

Thérapeutique

Les inhibiteurs de JAK : un espoir dans le traitement de la pelade ?

RÉSUMÉ : L'intérêt pour des traitements innovants de la pelade a eu une croissance extraordinaire ces dernières années avec la publication des premiers résultats très prometteurs d'essais cliniques sur les inhibiteurs de JAK, ouvrant le champ à de nouveaux paradigmes de traitement. À ce jour, les questions subsistent sur la pérennité des résultats, la sécurité et les effets indésirables à long terme de cette classe thérapeutique, sachant que l'infection des voies respiratoires hautes a été répertoriée comme l'un des potentiels effets secondaires, principalement des inhibiteurs de JAK oraux. Les informations ci-dessous représentent une mise au point de l'état actuel des recherches internationales et ne doivent pas être considérées comme une modalité à mettre en pratique, toutes les données n'étant pas validées par les autorités de santé françaises.



Y. ZIVIC

Consultante – European LED Academy
Enseignante (Archimède Faculté de médecine
Paris-Est, CRÉTEIL).
Consultante, MSc Cosmetic Medicine, LONDRES.

L'*alopecia areata*, communément appelée pelade, est une forme d'alopécie ayant une incidence de 2 % en population mondiale, sans prédominance de genre. Aux États-Unis, cette incidence représente, selon la *National Alopecia Areata Foundation*, un risque d'être atteint d'une forme de pelade de 1,7 % au cours d'une vie, ce qui équivaut à 6,5 millions d'Américains [1]. En France, une étude de l'INSERM estimait en 2004 le nombre de personnes concernées à 80 000 [2]. Ces chiffres ont dû augmenter depuis, le stress chronique de nos modes de vie occidentaux n'étant pas fait pour l'améliorer.

Une alopecie en plaques

1. Clinique

L'*alopecia areata* est un désordre auto-immun dirigé contre les follicules pileux, cliniquement caractérisé par une perte pileuse apparaissant en une ou plusieurs plaques de peau glabre, en général localisées, bien définies, circulaires,

asymptomatiques, sans érythème ni desquamation particuliers. À l'examen dermatoscopique, on relève, dans les premiers stades de la maladie, des cheveux caractéristiques en point d'exclamation. Cette alopecie est non cicatricielle, non atrophique, la plupart du temps autolimitative à un patch isolé et la repousse est généralement spontanée. Néanmoins, l'évolution d'une pelade reste difficile à prédire. Si la majorité des patients atteints ne vivra qu'un seul épisode de pelade dans sa vie, il est estimé que 27 % développeront une forme multiplaques et multirécurente [3].

La pelade peut progresser en alopecie totale du cuir chevelu (*alopecia totalis*) ou s'étendre au corps (*alopecia universalis*). La littérature décrit aussi d'autres variantes, plus rares, de la pelade : l'*alopecia ophiasis*, telle une vague de peau glabre sur les faces latérales du cuir chevelu, un autre sous-type dans lequel le *blanchiment des cheveux* apparaît de façon soudaine et prématurée, par l'action d'anticorps dirigés contre les mélanocytes des cheveux pigmentés,

tel un vitiligo folliculaire. Et l'*alopecia areata incognita*, qui est une chute de cheveux principalement dans les zones occipito-pariétales [4].

2. Étiologie encore peu connue

Deuxième cause de chute des cheveux derrière l'alopecie androgénique, la pelade résulte de mécanismes physiopathologiques encore mal connus, ayant une origine multifactorielle avec des facteurs génétiques, immunitaires et psychologiques (un stress émotionnel comme une séparation, par exemple). Les chercheurs s'accordent globalement, s'appuyant sur de nombreux arguments histologiques, à définir la pelade comme une pathologie auto-immune spécifique d'organe, dans laquelle les cellules de l'immunité se dressent contre les follicules pileux et leurs bulbes qu'elles vont

considérer comme des corps étrangers (**fig. 1**). Cette réaction immunologique ne va pas détruire les follicules pileux mais stopper prématurément le cycle pileux en phase anagène. Les cofacteurs d'un pronostic moins favorable de la pelade sont : son apparition à un âge précoce, l'altération concomitante des ongles, l'ampleur de la perte pileuse et, bien sûr, l'existence d'antécédents familiaux représentant une prédisposition génétique et/ou troubles auto-immuns sous-jacents, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lichen plan, la maladie cœliaque ou le vitiligo, entre autres [5]. Cette atteinte peut être aggravée par le stress chronique, les épisodes d'infections virales et les bouleversements hormonaux. L'impact psychologique majeur et la souffrance émotionnelle des patients sont notoires, d'autant que peu de traitements jusqu'à présent se

sont montrés satisfaisants dans les cas sévères [3].

3. Diagnostics différentiels

La pelade ne doit pas être confondue avec d'autres types d'alopecies non cicatricielles localisées comme la *trichotilomanie* ou l'atteinte capillaire associée à la *teigne*, d'autres types d'alopecies diffuses comme l'*effluvium* télogène, une chute de cheveux d'origine médicamenteuse ou thyroïdienne, les formes d'alopecie cicatricielles localisées comme la pseudopelade secondaire, les folliculites ou la perte pileux post-traumatique.

■ Les traitements existants

Il n'existe pas de traitement spécifique de la pelade, la plupart du temps, dans 80 % des formes légères, les cheveux repoussent spontanément au bout de douze mois. Dans certains cas, la réponse peut prendre moins d'un an, dans d'autres plusieurs années. Cet excès de zèle du système immunitaire épargnant les cellules souches des follicules pileux, quelques traitements de première intention sont proposés et souvent initiés par un dermatologue aux premiers stades de la pelade. Dans l'ensemble, avec des différences selon les législations de chaque pays, la prise en charge de la pelade consiste en traitements topiques (corticostéroïdes, minoxidil, diphénylcyclopropénone, dioxyantranol), corticostéroïdes intralésionnels ou par voie systémique, puvathérapie (UVA), immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporines) et analogues de la prostaglandine (latanoprost, bimatoprost) pour le traitement de la perte des cils [6].

Dans les thérapies laser, les premiers travaux de Trelles *et al.* décrivaient une repousse satisfaisante des cas de pelade traités par laser HeNe (Hélium Néon) à 632,8 nm, 4 J/cm² par semaine [7]. L'émergence des *Light Emitting Diodes* (LEDs), plus simples d'utilisation, a per-

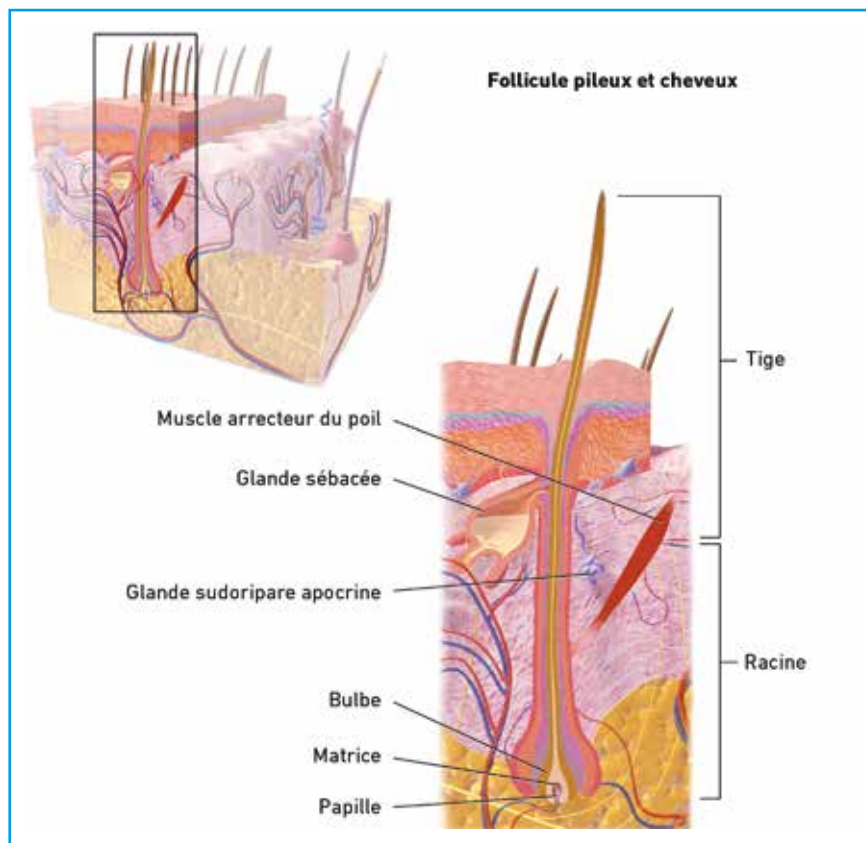


Fig. 1 : Représentation schématique de la structure du follicule pilo-sébacé ou appareil pilo-sébacé par Blausen.com staff (2014) *Medical gallery of Blausen Medical* [18]. Dans la pelade, les facteurs dysimmunitaires dominent et les auto-anticorps prennent pour cible le follicule pileux, son bulbe et le cycle pileux.

Thérapeutique

mis de mieux comprendre le rôle des biophotons dans la mitigation de l'inflammation et la modulation de l'activité des récepteurs des neuromédiateurs et des fibres nerveuses qui participent à l'immunité cutanée. La photobiomodulation par LEDs a aussi une action de régulation positive de l'adénosine-triphosphate (ATP) optimisant la phase anagène des follicules pileux. Une revue systématisée récente a rapporté les résultats obtenus avec l'application de 635 nm et 810 nm sur des plaques de pelade pour contrecarrer l'état inflammatoire et stimuler la repousse [8].

Les essais de traitement des pelades décalvantes ou universelles n'ont malheureusement montré qu'une efficacité inconstante jusqu'à présent, ne laissant que peu d'options aux patients, hormis le camouflage par prothèse capillaire.

Place des anti-JAK

Plus récemment, l'utilisation par voie orale et topique d'inhibiteurs de l'enzyme Janus kinase (JAK) a montré un certain degré d'efficacité suscitant l'intérêt des praticiens et du public concerné. Pour comprendre ce concept thérapeutique, il nous faut nous pencher sur le rôle des lymphocytes T régulateurs (LTregs) dans la prévention et le développement de la pelade en tant que pathologie auto-immune. En effet, les LTregs permettent de contrôler les réponses inflammatoires et la tolérance immunitaire. Les études portant sur la vie du follicule pileux ont révélé la double action de son système de défense visant d'une part, en phase anagène à le protéger dans un cocon immunitaire privilégié et, d'autre part, à réguler le cycle pileux par l'immunité innée et adaptative. Dans la pelade, cette immunité privilégiée du follicule pileux est compromise, laissant place aux auto-antigènes et aux cellules T auto-réactives. À l'examen histologique, on retrouve un infiltrat lymphocytaire T périlbulbaire [9]. Une étude parue dans *Nature* a permis de mettre en lumière

l'expression très significative du ligand pour le récepteur-activateur privilégié *NKG2D* (*Natural Killer Cell-Activating Receptor*) au site même d'infiltration des lymphocytes T CD8+ ainsi qu'une nette élévation de l'expression de certaines cytokines ayant un rôle de médiateur dans l'activation de ces lymphocytes cytotoxiques [10].

Les JAK ayant une activité en aval de ces cytokines, l'inhibition de l'un ou de plusieurs d'entre eux est apparue comme une hypothèse thérapeutique intéressante et innovante. En pratique, la famille Janus Kinase comporte quatre types : JAK1, JAK2, JAK3 et la Tyrosine Kinase 2 ou TYK2. Les récepteurs de ces JAK sont à l'origine de la transmission du signal des cytokines et des interleukines. En dermatologie, les inhibiteurs de JAK (JAKi ou anti-JAK) ont suscité un intérêt dans le traitement de la dermatite atopique, du psoriasis, du vitiligo, du lupus, du lichen plan, de la dermatomyosite ou encore de la sarcoïdose. Certains développements ont abouti, pour d'autres les études sont encore en cours. Les premières générations d'anti-JAK inhibent deux JAK voire plus, alors que les anti-JAK de seconde génération ont une activité bien plus sélective, ciblant un seul JAK (**fig. 2**). L'essor de cette classe thérapeutique est soutenu depuis 2020 par une autorisation de mise sur le marché

(AMM) de l'anti-JAK1/2 baricitnib dans le traitement de seconde intention de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et par quelques autorisations temporaires d'utilisation de cohorte (ATU) d'autres anti-JAK. Cependant, des effets indésirables existent, surtout avec les anti-JAK de première génération : infections (rhinopharyngites, infections urinaires, réactivation du virus de l'herpès), troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée), perturbations du bilan sanguin (cytopénie, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, élévation des transaminases, hyperbilirubinémie), troubles cardiaques, et un signal de pharmacovigilance sur les risques de thrombo-embolie veineuse [11, 12].

Un des premiers essais cliniques pour une application dermatologique avait donné, dès 2014, de très bons résultats sur un psoriasis du cuir chevelu traité par l'anti-JAK1/3 tofacitinib. Le sujet souffrait aussi de pelade sévère qui, au terme de l'étude, fut résolue avec repousse complète [13]. Cette découverte suscita un engouement dans la communauté scientifique puis l'enthousiasme laissa place aux analyses plus poussées et à un optimisme plus raisonné.

Quatre études ont marqué l'évolution des connaissances sur les inhibiteurs de JAK et redonné espoir aux patients

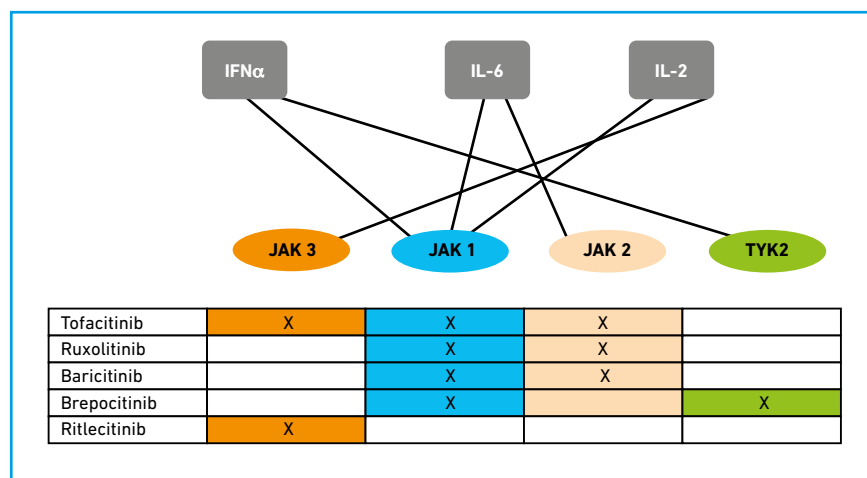


Fig. 2 : Les différents anti-JAK/TYK2 et leur activité, adaptation schématisée des données [19].

POINTS FORTS

■ La Pelade

- Maladie caractérisée par :
 - l'activation systémique significative du système immunitaire ;
 - l'association fréquente avec les troubles cardiovasculaires ;
 - le risque accru de développer une maladie du métabolisme ;
 - l'association fréquente de comorbidités à caractère inflammatoire ou auto-immun ;
 - une modification notoire du microbiote intestinal ;
 - une perturbation importante du sommeil ;
 - l'altération significative de la qualité de vie du patient.
- La sévérité d'une pelade se mesure en pourcentage de chute de cheveux à l'aide de l'échelle *Severity of Alopecia Tool* ou *SALT score* :

Chute faible	SALT	≤ 20
Chute modérée	SALT	21-49
Chute importante	SALT	50-100
- Les scores ≥ 21 sont considérés être l'indication d'un traitement systémique.

■ Les inhibiteurs de Janus kinase (JAK)

- Kinases responsables de la transmission de l'information inflammatoire aux cellules.
- Les cytokines pro-inflammatoires agissent sur les cellules *via* les JAKs.
- Quatre sous-types : JAK1 – JAK2 – JAK3 – TYK2.
- Selon le type de Janus kinases inhibés, les effets thérapeutiques diffèrent ainsi que les possibles effets secondaires.
- Deux générations thérapeutiques d'inhibiteurs de JAK :
 - 1^{re} génération agissant sur un ou deux JAKs ;
 - 2^e génération agissant de façon plus sélective sur 1 JAK.
- Baricitinib (*Olumiant*), a été le 1^{er} inhibiteur de JAK1 et JAK 2 approuvé par la FDA en juin 2022 pour le traitement oral de la pelade sévère chez l'adulte.
- Traitement d'avenir mais à considérer avec précaution.
- D'autres spécialités à usage oral ou topique sont en cours d'études.

atteints de pelade. Voici les données de ces travaux :

>>> **L'application topique du ruxolitinib**, un anti-JAK1/2, fût rapportée par Craiglow *et al.* en 2016 dans un cas clinique atteint d'*alopecia universalis*. La patiente n'avait pas d'antécédents médicaux ou familiaux de pelade ni d'autre maladie auto-immune et, après échec des thérapies de première intention, reçut une formulation

topique de ruxolitinib à 0,6 % deux fois par jour pendant douze semaines. Le traitement permit la repousse complète des sourcils et de 10 % du cuir chevelu. Les auteurs conclurent que les inhibiteurs de JAK en topique représentent une piste thérapeutique d'avenir et doivent continuer à être évalués. Ils peuvent aussi avoir un intérêt pour les populations pédiatriques afin d'éviter les effets indésirables des formes orales [14].

>>> **Quelques années plus tard en 2020**, une autre étude randomisée, en double aveugle ne trouva ni résultats significatifs, ni effets indésirables lors du traitement de patients atteints de pelade recevant en topique une crème à 1,5 % de ruxolitinib. Les auteurs ont conclu regretter ne pas avoir testé un dosage différent de cet anti-JAK topique dans un groupe comparatif mais qu'ils allaient poursuivre leurs travaux [15].

>>> **En 2022, Guttman-Yassky *et al.*** menèrent une sous-étude de 24 semaines en réalisant des biopsies de cuir chevelu sur les 46 patients d'un essai clinique, randomisé, en double aveugle, contre placebo de phase II portant sur le ritlecitinib, un anti-JAK3 et le brepocitinib, un anti-JAK1/TYK2. Les auteurs ont décrit une amélioration de 100 % du transcriptome des zones traitées avec disparition du volume lésionnel et repousse des cheveux [16].

>>> **Très récemment, deux essais cliniques contrôlés**, randomisés, contre placebo de phase III (BRAVE-AA1/n = 654 et BRAVE-AA2/n = 546) ont été menés par King *et al.* en 2022 sur des patients atteints de pelade sévère (score au-dessus de 50 sur le *Severity Alopecia Tool* –SALT), recevant l'anti-JAK1/2 baricitinib à 2 mg ou 4 mg/jour par voie orale. Au terme de 36 semaines de traitement, le score SALT des cas traités est descendu de ≥ 50 à ≤ 20, soit 30 points de moins, pour 38,8 % des patients ayant reçu le traitement à 4 mg, 22,8 % de ceux ayant reçu 2 mg, contre 6,2 % dans le groupe placebo (p < 0,001). Ces excellents résultats ont été suivis chez certains patients de quelques effets indésirables rapportés par les auteurs : augmentation de l'acné, de la créatine kinase et du cholestérol LDL/HDL [17].

■ Conclusion

Si les recherches scientifiques n'ont pas encore révélé les auto-antigènes impliqués dans la pelade, il existe, bien que sans consensus, de nombreux traitements dont les résultats sont malheureux.

Thérapeutique

sement peu satisfaisants ou inconstants. Dans ce contexte, les inhibiteurs de la Janus kinase oraux en monothérapie semblent plus prometteurs que les biothérapies habituelles, en proposant une certaine fenêtre thérapeutique aux patients ayant une pelade de moins de cinq ans et aux patients plus jeunes. Les anti-JAK topiques, avec un meilleur profil de sécurité, peuvent aussi représenter un espoir pour les patients ayant des facteurs de risques accrus. L'évolution des recherches dans cette classe thérapeutique est à suivre ; d'autres études plus solides seront indispensables pour conforter l'enthousiasme des premiers résultats. Il faut aussi retenir que d'autres maladies auto-immunes doivent être recherchées chez les individus développant une pelade et que les multifacettes de cette alopecie nécessitent une compréhension et une prise en charge sophistiquée couvrant tous ses aspects. Nous savons que la santé doit être prise en compte dans sa globalité et associée à la notion de bien-être complet, aussi bien physique que mental et social, selon l'OMS. Cette définition s'applique aux personnes qui souffrent de pelade : la prise en charge psychologique accompagnera toujours le traitement médical.

BIBLIOGRAPHIE

- VILLASANTE FRICKE AC, MITEVA M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Invest Dermatol*, 2015;8:397-403.
- INSERM, THOMAS G. La pelade : une maladie probablement auto-immune qui n'est pas rare en France, Enquête RS2004-2, réseau Sentinelles, Unité INSERM U 707, Faculté de Médecine PMC, 2004.
- DARWIN E, HIRT PA, FERTIG R *et al.* Alopecia Areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. *Int J Trichology*, 2018;10,51-60.
- ALESSANDRINI A, STARACE M, BRUNI F *et al.* Alopecia areata incognita and diffuse alopecia areata: clinical, trichoscopic, histopathological, and therapeutic features of a 5-year study. *Dermato Pract Concept*, 2019;9:272-277.
- MACLEAN KJ, TIDMAN MJ. Alopecia areata: more than skin deep. *The Practitioner*, 2013;257:29-32.
- LEE S, LEE WS. Management of alopecia areata: updates and algorithmic approach. *The J Dermatol*, 2017;44, 1199-1211.
- TRELLES MA, MAYAYO E, CISNEROS JL. Tratamiento de la alopecia areata con laser HeNe. *Investigacion Y Clinica Laser*, 1984;1:15-17.
- DELANEY SW, ZHANG P. Systematic review of low-level laser therapy for adult androgenic alopecia. *J Cosmet Laser Ther*, 2018; 20:229-236.
- LI J, TA J, MARTINO MM *et al.* regulatory t-cells: potential regulator of tissue repair and regeneration. *Front Immunol*, 2018;9:585.
- PETUKHOVA L, DUVIC M, HORDINSKY M *et al.* Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*, 2010;466:113-117.
- SOLIMANI F, MEIER K, GHORESCHI K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*, 2019;10,2847.
- PHILIPPOTEAUX V, DEPREZ A, NOTTEZ E *et al.* Caractéristiques des patients traités par JAK inhibiteurs dans la polyarthrite rhumatoïde avant et après les alertes sur le potentiel surrisque thromboembolique veineux, *Revue du Rhumatisme*, 2021;10:212.
- CRAIGLOW BG, KING BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2014;134,2988-2990.
- CRAIGLOW BG, TAVARES D, KING BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152, 490-491.
- OLSEN EA, KORNACKI D, SUN K *et al.* Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: A 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82,412-419.
- GUTTMAN-YASSKY E, PAVEL AB, DIAZ A *et al.* Ritlecitinib and brepocitinib demonstrate significant improvement in scalp alopecia areata biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:1318-1328.
- KING B, OHYAMA M, KWON O *et al.* Two Phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata. *N Engl J Med*, 2022;386:1687-1699.
- Blausen.com staff (2014) Medical gallery of Blausen Medical 2014. WikiJournal of Medicine 1 (2). ISSN 2002-4436., CC BY 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0> via Wikimedia Commons
- LIN CM, COOLES FA, ISAACS JD. Basic mechanisms of JAK inhibition. *Mediterr J Rheumatol*, 2020;31,100-104.
- SCHNEIDER Mr, SCHMIDT-ULLRICH R, PAUS R. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Curr Biol*, 2009;19:R132-R142.

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