

Étude comparative d'un extrait végétal possédant une activité superoxyde dismutase et catalase (Vitix) plus photothérapie UVB sélective *versus* son excipient plus photothérapie UVB sélective dans le traitement du vitiligo vulgaire

A. KHEMIS, J.-P. ORTONNE - Service de dermatologie - Hôpital de l'Archet II - 06802 Nice Cedex

Selon une hypothèse récente, le vitiligo résulte d'une anomalie des mécanismes de détoxification des mélanocytes (1). Un déficit en catalase et en thiorédoxine réductase, deux des principales enzymes de détoxification, a été démontré chez les patients atteints de vitiligo (2). Cette étude intra-individuelle en double aveugle, contrôlée, randomisée, a pour but de comparer un extrait végétal ayant une activité superoxyde dismutase et de catalase (Vitix) et de photothérapie UVB sélective (NB-UVB) à l'association de l'excipient (éXP) et de photothérapie UVB sélective chez des patients atteints de vitiligo bilatéral des membres ou du tronc depuis plus de 3 mois.

Sujets et méthodes

1 - Sujets

• CRITÈRES D'INCLUSION

Patients présentant depuis plus de trois mois au moins deux plaques de vitiligo du visage, du tronc ou des membres (à l'exception des protubérances osseuses, des mains et des pieds) de topographie grossièrement symétrique et de taille comprise entre 5 et 30 cm².

• CRITÈRES D'EXCLUSION:

- Patients présentant un vitiligo instable, un vitiligo associé à des poils amélaniques ou associé à une pathologie thyroïdienne connue;
- patients ayant reçu un traitement systémique ou topique pour le vitiligo dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude;
- patients traités par photothérapie dans les 12 mois précédant l'inclusion.

2 - Critères d'évaluation

• ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

- Critère principal: réduction d'au moins 50% de la surface lésionnelle après 168 jours de traitement.

- Critères secondaires:

- évolution au cours du temps par analyse planimétrique de la surface lésionnelle moyenne dans les deux groupes. La surface lésionnelle est reproduite sur un calque, traité par analyse d'image qui permet de quantifier cette dernière;

- analyse des préférences triangulaires de l'investigateur sur les lésions cibles et non cibles.

• ÉVALUATION DE LA TOLÉRANCE

La tolérance sera évaluée tout au long de l'étude par le recueil des événements indésirables. L'investigateur l'évaluera par une échelle à 4 niveaux.

3 - Méthodologie de l'étude

Pour chaque patient deux lésions cibles de topographie grossièrement symétriques d'au moins 10 cm ont été sélectionnées.

Le produit à l'étude ou son excipient a été appliqué en quantité contrôlée (0,25 mg/6 cm²) sur l'une ou l'autre des plaques tests selon un schéma de randomisation mentionné sur le tube. Les produits ont été utilisés à raison de deux fois par jour (matin et soir) pendant six mois. Des photographies en lumière ordinaire et en UV ont été réalisées à l'inclusion et à chacune des visites mensuelles.

Les séances d'UVB thérapie avaient lieu à l'hôpital à raison de deux séances hebdomadaires en moyenne et selon un protocole décrit dans le **tableau I**.

Séance	en J/cm ²	Séance	en J/cm ²
1	0,190	8	0,600
2	0,230	9	0,700
3	0,280	10	0,700
4	0,340	11	0,850
5	0,410	12	0,850
6	0,500	13	1,000
7	0,500	14	1,000

Tableau I: Protocole UVB vitiligo

4 - Analyse statistique

L'analyse du critère principal d'efficacité (la réduction de la surface lésionnelle d'au moins 50% dans le groupe Vitix et le groupe placebo) a été réalisée par un test du χ^2 pour séries appariées.

L'analyse des préférences triangulaires au cours du temps a été réalisée par un test du χ^2 de tendance.

Résultats

1 - Description de la population

Trente sujets (9 hommes et 21 femmes d'âge moyen 47 ans) ont été inclus dans l'étude.

2 - Perdus de vue

Sur 30 sujets inclus dans l'étude, 29 ont reçu le traitement et 17 ont poursuivi l'étude jusqu'à son terme et ont été analysés pour l'efficacité.

3 - Analyse des résultats

• CRITÈRE PRINCIPAL

Sur les 17 sujets:

- 4 sujets (23,5%) n'ont obtenu aucune repigmentation quel que soit le produit considéré;

- 4 sujets (23,5%) ont obtenu une réduction de la plaque de vitiligo quel que soit le produit considéré;

- 6 sujets (35,3%) ont obtenu une réduction de plus de 50% de la surface de la plaque lésionnelle avec l'association Vitix + NB-UVB, mais pas avec l'association éXP + NB-UVB;

- 3 sujets (17,7%) ont obtenu une réduction > 50% de la plaque lésionnelle avec éXP + NB-UVB, mais pas avec Vitix + NB-UVB. La probabilité de la réduction d'au moins 50% de la plaque lésionnelle est deux fois plus importante avec Vitix + NB-UVB qu'avec éXP + NB-UVB, mais cette différence n'est pas statistiquement significative (**Tab. II**).

Vitix Fréquence Pourcentage	< 50% par rapport à JO	Placebo > 50% par rapport à JO	Total
< 50% par rapport à JO	4 23,53	3 17,65	7 41,18
> 50% par rapport à JO	6 35,29	4 23,53	10 58,82
Total	10 58,82	7 41,18	17 100,00

Tableau II : Résultats du Vitix en fonction de ceux du placebo

• CRITÈRES SECONDAIRES

L'analyse planimétrique du pourcentage de diminution de la surface de la lésion cible par rapport à JO est significativement plus importante avec Vitix + NB-UVB qu'avec éXP + NB-UVB (Tab. III).

	N	NMiss	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
ASC-Vitix	16	14	0,69	0,22	0,41	1,07
ASC-PLB	16	14	0,81	0,22	0,53	1,24

Tableau III : ASC du pourcentage de diminution/JO par produit

L'analyse des préférences triangulaires de l'investigateur concernant les lésions cibles montre que la réponse Vitix + NB-UVB repigmente plus vite que éXP + NB-UVB est significativement plus fréquente que les autres réponses (éXP + NB-UVB repigmente plus vite ou mieux que Vitix + NB-UVB ou que éXP + NB-UVB repigmente autant que Vitix + NB-UVB) (Fig. 1).

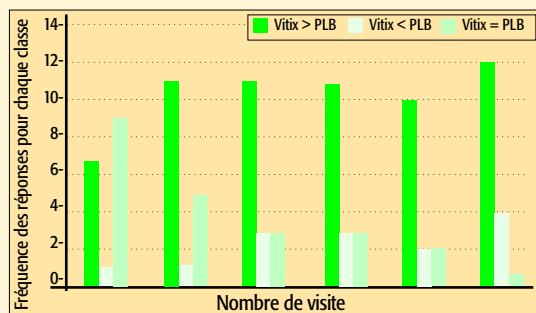


Figure 1 : Fréquence triangulaire : lésions cibles

De même, la proportion de réponses Vitix + NB-UVB repigmente plus vite ou mieux que les lésions non cibles est significativement plus importante que Vitix + NB-UVB repigmente autant et à vitesse équivalente que les lésions non cible ($p < 0.001$) (Fig. 2).

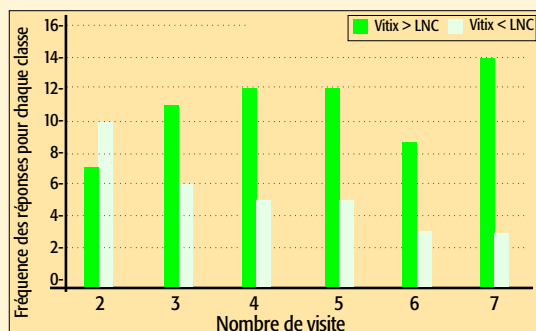


Figure 2 : Fréquence triangulaire : Vitix versus lésions cibles

• TOLÉRANCE

Aucun événement indésirable n'a été notifié au cours de l'étude, le produit a été très bien toléré.

Discussion Conclusion

Les contraintes extrêmement sévères de l'étude dont la durée était de six mois avec des séances de photothérapies bihebdomadaires sont responsables du nombre important d'arrêts prématurés ce qui peut gêner l'analyse globale d'efficacité.

Malgré ces aléas, les critères principaux et secondaires montrent une tendance très nette en faveur de l'association Vitix même si elle n'est pas statistiquement significative pour le critère principal.

Il est intéressant de noter que les évaluations aveugles de l'investigateur montrent sans ambiguïté une préférence pour l'association Vitix.

L'excellente tolérance du traitement mérite d'être soulignée.

L'ensemble des résultats montre que l'adjonction d'une association superoxyde dismutase catalase (Vitix) à la photothérapie UVB sélective permet d'améliorer le taux de repigmentation par rapport à la photothérapie UVB sélective seule. Ces résultats très encourageants devront être confirmés par une étude impliquant une population plus importante de patients atteints de vitiligo. ■

RÉFÉRENCES

- 1 - Schallreuter KU, Moore J, Wood JM *et al.* *In vivo* and *in vitro* evidence for hydrogen peroxide (H_2O_2) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and in successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *Symposium Proc. J Invest Dermatol* 1999 ; 4 : 91-6.
- 2 - Maresca V, Rocella M, Rocella F *et al.* Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1997 ; 109 : 310-3.
- 3 - Westerhof W, Nieuweboer-Krobotal L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997 ; 133 : 1525-8.