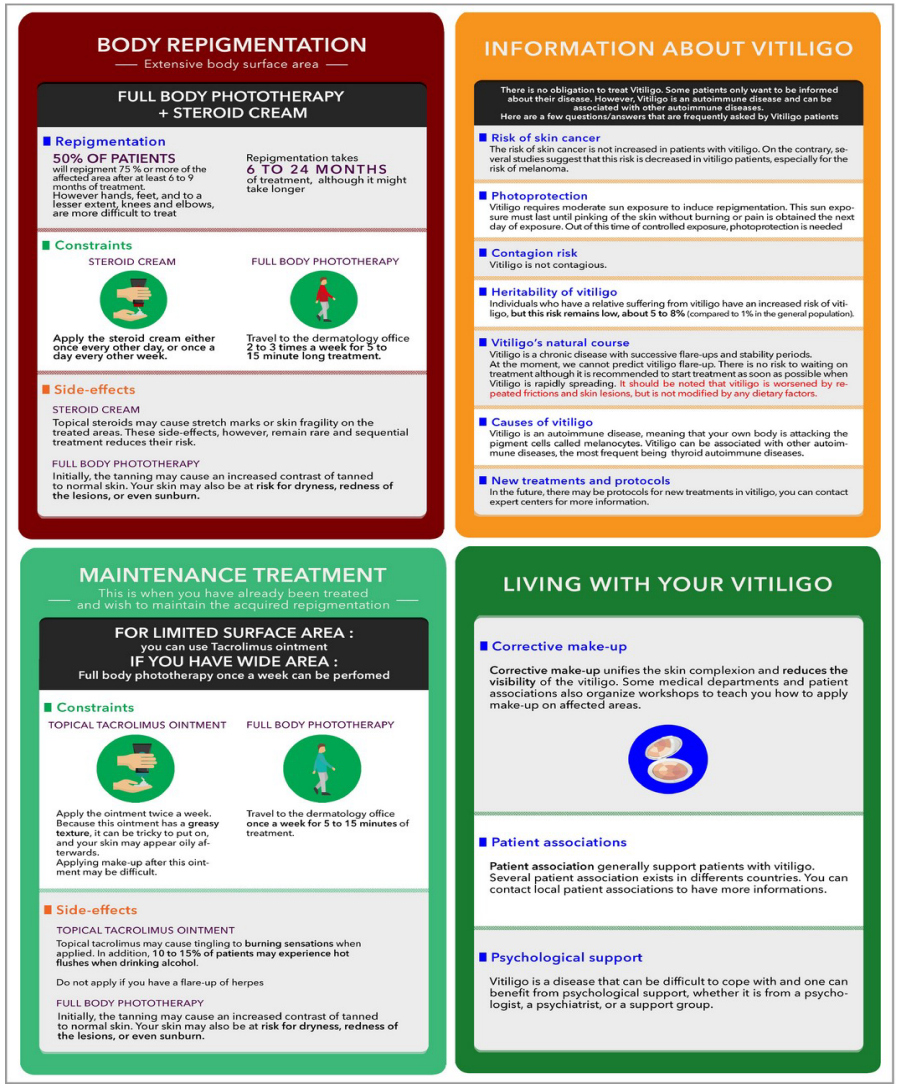
1. Shourick J, *et al. Br J Dermatol.* 2021;185:787-796.

Outil final de prise de décision partagée, cartes 1 à 4[1]



1. Shourick J, *et al. Br J Dermatol.* 2021;185:787-796.

Outil final de prise de décision partagée, fiches 5 à 8.[1]



1. Shourick J, *et al. Br J Dermatol.* 2021;185:787-796.

INHIBITEURS DE JAK ORAUX

Case Report/Case Series

Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo
A Pathogenesis-Directed Therapy

Brittany G. Craiglow, MD; Brett A. King, MD, PhD

JAMA Dermatology October 2015 Volume 151, Number 10

Le cas index

- Femme dans la cinquantaine, vitiligo depuis 1 an
- Citrate de tofacitinib oral 5 mg/j (la moitié de la dose approuvée pour la polyarthrite rhumatoïde)
- 2 mois de traitement, repigmentation partielle du visage et des extrémités supérieures
- 5 mois, repigmentation presque complète du front et des mains
- Zones restantes, repigmentation partielle.
- 5 % de la BSA sont restés dépigmentés.

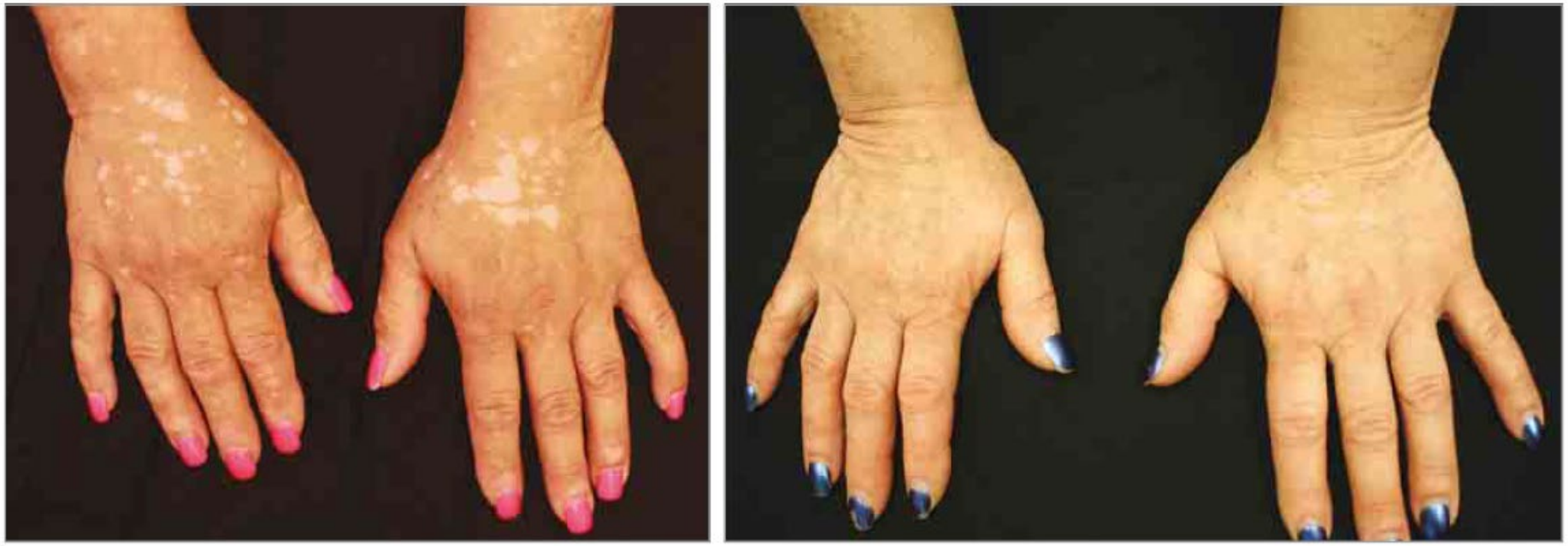
Figure 1. Forehead of the Patient Before and After Treatment With Tofacitinib Citrate

A, At baseline, numerous white macules and patches are evident. B, After 5 months of treatment, repigmentation is nearly complete.

Figure 2. Hands of the Patient Before and After Treatment With Tofacitinib Citrate

A Before treatment

B After treatment



A, At baseline, numerous white macules and patches are evident. B, After 5 months of treatment, repigmentation is nearly complete.

LETTER

RESEARCH LETTER

Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA)

To the Editor: Vitiligo and alopecia areata (AA) share a similar pathogenesis, as they are both interferon

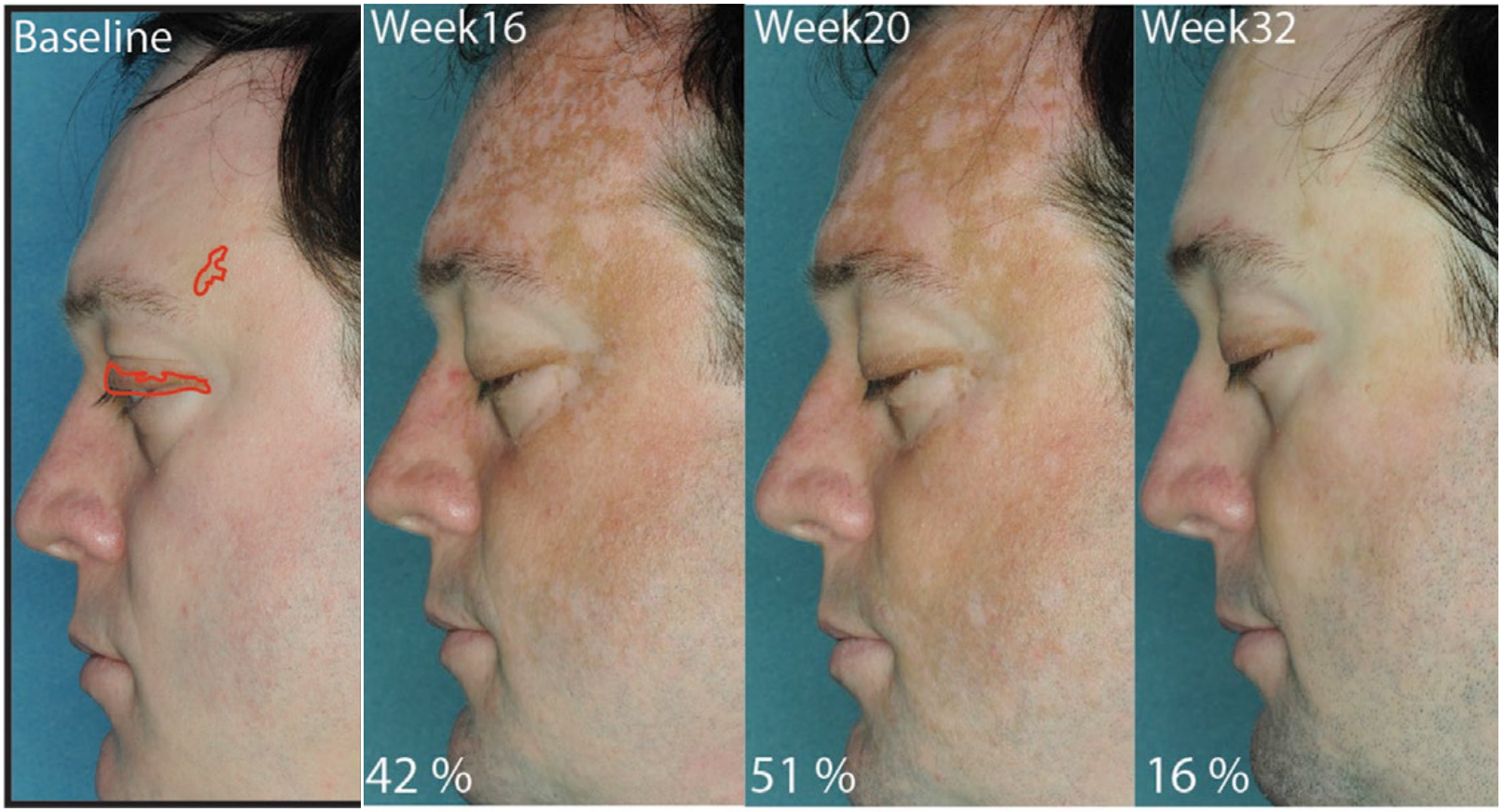
His baseline skin examination at that time revealed widespread, near-complete depigmentation of his face, along with lesions on his trunk and extremities. He also had patches of nonscarring alopecia on his scalp and extremities. He began

Patient de 35 ans

Vitiligo + pelade

Ruxolitinib (20 mg) 2x/jour pendant 20 semaines

Ruxolitinib anti-JAK approuvé par la FDA pour la thombocytopénie essentielle


Baseline
Week16
42 %
Week20
51 %
Week32
16 %

Tofacitinib dans le vitiligo

- Série rétrospective de 10 cas
- Repigmentation dans 5 cas/10

Table I. Clinical characteristics of patients with vitiligo

Patient No.	Age	Sex	Race	BSA before tofacitinib	BSA after tofacitinib treatment	Body site involvement	Tofacitinib treatment duration, mo	Vitiligo disease duration, y	Responder status	Previous treatments
1	54	F	White	10%	4%	Face, torso, arms and hands, legs and feet	10	4	R	nbUVB, topical tacrolimus
2	45	M	White	28%	24%	Face, neck, torso, arms and hands, legs and feet	8	23	R	Prednisone
3	46	F	White	39%	24%	Face, neck, torso, arms and hands, legs and feet	11	16	R	nbUVB, topical steroids, pseudocatalase cream, blister grafting
4	55	F	White	10%	8%	Face, neck, torso, hands, feet	14	24	R	nbUVB, secukinumab
5	45	M	East Indian	2%	2%*	Torso, elbows and hands	14	5	R	nbUVB, topical tacrolimus
6	28	M	White	7%	7%	Face, neck, arms and hands, legs	3	14	NR	nbUVB, topical steroids, topical tacrolimus
7	47	F	Hispanic	1%	1%	Face, neck, arms and hands, legs Hands, feet	9	18	NR	nbUVB, excimer laser, topical PUVA, topical steroids
8	49	M	White	4%	4%	Forehead, torso, arms and hands, legs	15	17	NR	nbUVB, topical steroids, topical tacrolimus
9	32	M	Hispanic	6%	6%	Lower forehead, eyelids, perioral, axillae, elbows and hands, lower back, gluteal cleft, feet	4	12	NR	nbUVB, fraxel laser, cryotherapy, topical tacrolimus
10	73	F	White	100%	100%	Entire body	11	33	NR	nbUVB, PUVA

BSA, Body surface area; *F*, female; *M*, male; *nbUVB*, narrow band ultraviolet B; *NR*, nonresponder; *PUVA*, psoralen with ultraviolet A; *R*, responder.
*Islands of repigmentation, which were apparent after 12 treatments with nbUVB phototherapy over 4 weeks, did not change the BSA appreciably at this early time point.

➢ **Une repigmentation modérée a été observée dans les zones photoexposées ou en cas d'association avec NB-UVB**

J Am Acad Dermatol. 2017;77:675-682

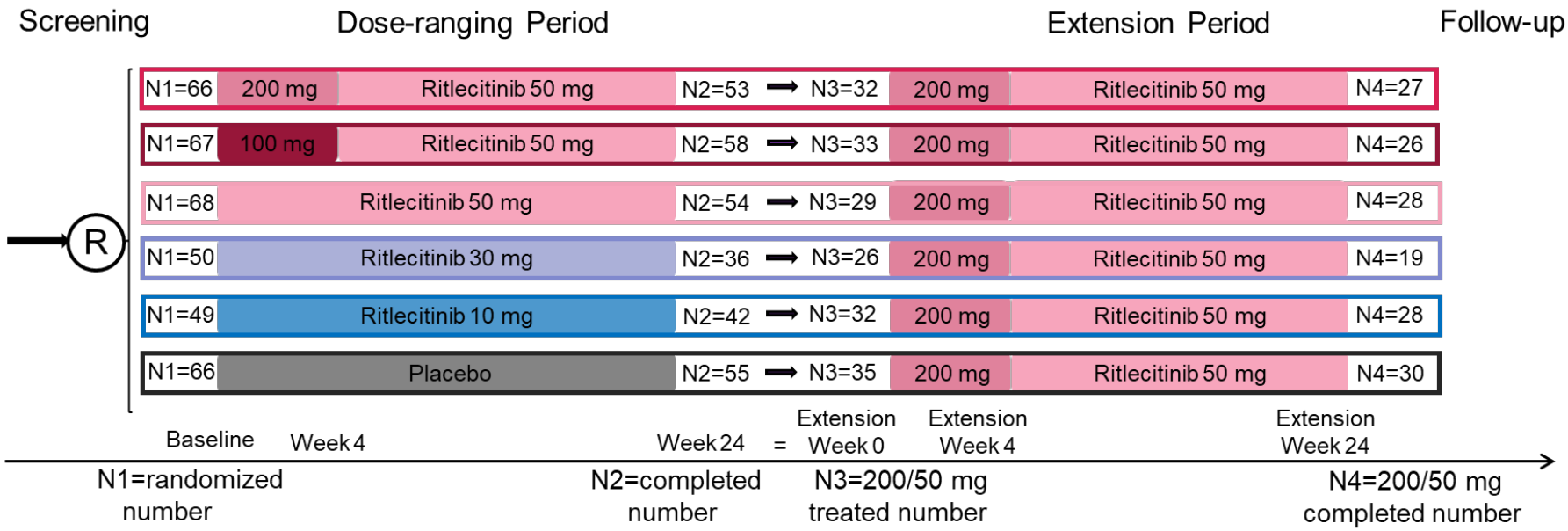
Journal of the American Academy of Dermatology
Volume 88, Issue 2, February 2023, Pages 395-403

Original article

Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial

Khaled Ezzedine MD, PhD [a], Elena Peeva MD [b], Yuji Yamaguchi MD, PhD [c], Lori Ann Cox DO [d], Anindita Banerjee PhD [e], George Han MD, PhD [f], Iltefat Hamzavi MD [g], Anand K. Ganesan MD, PhD [h], Mauro Picardo MD, PhD [i], Diamant Thaçi MD, PhD [j], John E. Harris MD, PhD [k], Jung Min Bae MD, PhD [l], Katsuhiko Tsukamoto MD, PhD [m], Rodney Sinclair MD [n], Amit G. Pandya MD [o p], Abigail Sloan PhD [e], Dahong Yu MD, PhD [b], Kavita Gandhi BS Pharm, MS [q], Michael S. Vincent MD, PhD [b], Brett King MD, PhD [r]

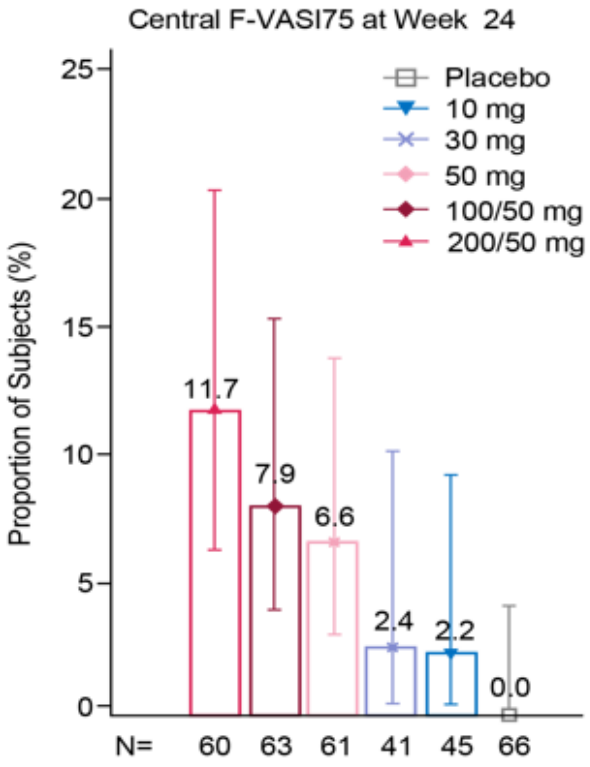
Phase 2b, étude randomisée, en double aveugle, multicentrique

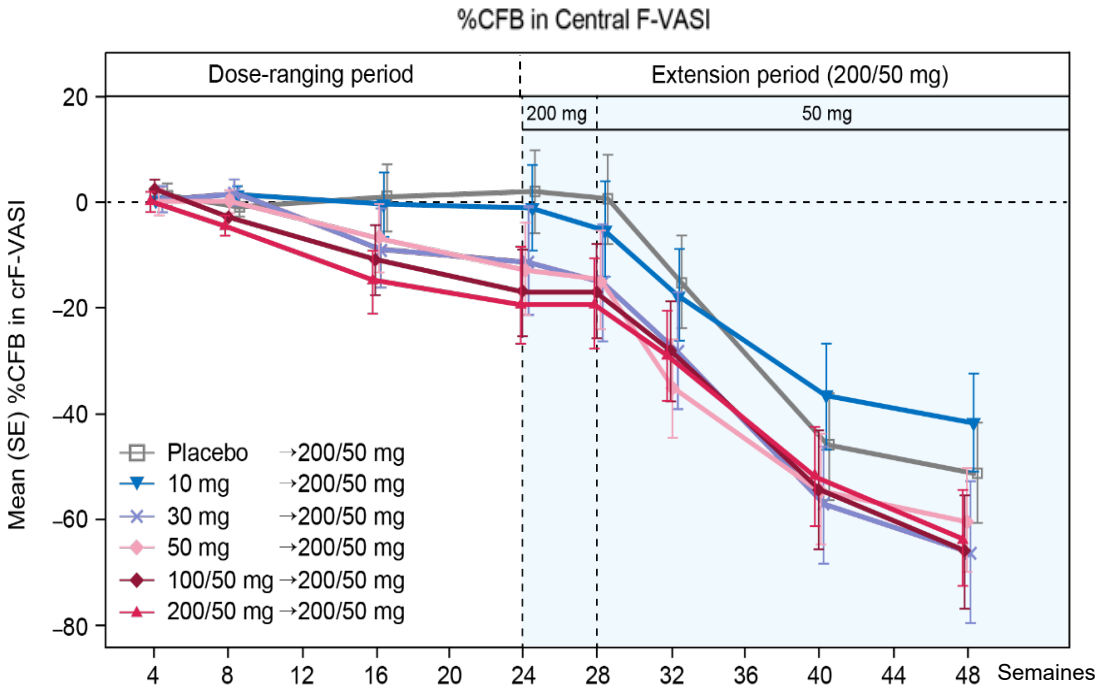


Dosage uniquotidien ; R = randomisation

Efficacité du ritlecitinib à 24 semaines et ~ 48 semaines

- :





%CFB=pourcentage de changement par rapport à la ligne de base ; crF-VASI=index d'évaluation du faciès et du vitiligo à lecture centrale ; F-VASI75=proportion de patients ayant obtenu une amélioration de ≥75% du F-VASI ; SE=erreur standard

Jour 1
F-VASI
: 2,60

Ritlecitinib 50 mg

Semaine 24
F-VASI : 2,60
%CFB : 0

200/50 mg

Semaine 48
F-VASI : 0,90
% CFB : -65

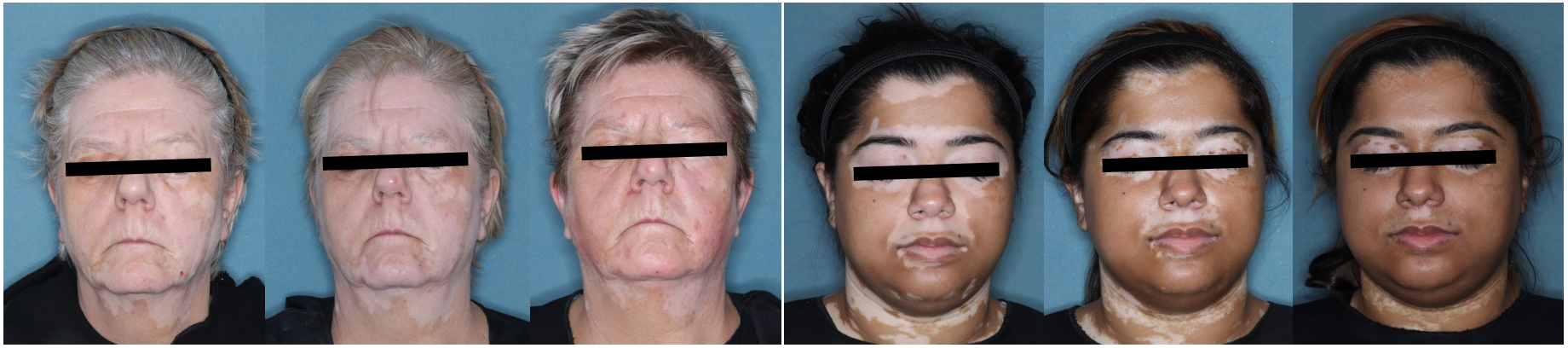
Jour 1
F-VASI
: 1,04

Ritlecitinib 50 mg

Semaine 24
F-VASI : 0,54
%CFB : -48

200/50 mg

Semaine 48
F-VASI : 0,13
%CFB : -88



CFB=changement par rapport à la ligne de base ; F-VASI=Facial-Vitiligo Area Scoring Index

Effets indésirables

	Ritlecitinib						
	200/50 mg n=65	100/50 mg n=67	50 mg n=67	30 mg n=50	10 mg n=49	Placebo n=66	Total N=364
AE, n	166	131	132	88	95	144	756
Patients présentant des EI, n (%)	56 (86.2)	45 (67.2)	54 (80.6)	30 (60.0)	40 (81.6)	52 (78.8)	277 (76.1)
Patients ayant eu des EIG, n (%)	0	0	1 (1.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.5)	4* (1.1)
Patients présentant des EI graves, n (%)	2 (3.1)	0	5 (7.5)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.0)	11 (3.0)
Patients ayant interrompu l'étude en raison d'EI, n (%)	2 (3.1)	4 (6.0)	5 (7.5)	2 (4.0)	3 (6.1)	3 (4.5)	19 (5.2)
Patients présentant les PT les plus courants, Rhinopharyngite, n (%)	8 (12.3)	10 (14.9)	16 (23.9)	5 (10.0)	5 (10.2)	14 (21.2)	58 (15.9)
IVRS, n (%)	5 (7.7)	10 (14.9)	5 (7.5)	8 (16.0)	6 (12.2)	8 (12.1)	42 (11.5)
Céphalées, n (%)	4 (6.2)	7 (10.4)	8 (11.9)	1 (2.0)	4 (8.2)	8 (12.1)	32 (8.8)

***4 EIG** (tous **non liés** ; tous **graves** ; 50 mg et 10 mg = migraine ; 30 mg = spasme œsophagien ; 10 mg ; placebo = vessie neurogène)

Conclusions

- Le ritlecitinib s'est révélé efficace et bien toléré chez les patients atteints de vitiligo qui ont reçu un traitement continu pendant 48 semaines.
- 50 mg par jour avec ou sans induction (100 mg ou 200 mg par jour pendant 4 semaines) a satisfait au critère principal et aux principaux critères secondaires (F-VASI et T-VASI Semaine 24).
- Les patients du groupe ritlecitinib 200/50 mg de la période d'extension (24 semaines à 48 semaines) ont montré une amélioration continue du F-VASI et du T-VASI jusqu'à la semaine 48.

F-VASI=Facial-Vitiligo Area Scoring Index ; T-VASI=Total-Vitiligo Area Scoring Index ; PGIC=Patient Global Impression of Change ;

Essais de phase 2 en attente de publication

- Essai de phase 2 randomisé contrôlé upadacitinib (JAK-1) versus placebo
- Essai de phase 2 randomisé contrôlé povorcitinib (JAK-1) versus placebo

Résultats comparables au ritlecitinib

INHIBITEURS DE JAK TOPIQUES

Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib

Brooke Rothstein, BA,[a] Deep Joshipura, MBBS, MD,[a] Ami Saraiya, MD,[a] Rana Abdat, MD,[a] Huda Ashkar, MD,[a] Yana Turkowski, MD,[a] Vaneeta Sheth, MD,[b] Victor Huang, MD,[c] Shiu Chung Au, MD,[a] Courtney Kachuk, RN,[a] Nicole Dumont,[a] Alice B. Gottlieb, MD, PhD,[a,d] and David Rosmarin, MD[a]

Boston and Newton, Massachusetts; and Valhalla, New York

Background: Existing therapies for vitiligo are limited in efficacy and can be associated with undesirable side effects. Topical Janus kinase inhibitors may offer a new therapeutic option for vitiligo.

Objective: We sought to assess the role of topical ruxolitinib 1.5% cream, a Janus kinase inhibitor, in vitiligo treatment.

Methods: This 20-week, open-label, proof-of-concept trial of twice-daily topical ruxolitinib 1.5% cream was conducted in 12 patients with a minimum of 1% affected body surface area of vitiligo. The primary outcome was percent improvement in Vitiligo Area Scoring Index from baseline to week 20.

Results: Of 12 patients screened, 11 were enrolled and 9 completed the study (54.5% men; mean age, 52 years). Four patients with significant facial involvement at baseline had a 76% improvement in facial Vitiligo Area Scoring Index scores at week 20 (95% confidence interval, 53-99%; $P = .001$). A 23% improvement in overall Vitiligo Area Scoring Index scores was observed in all enrolled patients at week 20 (95% confidence interval, 4-43%; $P = .02$). Three of 8 patients responded on body surfaces and 1 of 8 patients responded on acral surfaces. Adverse events were minor, including erythema, hyperpigmentation, and transient acne.

Limitations: Limitations of the study include the small sample size and open-label study design.

Conclusions: Topical ruxolitinib 1.5% cream provided significant repigmentation in facial vitiligo and may offer a valuable new treatment for vitiligo. (J Am Acad Dermatol http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.02.049.)

Key words: facial vitiligo; Janus kinase inhibitor; ruxolitinib; topical application; VASI; vitiligo.

Ruxolitinib topique et vitiligo

- Étude ouverte sur 12 patients
- Ruxolitinib 1,5 % deux fois par jour pendant 20 W

➢ Bonne efficacité sur visage

➢ Bien toléré

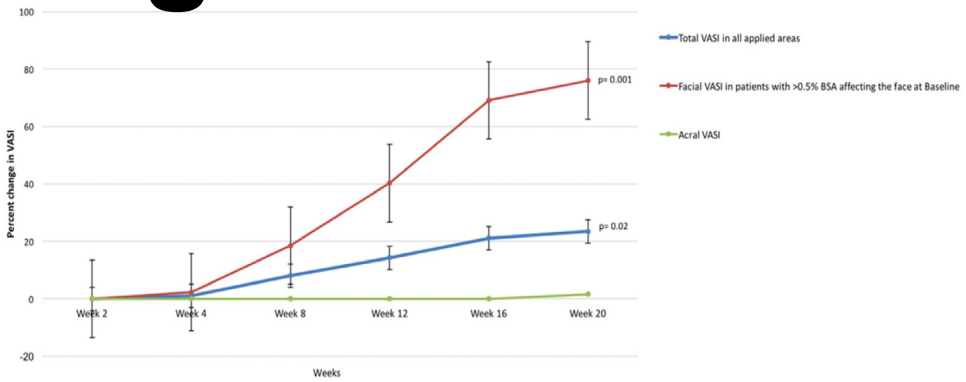


Fig 1. Vitiligo. Percent change (improvement) in Vitiligo Area Scoring Index (VASI) scoring from baseline to week 20 after twice-daily topical ruxolitinib application.

J Am Acad Dermatol. 2017;76:1054-1060

- Chez 8 patients, extension à 32 W + NB-UVB

➢ 5/8 avec une bonne efficacité (face ++)

J Am Acad Dermatol. 2018;78:1205-1207

➢ **Intérêt certain pour l'atteinte du visage et du cou**

➢ **Intérêt pour les autres zones car pas d'effet atrophiant comme avec les dermocorticoides**

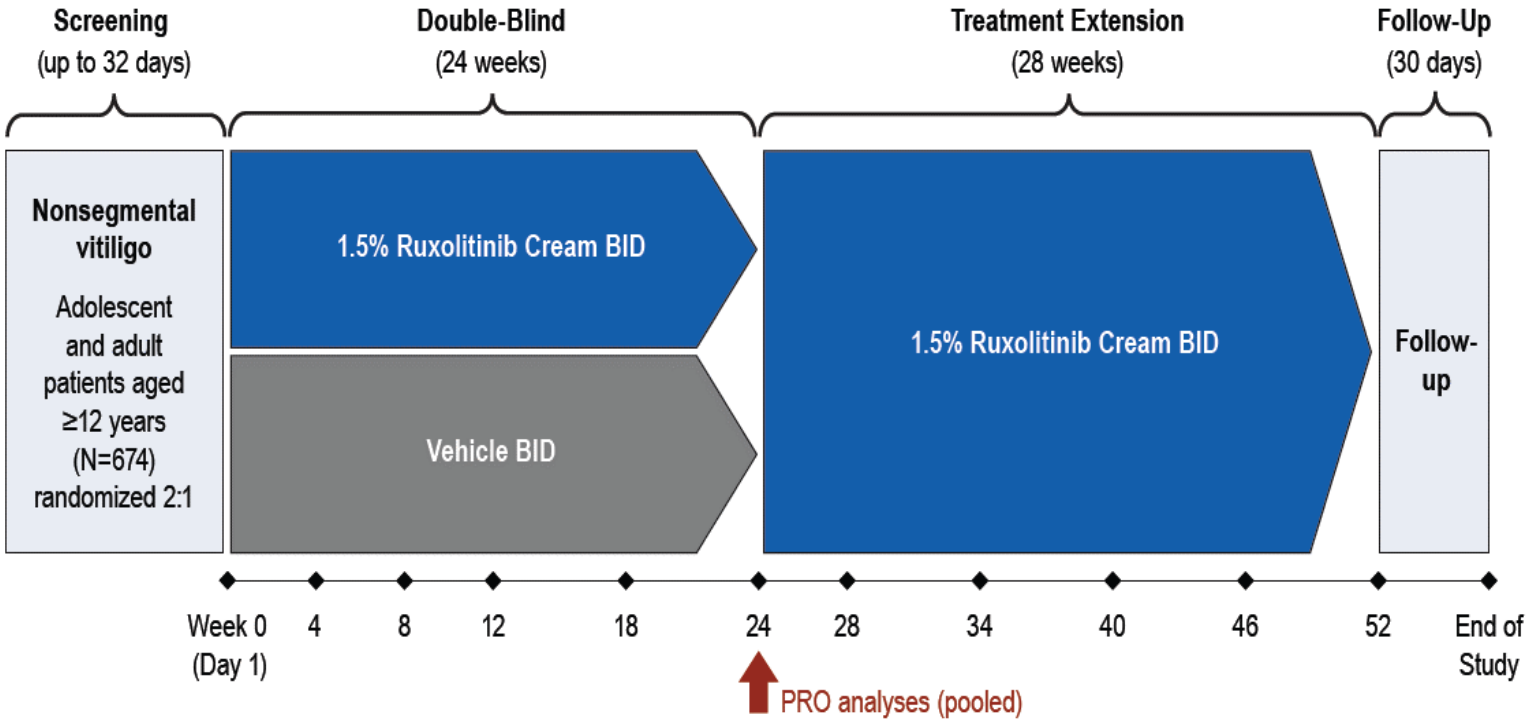
➢ **Essai randomisé contrôlé comparatif avec le tacrolimus ?**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 20, 2022 VOL. 387 NO. 16

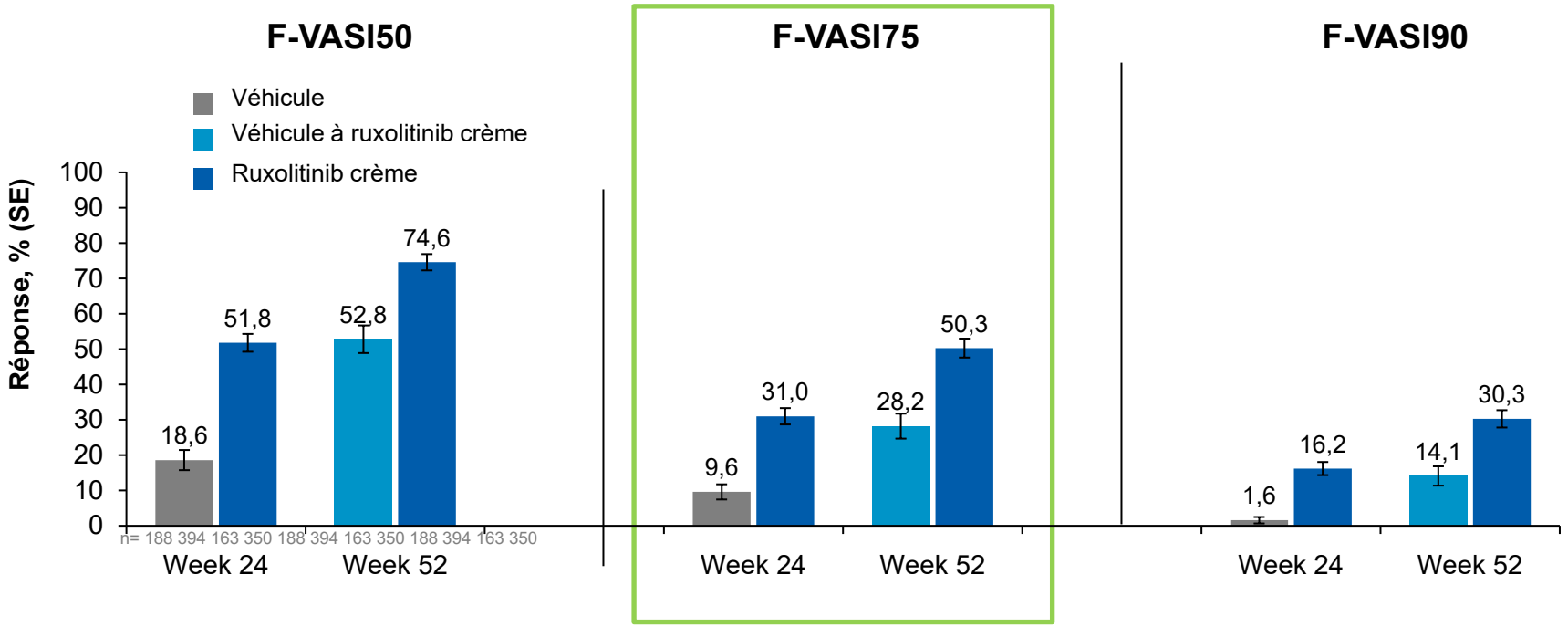
Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo

David Rosmarin, M.D., Thierry Passeron, M.D., Ph.D., Amit G. Pandya, M.D., Pearl Grimes, M.D., John E. Harris, M.D., Ph.D., Seemal R. Desai, M.D., Mark Lebwohl, M.D., Mireille Ruer-Mulard, M.D., Julien Seneschal, M.D., Ph.D., Albert Wolkerstorfer, M.D., Ph.D., Deanna Kornacki, Ph.D., Kang Sun, Ph.D., Kathleen Butler, M.D., and Khaled Ezzedine, M.D., Ph.D., for the TRuE-V Study Group*

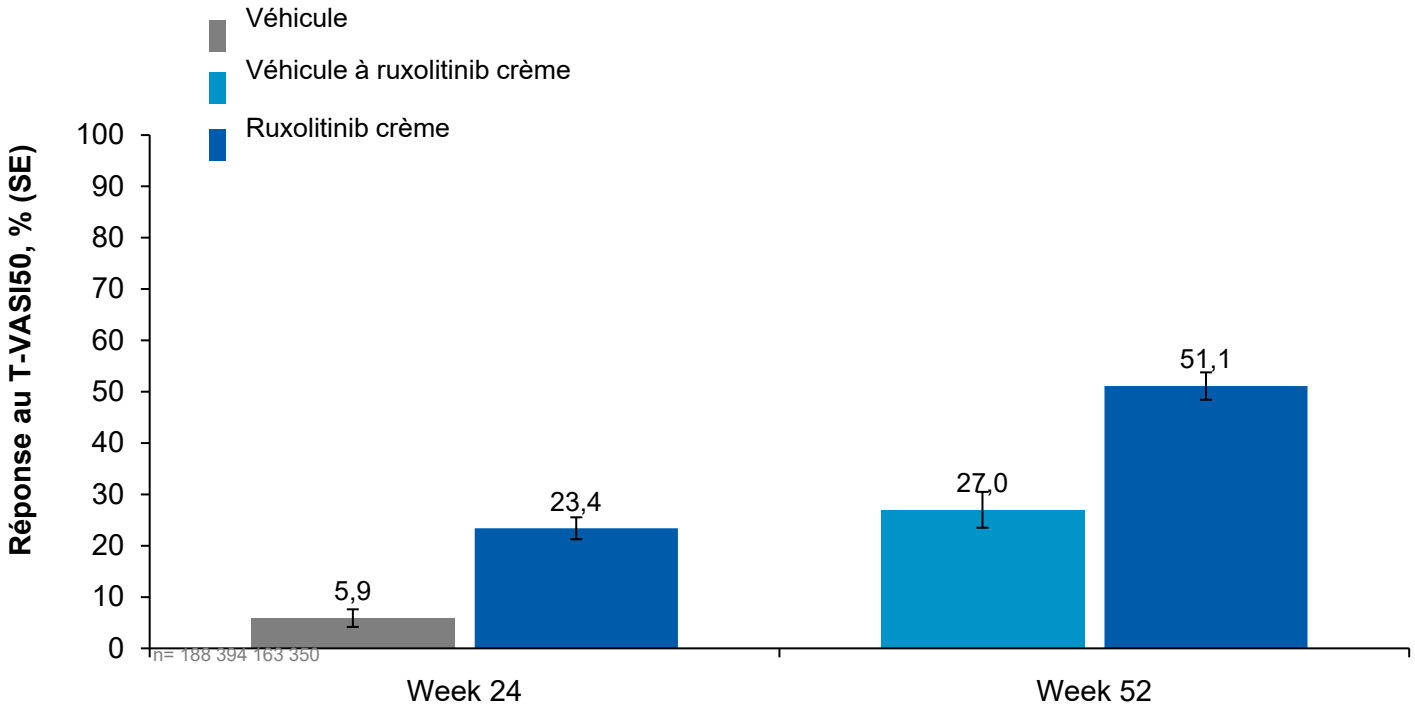


BID, deux fois par jour ; PRO, résultats rapportés par les patients.

F-VASI semaines 24 et 52



T-VASI50 Semaines 24 et 52



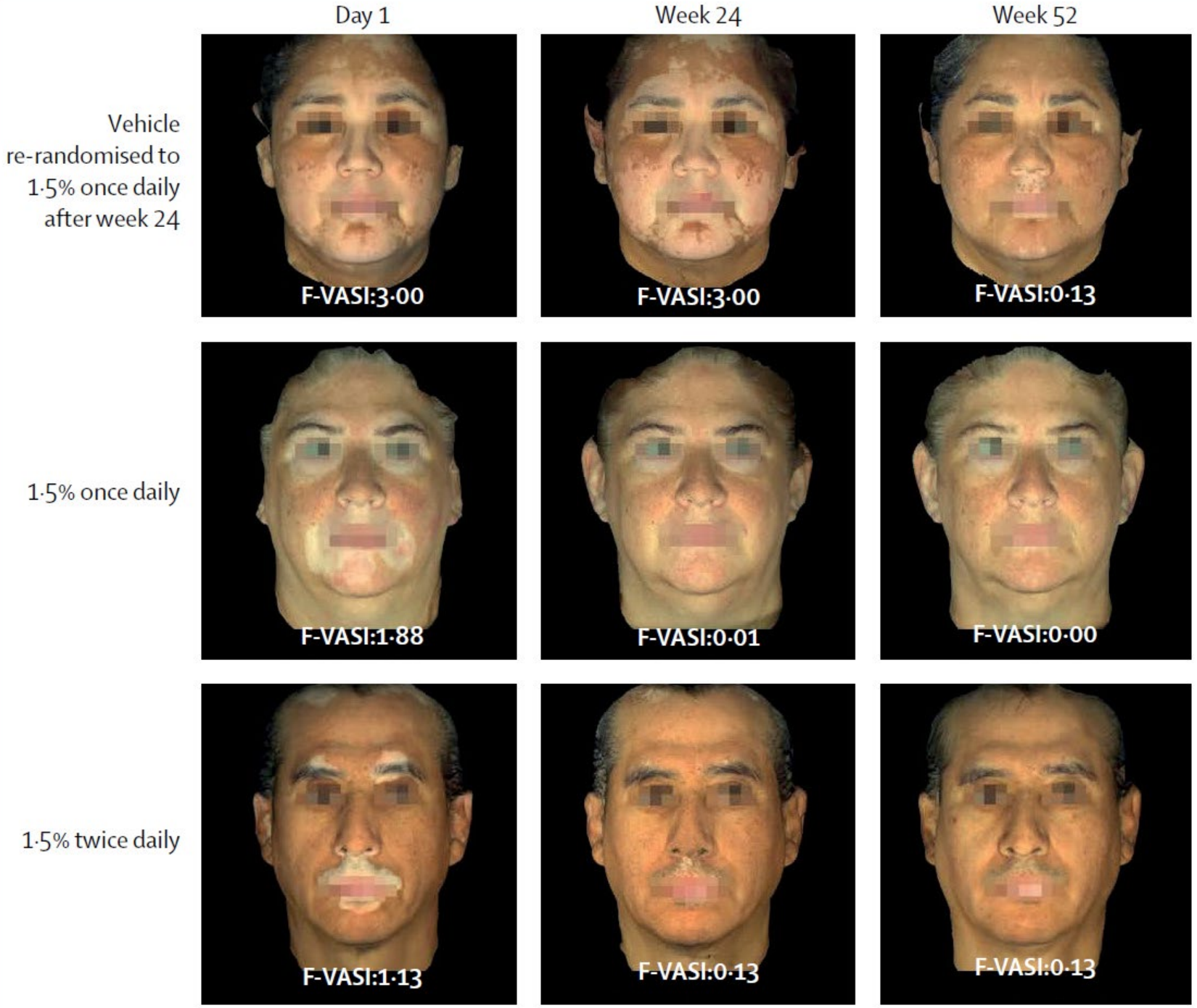
Effets secondaires

TEAEs jusqu'à la semaine 52

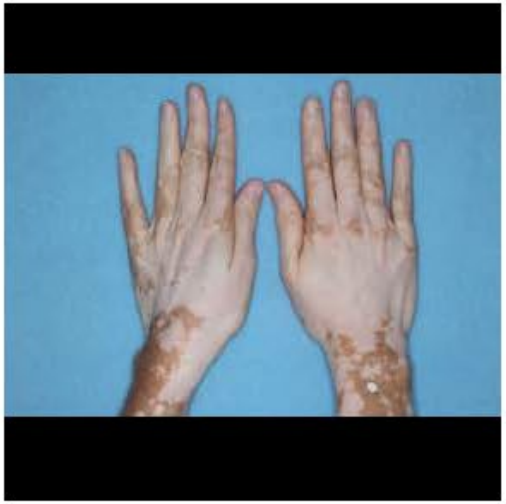
- La crème de ruxolitinib a été bien tolérée
- Les réactions au site d'application, y compris l'acné et le prurit, ont été légères ou modérées.
- Aucun effet indésirable grave n'a été considéré comme lié au traitement.

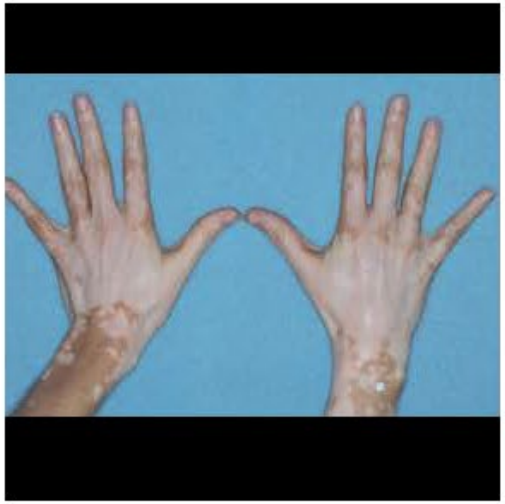
Caractéristiques, n (%)	Véhicule jusqu'à la semaine 24 (n=224)	Crème de ruxolitinib jusqu'à la semaine 52* (n=637)
Patients avec TEAE	81 (36.2)	332 (52.1)
Effets indésirables les plus fréquents †		
COVID-19	7 (3.1)	39 (6.1)
Acné du site d'application	**3 (1.3)**	**34 (5.3)**
Nasopharyngite	5 (2.2)	31 (4.9)
Prurit au point d'application	6 (2.7)	25 (3.9)
Maux de tête	6 (2.7)	25 (3.9)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (2.2)	20 (3.1)
Patients présentant des effets indésirables liés au traitement	16 (7.1)	87 (13.7)
Effets indésirables les plus fréquents liés au traitement †		
Acné du site d'application	2 (0.9)	28 (4.4)
Prurit au point d'application	6 (2.7)	22 (3.5)
Patients présentant un ETEP grave‡	1 (0.4)	14 (2.2)
Patients présentant un ETEP entraînant l'arrêt du traitement	1 (0.4)	3 (0.5)

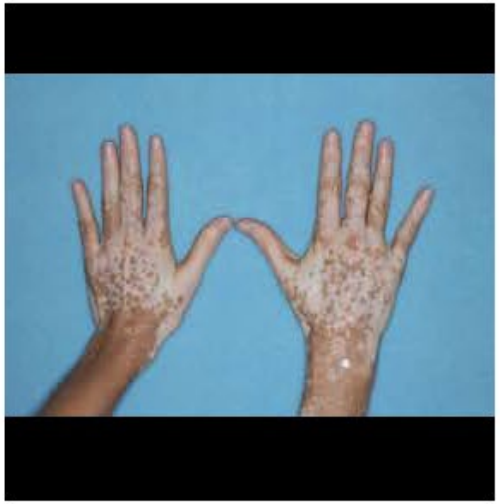
TEAE, événement indésirable apparu au cours du traitement.
* Y compris les patients qui ont changé de véhicule après la semaine 24.
† Survenant chez ≥3% des patients dans n'importe quel groupe de traitement.
‡ Les investigateurs ont estimé qu'aucun ETEP grave n'était lié au traitement.


Day 1
Week 24
Week 52
Vehicle re-randomised to 1·5% once daily after week 24
F-VASI:3·00
F-VASI:3·00
F-VASI:0·13
1·5% once daily
F-VASI:1·88
F-VASI:0·01
F-VASI:0·00
1·5% twice daily
F-VASI:1·13
F-VASI:0·13
F-VASI:0·13

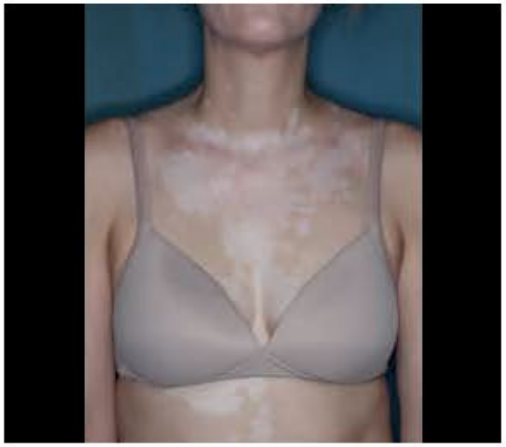
Vehicle re-randomised to 1·5% once daily after week 24

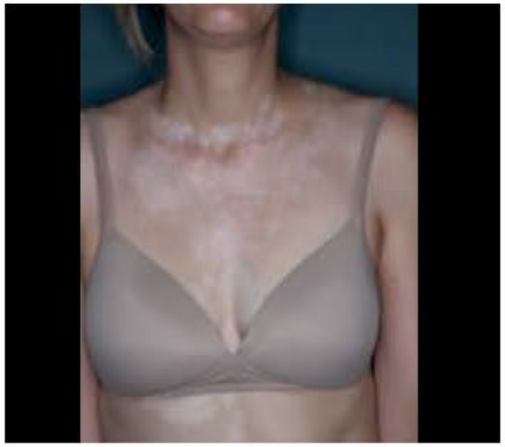


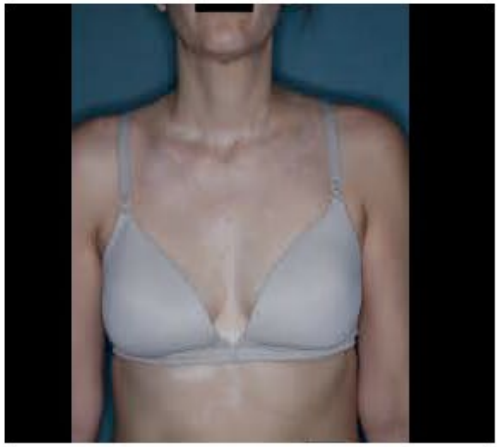




1·5% twice daily







Received: 13 February 2023 | Accepted: 4 August 2023

DOI: 10.1111/jdv.19451

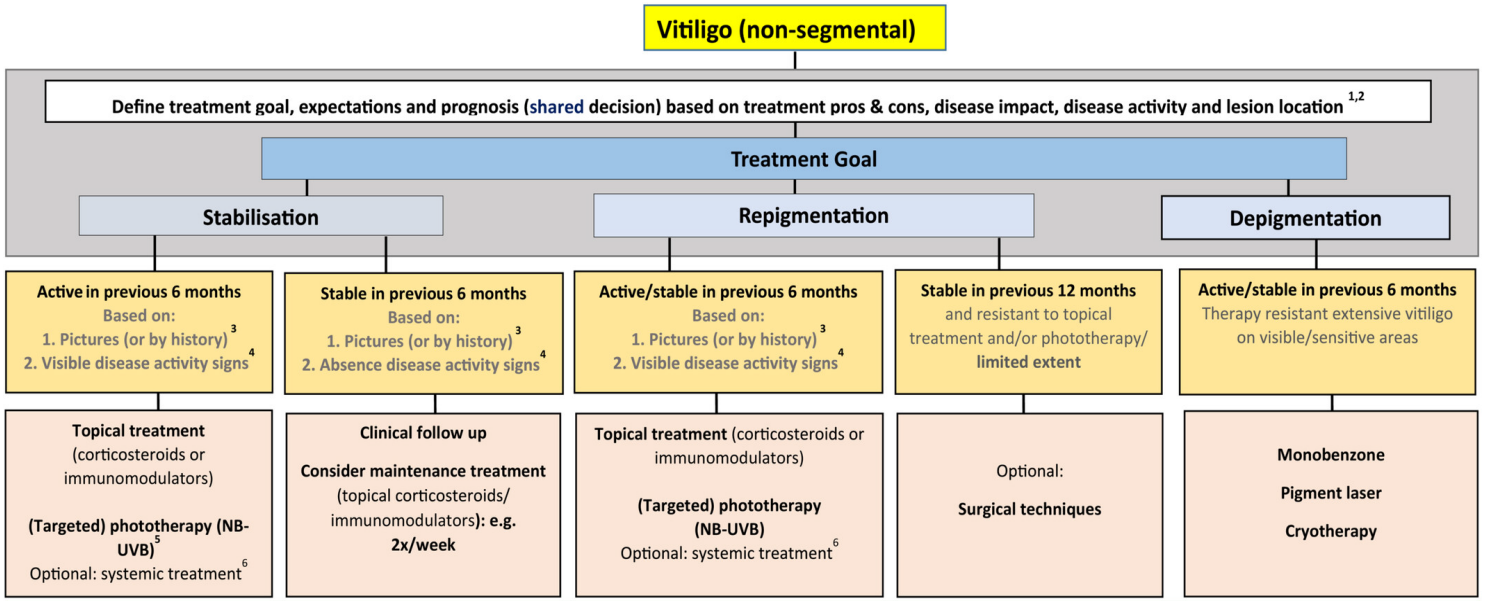
JEADV JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY & VENEREOLOGY

POSITION STATEMENT

Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm

Nanja van Geel[1] | Reinhart Speeckaert[1] | Alain Taïeb[2] | Khaled Ezzedine[3] | Henry W. Lim[4] | Amit G. Pandya[5] | Thierry Passeron[6] | Albert Wolkerstorfer[1,7] | Marwa Abdallah[8] | Augustin Alomar[9] | Jung Min Bae[10] | Marcel Bekkenk[11] | Laila Benzekri[12] | Markus Böhm[13] | Viktoria Eleftheriadou[14] | Samia Esmat[15] | Deepti Ghia[16] | Boon Kee Goh[17] | Pearl Grimes[18] | Somesh Gupta[19] | Iltefat H. Hamzavi[4] | John E. Harris[20] | Sang Ho Oh[21] | Richard Huggins[4] | Ichiro Katayama[22] | Eric Lan[23] | Ai-Young Lee[24] | Giovanni Leone[25] | Caroline Le Poole[26] | Harvey Lui[27] | Nicolle Maquignon[28] | Jean Marie Meurant[29] | Paul Monteiro[30] | Naoki Oiso[31] | Davinder Parsad[32] | Georg Pliszewski[33] | Noufal Raboobee[34] | Michelle Rodrigues[35,36] | David Rosmarin[37] | Tamio Suzuki[38] | Atsushi Tanemura[39] | Steven Thng[40] | Flora Xiang[41] | Youwen Zhou[27] | Mauro Picardo[42] | Julien Seneschal[43]

Recommandations d'experts mondiaux pour le diagnostic et la prise en charge du vitiligo : Déclaration de position de l'International Vitiligo Task Force Partie 1 : vers un nouvel algorithme de prise en charge



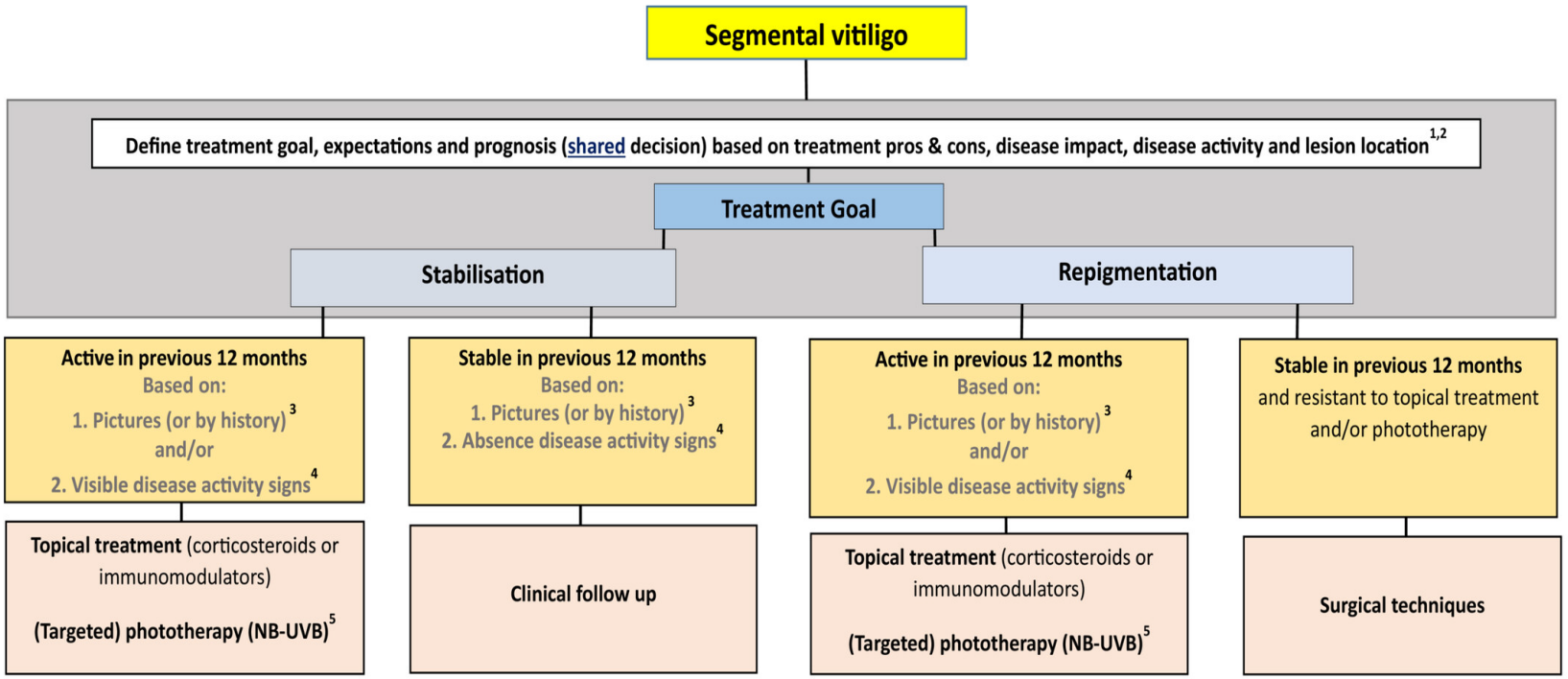
General remarks:

- Use algorithm in combination with information/recommendations provided in the text.
- Provide information : avoidance Koebner's phenomenon, cosmetic skin camouflage, use of sunscreens (consider information leaflet)
- Consider and discuss the risk-benefit ratio in particular for systemic treatments, combination therapies (e.g. topical immunomodulators/systemic treatment + UV) and prolonged treatment

1 Other aspects for shared decision: e.g. skin type, disease duration, presence comorbidities, extent on visible/sensitive areas, geographical region.
2 Explain relation between body location and expected results ('best' to 'worse': face>other body areas> hands/feet); Explain the treatment expectations and limitations.
3 Active = new lesions or increase of existing lesions; Stable= no new lesions or no increase of existing lesions.
4 Clear presence of confetti-like depigmentations, hypochromic borders/areas or Koebner's phenomenon (for assessment consider e.g. Br J Dermatol. 2020;183(5):883-890; www.vitiligo-calculator.com)
5 NB-UVB and combination therapy preferred (e.g. phototherapy + topical corticosteroids).
6 Oral steroid mini pulse (most investigated) and alternatives reported: methotrexate, cyclosporine, azathioprine, minocycline and Janus Kinase (JAK) inhibitors (currently investigated).

1. van Geel N, *et al. JEADV.* 2023:jdv.19451.

Recommandations d'experts mondiaux pour le diagnostic et la prise en charge du vitiligo : Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1 : towards a new management algorithm.



General remarks:

- Use algorithm in combination with information/recommendations provided in the text.
- Provide information : avoidance Koebner's phenomemon, cosmetic skin camouflage, use of sunscreens (consider information leaflet)
- Consider and discuss the risk-benefit ratio in particular for systemic treatments, combination therapies (e.g. topical immunomodulators /systemic treatment + UV) and prolonged treatment

1 Other aspects for shared decision: e.g., skin type, disease duration, presence comorbidities, extent on visible/sensitive areas, geographical region.
2 Explain relation between body location and expected results ('best' to 'worse': face>other body areas> hands/feet); Explain the treatment expectations and limitations.
3 Active= new lesions or increase of existing lesions; Stable= no new lesions or no increase of existing lesions.
4 Clear presence of confetti-like depigmentations, hypochromic borders/areas or Koebner's phenomenon (for assessment consider e.g. Br J Dermatol. 2020;183(5):883-890; www.vitiligo-calculator.com)
5 NB-UVB and combination therapy preferred (e.g. phototherapy + topical corticosteroids).

1. van Geel N, *et al. JEADV.* 2023:jdv.19451.

AUTRES CIBLES THÉRAPEUTIQUES POUR LE VITILIGO

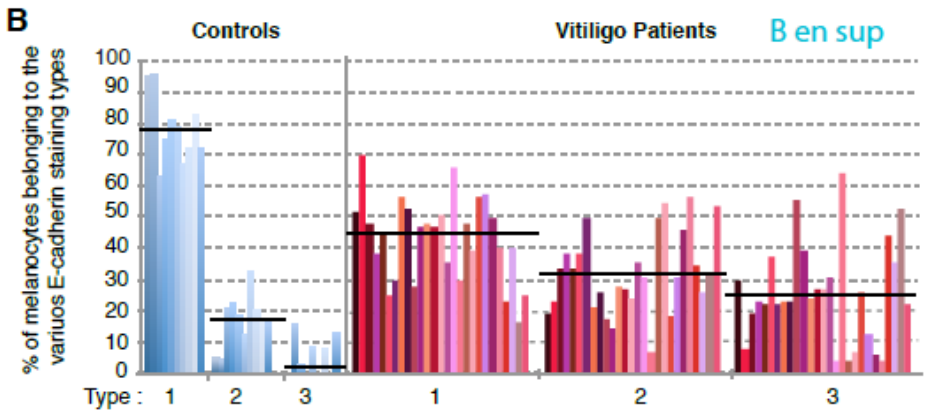
Mélanocythorragie

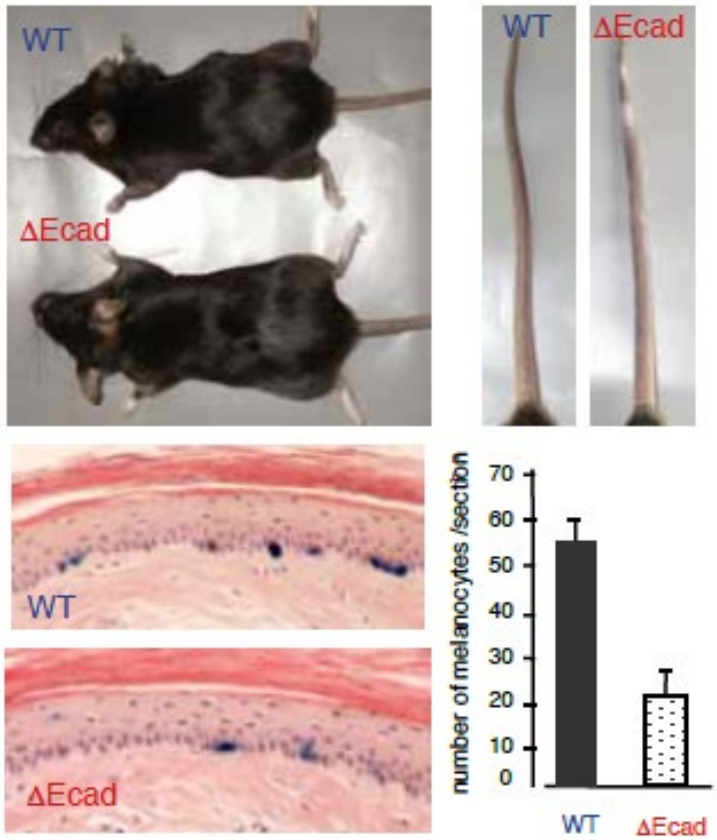
ORIGINAL ARTICLE

See related commentary on pg 1713

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 Benzekri[7], Khaled Ezzedine[5,6], Sébastien Lepreux[8], Eirikur Steingrimsson[9], A Taieb[5,6], Yvon Gauthier[5], Lionel Larue[1,2,3,4,11] and Véronique Delmas[1,2,3,4,11]



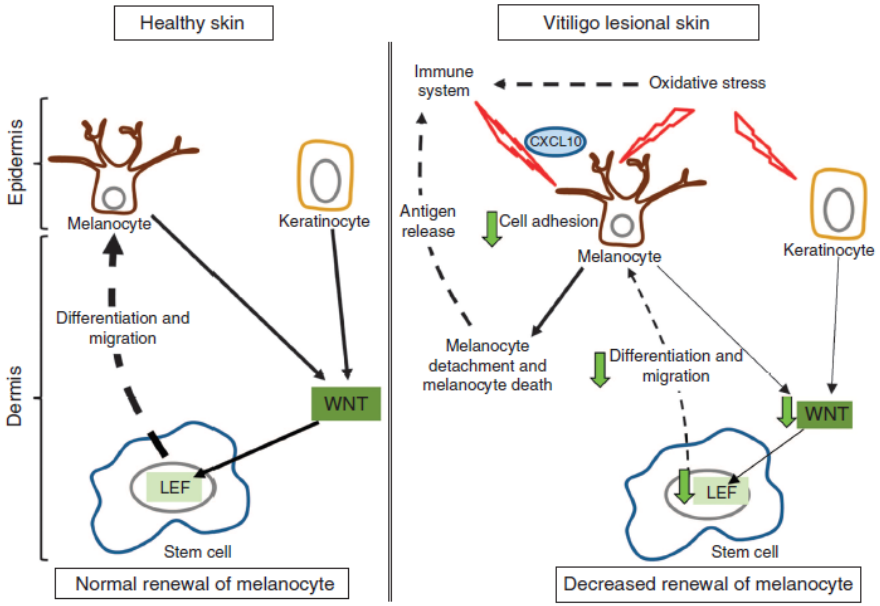


1. Wanger RY, *et al. J Invest Dermatol*. 2015;135:1810-1819.

Voie *WNT*[1]

Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients

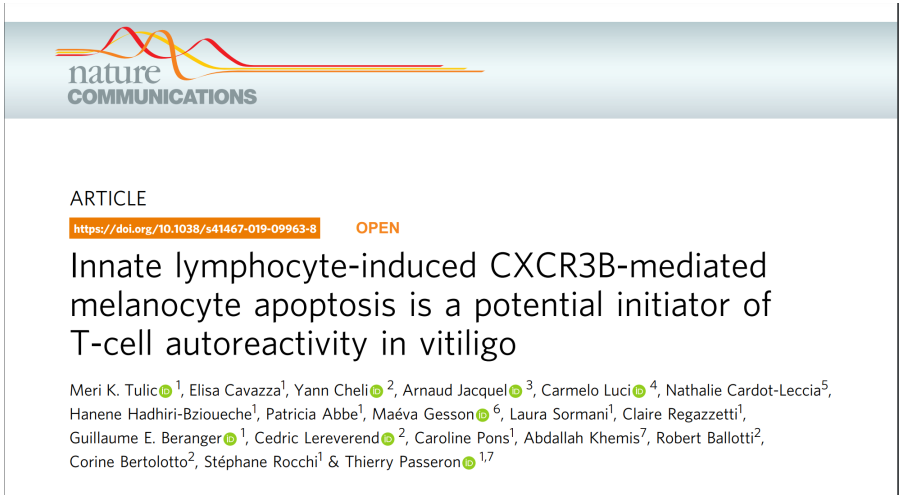
Claire Regazzetti[1,6], Florence Joly[2,6], Carine Marty[2], Michel Rivier[2], Bruno Mehul[2], Pascale Reiniche[2], Carine Mounier[2], Yves Rival[2], David Piwnica[2], Marine Cavalié[3], Bérengère Chignon-Sicard[4], Robert Ballotti[5], Johannes Voegel[2] and Thierry Passeron[1,3]



- Analyse du transcriptome : peau lésionnelle, périlésionnelle et non dépigmentée (patients atteints de vitiligo) + peau saine appariée
- Augmentation de CXCL10 **dans le vitiligo non dépigmenté et périlésionnel** (par rapport à la peau saine)
- Dans la peau dépigmentée du vitiligo, il n'y a pas de dérégulation de CXCL10
- Voie WNT (différenciation des mélanocytes), altérée spécifiquement dans la peau du vitiligo
- Le stress oxydatif diminue l'expression/activation des WNT dans les kératinocytes et les mélanocytes
- Un modèle de peau ex-vivo a confirmé la diminution de l'activation de la voie WNT dans la peau humaine soumise à un stress oxydatif.

1. Regazzetti C, *et al. J Invest Dermatol.* 2015;135:3105-3114.

Voie IFN-ɣ, CXCR3[1]



nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-019-09963-8 OPEN

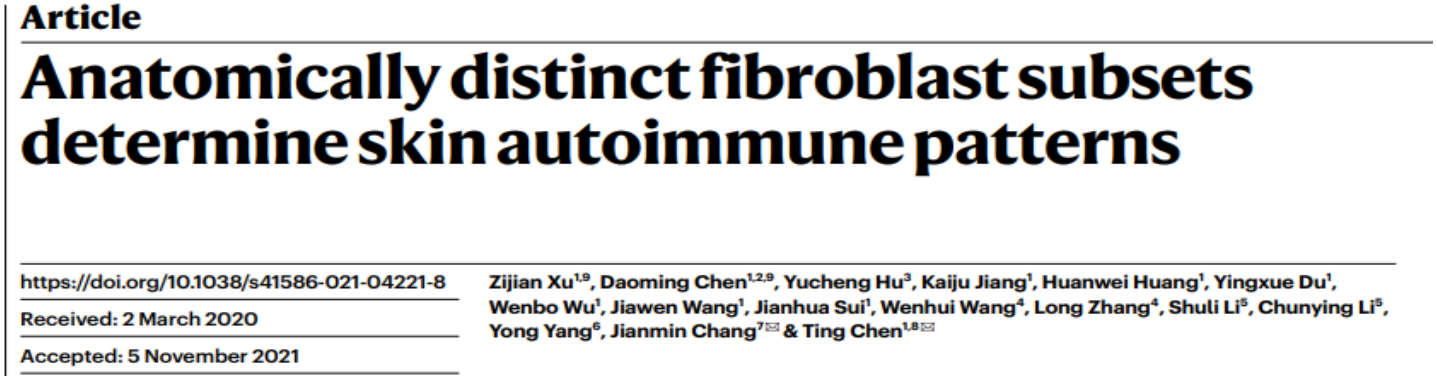
Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo

Meri K. Tulic[1], Elisa Cavazza[1], Yann Cheli[2], Arnaud Jacquel[3], Carmelo Luci[4], Nathalie Cardot-Leccia[5], Hanene Hadhiri-Bzioueche[1], Patricia Abbe[1], Maéva Gesson[6], Laura Sormani[1], Claire Regazzetti[1], Guillaume E. Beranger[1], Cedric Lereverend[2], Caroline Pons[1], Abdallah Khemis[7], Robert Ballotti[2], Corine Bertolotto[2], Stéphane Rocchi[1] & Thierry Passeron[1,7]

- Une présence accrue de cellules lymphoïdes innées de type 1 (NK et ILC1) produisant de l'interféron gamma (IFNγ) a été observée dans le sang et dans la peau non lésionnelle des patients atteints de vitiligo.
- Les mélanocytes des patients atteints de vitiligo ont une forte expression basale de l'isoforme B du récepteur de chimiokine 3 (CXCR3) qui est directement régulée par l'IFNγ.
- L'activation de CXCR3B par CXCL10 à la surface des mélanocytes humains cultivés induit leur apoptose
- Les mélanocytes restants, activés par la production d'IFNγ, expriment des marqueurs de costimulation qui déclenchent la prolifération des lymphocytes T et l'immunité antimélanocytaire qui s'ensuit.
- L'inhibition de l'activation de CXCR3B a empêché cette apoptose et la poursuite de l'activation des cellules T

1. Tulic MK, *et al. Nat Commun*. 2019;10:2178.

Analyse de biopsies cutanées de patients atteints de vitiligo[1]



Article

Anatomically distinct fibroblast subsets determine skin autoimmune patterns

https://doi.org/10.1038/s41586-021-04221-8
Received: 2 March 2020
Accepted: 5 November 2021

Zijian Xu[1,9], Daoming Chen[1,2,9], Yucheng Hu[3], Kaiju Jiang[1], Huanwei Huang[1], Yingxue Du[1], Wenbo Wu[1], Jiawen Wang[1], Jianhua Sui[1], Wenhui Wang[4], Long Zhang[4], Shuli Li[5], Chunying Li[5], Yong Yang[6], Jianmin Chang[7] ✉ & Ting Chen[1,8] ✉

- Comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires qui conduisent à une activité auto-immune structurée dans la peau affectée par le vitiligo.
- Les mélanocytes colorés par immunofluorescence étaient absents de la lésion mais répartis uniformément dans l'épiderme basal de la région du périlésion.
- La majorité des cellules T CD8+ infiltrées se concentrent dans la zone de jonction entre la lésion et la peau périlésionnelle.
- Mécanisme de recrutement local pour les cellules T CD8

1. Xu Z, *et al. Nature.* 2022;601:118-124.

Essais enregistrés sur clinicaltrials.gov

Phase 1

Étude pilote évaluant l'effet du tildrakizumab (anti-IL23) dans le vitiligo, Australie (étude institutionnelle)

Phase 2/3

Évaluation de l'effet et de la tolérance de l'association du baricitinib et de la photothérapie versus la photothérapie chez les adultes atteints de vitiligo progressif, France (étude institutionnelle)

Efficacité et tolérance de l'association d'ANIFROLUMAB (300mg) IV toutes les quatre semaines et de la photothérapie versus la photothérapie chez les adultes atteints de vitiligo progressif (VITANI) (institutionnel)

Évaluation de l'AMG 714 (anti-IL15) pour le vitiligo, États-Unis (Industrie)

Étude visant à évaluer les effets indésirables et le changement d'activité de la maladie avec des comprimés oraux d'Upadacitinib chez des participants adultes atteints de vitiligo non segmentaire, États-Unis (Industrie)

Efficacité et sécurité de l'AS012 chez les sujets atteints de vitiligo non segmentaire, International (Industrie)

Évaluer l'efficacité et la sécurité de la pommade SHR0302 (anti-JAK) chez les patients adultes atteints de vitiligo, Chine (industrie)

Étude de 52 semaines sur les capsules orales de ritlecitinib chez les adultes et les adolescents atteints de vitiligo (actif et stable) (Tranquillo) (Industrie)

1. Clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse https://clinicaltrials.gov/ (consulté en novembre 2023).

Essais enregistrés sur clinicaltrials.gov

Étude visant à évaluer les effets indésirables et l'efficacité des comprimés oraux d'upadacitinib chez les adultes et les adolescents atteints de vitiligo (industrie)

Rapamycine topique quotidienne pour le vitiligo (institutionnel)

Efficacité et tolérance de l'association d'ANIFROLUMAB (300mg) IV toutes les quatre semaines et de la photothérapie versus la photothérapie chez les adultes atteints de vitiligo progressif (institutionnel)

Étude de l'efficacité, de la sécurité et de la tolérabilité du Crisaborole et du PF-07038124 avec ou sans NBUVB dans le vitiligo" (Industrie)

Étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la crème Ruxolitinib chez les participants atteints de vitiligo génital (industrie)

Étude visant à comparer l'efficacité et la sécurité de SCENESSE et de la lumière ultraviolette à bande étroite (NB-UVB) par rapport à la lumière NB-UVB seule chez les patients atteints de vitiligo (industrie)

1. Clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse https://clinicaltrials.gov/ (consulté en novembre 2023).

Quels sont les prochains défis ?

Réduire le fardeau du traitement

Traiter efficacement les zones résistantes (mains et pieds)

Repigmentation à long terme et prévention des rechutes

Traitements d'entretien

Traitements combinés

La sécurité à long terme

Conclusion/Messages à retenir

Une nouvelle ère dans le traitement du vitiligo

Développement de produits biologiques ciblant les cytokines impliquées dans les maladies auto-inflammatoires/auto-immunes

Défi : comment combiner la lutte contre les maladies et la repigmentation ?

Mécanismes distincts pour ces deux étapes

Conclusion/Messages à retenir

Ruxolitinib : premier médicament spécifiquement approuvé pour le vitiligo

Médicaments déjà approuvés par la FDA pour d'autres maladies : anti-JAK-1 et 2 ; anti-CXCR3, anti-CXCL9 et 10, anti-IFN-ɣ, anti-IL1-β.

Médicaments potentiellement intéressants : agonistes WNT ? Anti-CXCR3b ?

Merci de votre attention