

## **LE TRAITEMENT DU VITILIGO PAR LASER EXCIMERE**

*Serge MORDON*  
*Directeur de Recherche*  
*UPRES EA 2689, INSERM IFR 22,*  
*Pavillon Vancostenobel,*  
*CH&U de Lille*  
*59037 Lille Cedex*  
*Tel: +33 (0) 320 446 708*  
*email: mordon@lille.inserm.fr*

### ***Plan***

#### ***Introduction***

#### ***Dépigmentation du vitiligo par laser***

#### ***Repigmentation par photothérapie UV***

#### ***Repigmentation par laser Excimère***

#### ***Le laser Excimère***

#### ***Les résultats des études cliniques***

#### ***Conclusion***

#### ***Bibliographie***

## Introduction

Le vitiligo est connu depuis la nuit des temps puisqu'il est mentionné sur le papyrus d'Ebers, 2500 ans av. J.-C. Le vitiligo peut survenir à n'importe quel âge de la vie, sans distinction d'âge ni de race. On estime qu'environ 1 % de la population est touchée en Europe. Le risque de transmission héréditaire est évalué à 30 %. La dépigmentation est localisée ou ayant se généralise secondairement avec une disparition progressive des mélanocytes dans l'épiderme et les poils. On différencie généralement deux types de vitiligo qui semblent n'avoir en commun que la dépigmentation.

**Le vitiligo localisé** : il est unilatéral et strictement localisé à une zone du visage, du tronc ou des membres, et correspond grossièrement à un territoire d'innervation dit un métamère. Une fois installé, il est peu évolutif et répond mal à la thérapeutique. Il pourrait être une indication de greffe mélanocytaire.

**Le vitiligo généralisé** (vitiligo vulgaire) : les taches sont bien souvent bilatérales, plus ou moins symétriques et surviennent au niveau des zones de frictions et de pression continues. Ce type de vitiligo est volontiers extensif au fil des années et peut aboutir à une dépigmentation plus ou moins totale (vitiligo universalis), atteignant tout le tégument.

Trois stades évolutifs sont distingués dans le cas du vitiligo généralisé:

**Stade 1** : taches hypochromes avec persistance de rares mélanocytes épidermiques

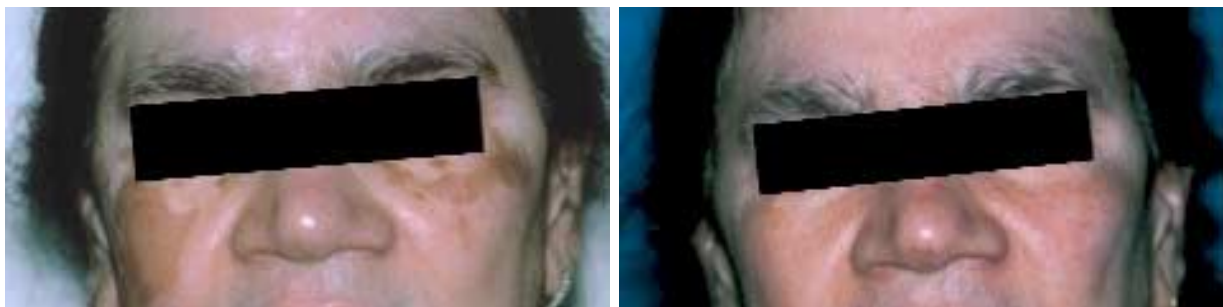
**Stade 2** : taches achromiques avec poils noirs (disparition des mélanocytes épidermiques, mais persistance des mélanocytes folliculaires)

**Stade 3** : taches achromiques avec poils blancs (disparition des mélanocytes ou absence de réservoir folliculaire en peau glabre)

Chez un même patient, certaines taches auront la possibilité de se repigmenter partiellement ou totalement (réservoirs folliculaires préservés) et d'autres ne se repigmenteront pas (zones glabres des extrémités). L'étude des réservoirs mélanocytaires potentiels est un axe important de la recherche appliquée au vitiligo. Au cours de l'évolution de la maladie, les mélanocytes sont progressivement détruits et disparaissent d'abord au niveau des réservoirs épidermiques puis des réservoirs des follicules pileux. Il existe donc deux réservoirs mélanocytaires potentiels : le réservoir épidermique avec une persistance de quelques mélanocytes au niveau de l'épiderme achromique et aussi sur les bords de la tache de vitiligo (Westerhof 2000)

## Dépigmentation du vitiligo par laser

L'utilisation du laser pour le traitement du vitiligo a tout d'abord été proposé en palliatif pour dépigmenter la peau. En effet, en périphérie des taches de vitiligo, il reste souvent un aspect hyperpigmenté qui renforce l'aspect visuel du vitiligo. Njoo a récemment évalué la combinaison d'une application topique de 4-méthoxyphénol (4-MP) suivie d'une irradiation avec un laser Q-switched Rubis (QSR) dans un deuxième temps. Cette évaluation clinique a été réalisée chez 16 patients présentant un vitiligo généralisé. Une dépigmentation totale a été obtenue chez 11 patients avec le 4-MP seule après un délai de 4 à 12 mois. Sur ces 11 patients une repigmentation a été cependant observée sur 4 d'entre eux après un délai de 2 à 36 mois. Ces 4 patients ont alors été traités avec le laser QSR. De la même façon, pour les 5 patients, pour lesquels aucune dépigmentation n'avait été obtenue initialement avec le 4-MP, le QSR a permis d'induire une dépigmentation complète. Après laser, la dépigmentation est obtenue après un délai de 7 à 14 jours. Bien qu'on ne connaisse pas encore, le pourcentage de dépigmentation après laser QSR, celui-ci pourrait donc représenter une alternative intéressante à la 4-MP (Njoo et al. 2000b). Cette étude est confirmée par celle de Thissen qui présente des résultats assez similaires (Thissen and Westerhof 1997).



**Figure 1:** Avant traitement (Njoo et al. 2000b) **Figure 2:** Après dépigmentation au laser Q-Switched Rubis (Njoo et al. 2000b)

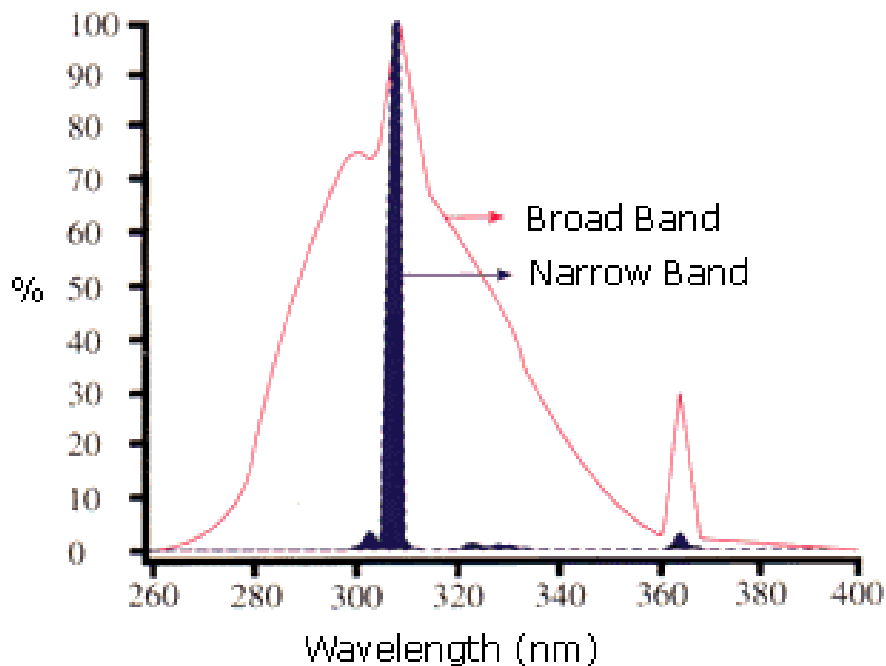
Si la dépigmentation par laser seul ou en association avec des dépigmentants peut présenter un intérêt, la repigmentation des taches de vitiligo reste néanmoins le but des praticiens et de leurs malades.

## Repigmentation par photothérapie UV

La photothérapie aux UVA et plus récemment la photothérapie aux UVB ont montré une réelle efficacité pour la repigmentation de taches achromiques chez certains patients avec néanmoins une repigmentation souvent partielle et instable des taches de vitiligo (Park et al. 1996). De récentes études semblent prouver que la photothérapie UVB seule donne des

résultats équivalents en terme de repigmentation à la photothérapie UVA combinée à une application topique de psoralènes avec cependant moins d'effets indésirables (Westerhof and Nieuweboer-Krobotova 1997) (Berakha and Lefkovits 1985).

L'intérêt de la photothérapie UVB à bande étroite a été maintenant prouvée par plusieurs études. Sachant que l'efficacité des UVB est maximale aux environs de 311nm, le recours aux lampes présentant une émission plus large (typiquement de 280 à 330nm) n'induit que des risques supérieurs d'érythèmes, voire de brûlures et potentiellement un risque accru de cancers cutanés. Plusieurs études cliniques utilisant la source TL-01 de Philips (figure 1) montrent que la photothérapie UVB à bande étroite est efficace et bien tolérée (Scherschun et al. 2001) (Njoo et al. 2000a). Les doses initiales sont de l'ordre de 250mJ/cm<sup>2</sup> et sont progressivement augmentées à chaque séance. Le nombre de séance varie de 20 à 50 suivant les études, aboutissant à des doses cumulées de 20J/cm<sup>2</sup> à 50 J/cm<sup>2</sup>. La technique peut encore être améliorée en utilisant le principe mis en œuvre par Lotti (microphotothérapie - Bioskin®) qui consiste à n'exposer que les zones dépigmentées grâce au couplage de la lumière émise par la lampe UVB 311nm dans une fibre optique. Grâce à l'utilisation d'un diaphragme apposé sur le terminal de la fibre optique, le spot de lumière est adapté au diamètre de la zone à traiter. Sur une série de 8 patients, une repigmentation comprise entre 75 et 100% est obtenue avec des doses cumulées variant de 2,4 J/cm<sup>2</sup> à 6 J/cm<sup>2</sup> (Lotti et al. 1999).



**Figure 3:** Spectres d'émission du tube Philips TL-01 (en noir) et d'une lampe UVB conventionnelle (en rouge)

## **Repigmentation par laser**

La repigmentation des taches de vitiligo est une voie de recherche depuis plusieurs années. Plusieurs tentatives ont été réalisées avec différents lasers mais sans aucun succès. Lanigan a montré que la laser Nd:YAG Qswitched n'induisait aucune repigmentation (Lanigan 1996).

Plus récemment, Knoell a proposé de préalablement traiter les taches achromiques (1 à 3 cm de diamètre) par dermabrasion au laser CO2 afin de stimuler les facteurs de croissance induisant la production de mélanocytes.

L'apparition récente du laser Excimère, proposé initialement pour le traitement du psoriasis, fait maintenant l'objet d'évaluations cliniques pour la repigmentation du vitiligo. Le recours à un laser Excimère au lieu d'une lampe UVB offre les avantages d'une bonne pénétration de cette longueur d'onde jusqu'aux mélanocytes "survivants" avec de plus un débit de photons réglable et plus intense. Enfin, l'utilisation d'une fibre optique couplée à une pièce à main permet d'appliquer très précisément le traitement aux seules zones dépigmentées.

### **Le laser Excimère 308nm Xe-Cl**

La lumière laser excimère est un faisceau produit par un mélange d'un gaz rare et d'un halogène. Dans le cas du laser excimère émettant à 308nm, il s'agit du Xénon et du Chlore. Le mot «excimère» signifie «dimères excités», c'est-à-dire qu'il s'agit de paires excitées de deux atomes (dimères) de gaz. Avec des rendements de 2%, ce laser émet des impulsions de quelques nanosecondes à quelques dizaines de nanosecondes avec une fréquence de répétition de l'ordre de quelques Hz à quelques centaines de Hz. L'énergie de chaque impulsion peut être très variable: de quelques mJ en médecine à quelques Joules dans l'industrie où sont utilisés des lasers excimères de plusieurs mètres de longueurs et pesant plusieurs tonnes (Mordon 2000).

Aujourd'hui deux sociétés américaines et une société européenne commercialisent un laser médical pour cette application. Photomedex a obtenu l'homologation de son laser Xtrac par la FDA en Janvier 2000 pour le traitement du psoriasis et en mai 2001 pour le traitement du vitiligo. En ce qui concerne la société Surgilight, cette homologation lui a été accordée en Août 2000 pour le traitement du psoriasis et fait l'objet d'une procédure 510K pour le vitiligo. La société Wavelight a présenté son laser Excimère en Septembre 2001 et il fait actuellement l'objet d'évaluations cliniques dans plusieurs pays européens. Enfin, l'équipe hongroise, qui a déjà publié plusieurs articles sur le traitement du psoriasis par laser excimère, utilise un laser scientifique Lambda Physik médicalisé (Bonis et al. 1997) (Kemeny et al. 2001)

#### **Laser Xtrac: Photomedex**

Dans le cas du laser Xtrac développé par la société Photomedex, le faisceau est délivré au moyen d'une pièce à main (spot de 2.5cm de diamètre) connecté au laser Excimère par un faisceau de fibres optiques. Ce laser délivre des trains d'impulsions dont la durée est de l'ordre de 30ns à une cadence de pouvant atteindre 100 Hz. Ce laser est relativement volumineux (65 cm x 92cm x 92 cm) et pèse 180kgs. Chaque impulsion ayant une énergie de 5mJ, un temps d'exposition de 1 seconde est donc nécessaire afin d'obtenir 500mJ. Un traitement réalisé sur une zone de 4.9cm<sup>2</sup> (spot de 2.5cm) avec une fluence de l'ordre de 200mJ/cm<sup>2</sup>, nécessite donc un temps d'exposition de 2 sec.



**Figure 4:** Laser Xtrac développé et commercialisé par la société Photomedex. [www.photomedex.com](http://www.photomedex.com)

#### **Laser Excimer Wavelight 308**

Le laser excimère développé et commercialisé par Wavelight Laser Technologie AG a les caractéristiques suivantes: la durée du pulse est de 60 ns avec une fréquence de répétition de 200Hz. A la différence du laser précédent, la transmission du faisceau est effectuée par bras optique. L'énergie de chaque impulsion est de 1,2 mJ. Un temps d'exposition de 2 secondes permet ainsi d'obtenir une énergie de 480 mJ. Avec un diamètre de spot de 1 cm, la fluence est de 300 mJ/cm<sup>2</sup>. Ce laser pèse 115 kgs.



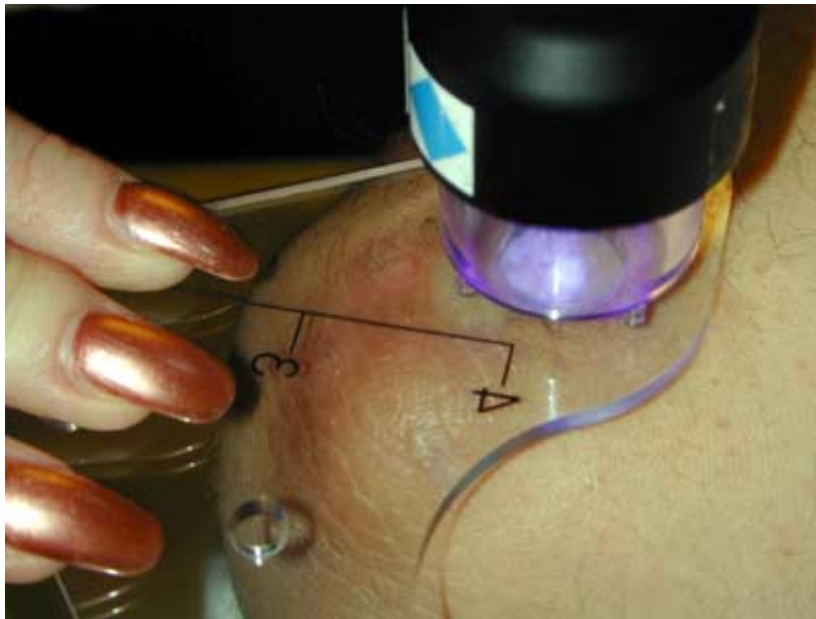
**Figure 5:** Laser développé et commercialisé par la société Wavelight Technologie AG. . <http://www.wavelight-laser.net/>

#### **Laser EX308 : Surgilight**

Le laser EX-308 commercialisé par Surgilight est fabriqué par la société A&A Medical Inc. La durée du pulse est de 120ns et la fréquence de répétition de 25Hz. L'énergie de chaque impulsion est de 3 mJ. Un temps d'exposition de 2 secondes permet ainsi d'obtenir une énergie de 150 mJ. Avec un diamètre de spot de 1 cm, la fluence est donc de 190 mJ/cm<sup>2</sup>. Ce laser est plus compact que les lasers précédents et ne pèse que 58 kgs.

#### **Laser LPX 105 E: Lambda Physik**

Le laser LPX 105 est un laser scientifique "médicalisé". Il délivre des impulsions de 15 ns (énergie: 5,5 mJ) à une fréquence de 20Hz. Il est utilisé avec un spot de 3cm (Baltas et al. 2001).



**Figure 6:** L'utilisation d'une fenêtre en plastique permet d'illuminer uniquement la tache dépigmentée.

### Résultats des études cliniques

Un des premiers articles publiés sur la repigmentation par laser Excimère concerne deux cas d'achromies survenues après un traitement par laser CO<sub>2</sub>. Le protocole clinique consistait tout d'abord à déterminer la DEM (Dose Erythémateuse Minimale) des patients par la technique usuelle en faisant varier la dose de 100 à 300mJ/cm<sup>2</sup>. On irradiait ensuite uniquement la tache achromique grâce à une fenêtre plastique, au moyen d'un laser Xtrax (Photomedex) avec une dose 50mJ/cm<sup>2</sup> plus faible que la DEM préalablement obtenue (doses généralement de l'ordre de 150mJ/cm<sup>2</sup> à 200mJ/cm<sup>2</sup>). On contrôlait à 24 heures, et si la DEM n'était pas reproduite avec cette dose, on irradiait une nouvelle fois avec une dose augmentée de 50mJ/cm<sup>2</sup>. Dix séances (2 fois par semaine) étaient alors réalisées. Ce traitement pouvait être interrompu si 75% de repigmentation était obtenu avant les 10 séances. Les figures suivantes montrent les aspects avant et après traitement. La repigmentation observée restait stable 4 semaines après. Avec cette technique, la durée de chaque traitement est très courte (2 sec pour chaque zone). La dose cumulée d'UVB reste très faible de l'ordre de 1,75J/cm<sup>2</sup> et semble donc suffisante pour stimuler les mélanocytes encore présents dans le derme.



**Figure 7:** Traitement d'une achromie de la joue suite à une volatilisation par laser CO2 d'un nævus intradermique réalisée en 1994. La repigmentation évaluée à 75% est obtenue après 8 séances. (Friedman and Geronemus 2001)



**Figure 8:** Traitement d'une achromie de la lèvre supérieure suite à un relissage au laser CO2 réalisé en 1995. La repigmentation évaluée à 50%, est obtenue après 10 séances. (Friedman and Geronemus 2001)

Il existe encore peu d'études cliniques sur la repigmentation des taches de vitiligo. En juillet 2001, il est uniquement possible de rapporter les résultats de deux études préliminaires.

Spencer a pu montrer en Avril 2001, ces premiers résultats lors du congrès de la Société Américaine des Lasers (Spencer and Nossa 2001). Une étude réalisée chez 19 patients présentant 29 taches stables de vitiligo étaient inclus dans cette étude. Le laser EX 308 de la société Surgilight était utilisé dans cette étude avec une durée d'irradiation de 2 secondes par zone. Chaque zone était irradié 3 fois par semaine avec un maximum de 12 séances. De la même façon que précédemment, le traitement était interrompu si 75% de repigmentation était obtenue. Par contre, les doses étaient progressivement augmentées de 50% toutes les deux séances. Parmi ces 19 patients, 12 patients ont obtenu à 6 mois une repigmentation comprise entre 75 et 100%. D'une manière générale, la repigmentation était d'abord observée autour

des follicules pileux. Pour certains de ces patients, ce résultat était atteint avec uniquement 6 séances. Pour les 7 autres patients, la repigmentation était inférieure à 25% et indiquent peut être que le réservoir de mélanocytes était insuffisant. Les figures suivantes montrent les résultats obtenus chez 2 patients. Là aussi la dose cumulée reste relativement faible, comprise entre 3,6 J/cm<sup>2</sup> et 4,7 J/cm<sup>2</sup>.

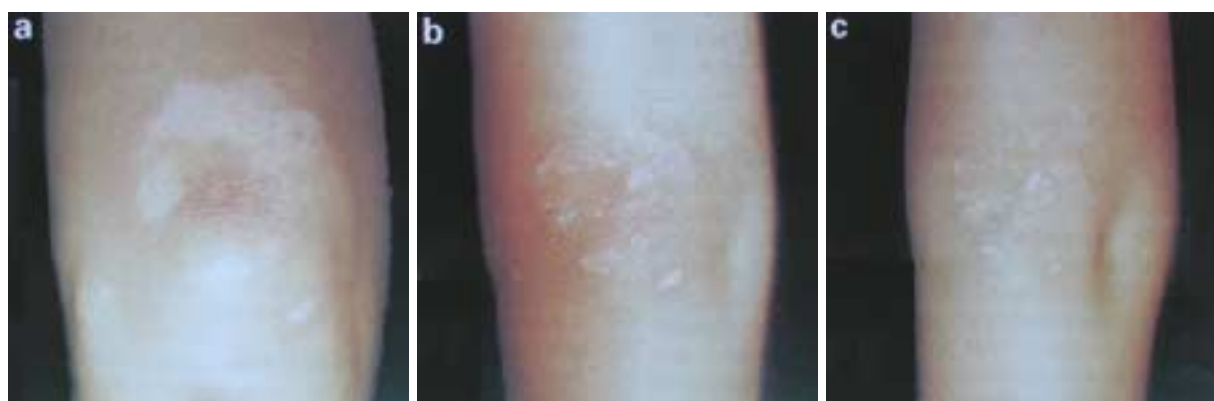


**Figure 9:** Vitiligo du coude résistant à la PUVA. Avant et après 12 séances au laser Excimère (Spencer and Nossa 2001). Repigmentation partielle



**Figure 10:** Vitiligo périoculaire. Avant et après 6 séances. Dans ce cas, une repigmentation totale est obtenue 6 mois après l'arrêt du traitement (Spencer and Nossa 2001).

En juin 2001, l'équipe hongroise a publié ses premiers résultats de repigmentation obtenus avec un laser Excimère Lambda Physik. Ces résultats ne portent que sur une seule patiente traitée pour un vitiligo du coude. Les taches ont été traitées 3 fois par semaine pendant 5 semaines avec une dose initiale de augmentée de 50mJ/cm<sup>2</sup> à chaque séance. La dose totale cumulée à l'issue du traitement est de 7J/cm<sup>2</sup>. Une repigmentation a été observée 3 mois après le début du traitement. Cette repigmentation était d'abord observée autour des follicules pileux. Aucun effet indésirable n'a été observé pendant tout la durée du traitement. Enfin, le suivi de cette patiente a montré que la repigmentation restait stable un an après l'arrêt du traitement.



**Figure 11a:** coude avant traitement (Baltas et al. 2001)

**Figure 11b:** après 6 mois de traitement

**Figure 11c:** 3 mois après l'arrêt complet du traitement

## Conclusion

Les premiers résultats cliniques obtenus avec le laser excimère montre que cette technique pourrait être utile pour la repigmentation des taches de vitiligo. Le mécanisme n'est pas encore bien compris. Les auteurs s'accordent néanmoins sur une stimulation des "réserves" de mélanocytes présentes autour des follicules pileux. Le principal avantage de cette nouvelle technique pourrait être tout d'abord une irradiation limitée aux zones dépigmentées, et surtout d'avoir recours à une dose d'UV considérablement inférieure aux doses utilisées avec la photothérapie UVB conventionnelle. Les plus récentes études réalisées par photothérapie UVB à 311nm rapportent des doses cumulées variant de 20 à 50 J/cm<sup>2</sup> (20 à 50 séances) (Njoo et al. 2000a) (Scherschun et al. 2001), c'est à dire une dose 3 à 20 fois supérieure aux doses rapportées par Baltas et Spencer.

## Remerciements

L'auteur tient à exprimer sa profonde gratitude au Dr. N. FOURNIER pour la relecture de cet article.

## Bibliographie

Baltas, E.; Nagy, P.; Bonis, B.; Novak, Z.; Ignacz, F.; Szabo, G.; Bor, Z.; Dobozy, A.; and Kemeny, L. Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol*, 144(6):1266-7., 2001.

Berakha, G.J., and Lefkovits, G. Psoralen phototherapy and phototoxicity. *Ann Plast Surg*, 14(5):458-61., 1985.

Bonis, B.; Kemeny, L.; Dobozy, A.; Bor, Z.; Szabo, G.; and Ignacz, F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet*, 350(9090):1522., 1997.

Friedman, P.M., and Geronemus, R.G. Use of the 308-nm Excimer Laser for Postresurfacing Leukoderma. *Arch Dermatol*, 137(6):824-825., 2001.

Kemeny, L.; Bonis, B.; Dobozy, A.; Bor, Z.; Szabo, G.; and Ignacz, F. 308-nm excimer laser therapy for psoriasis. *Arch Dermatol*, 137(1):95-6., 2001.

Knoell, K.A.; Schreiber, A.J.; and Milgraum, S. Treatment of vitiligo with the ultrapulse carbon dioxide laser in patients concomitantly receiving oral psoralen plus UV-A therapy. *Arch Dermatol*, 133(12):1605-6., 1997.

Lanigan, S.W. Failure of Q-switched Nd/YAG laser to repigment vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 21(3):245-6., 1996.

Lotti, T.M.; Menchini, G.; and Andreassi, L. UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 13(2):102-8., 1999.

Mordon, S. Le traitement du psoriasis par laser excimère,. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 101:14-18, 2000.

Njoo, M.D.; Bos, J.D.; and Westerhof, W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol*, 42(2 Pt 1):245-53., 2000a.

Njoo, M.D.; Vodegel, R.M.; and Westerhof, W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4- methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol*, 42(5 Pt 1):760-9., 2000b.

Park, S.H.; Hann, S.K.; and Park, Y.K. Ten-year experience of phototherapy in Yonsei Medical Center. *Yonsei Med J*, 37(6):392-6., 1996.

A paraître dans Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie, 2001

Scherschun, L.; Kim, J.J.; and Lim, H.W. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 44(6):999-1003., 2001.

Spencer, J., and Nossa, R. 308nm Excimer Laser Treatment of Vitiligo. *21th Annual meeting of the American Society for laser Medicine and Surgery*. New Orleans, Louisiana, USA: ASLMS, 2001. pp. 19.

Thissen, M., and Westerhof, W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol*, 36(5):386-8., 1997.

Westerhof, W. Vitiligo management update. *Skin Therapy Lett*, 5(6):1-2, 2000.

Westerhof, W., and Nieuweboer-Krobotova, L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol*, 133(12):1525-8., 1997.

---