Revues générales

Les kinases JAK et leurs inhibiteurs en dermatologie : mécanismes d'action et panorama

RÉSUMÉ : Les kinases de type JAK représentent un des maillons cruciaux impliqués dans la transmission des messages intercellulaires véhiculés par un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance ou de différenciation. Leur inhibition par de petites molécules qui interférent directement avec leur fonctionnement est une voie d'avenir dans un nombre croissant d'affections prolifératives et surtout inflammatoires parfois "orphelines".
Initialement utilisés en hématologie et en rhumatologie, ces inhibiteurs employés par voie systémique ou topique sont actuellement en plein développement en dermatologie avec un grand nombre d'essais en cours, notamment dans des affections aussi diverses que le psoriasis, la dermatite atopique, le vitiligo, la pelade et, plus récemment, dans d'autres affections inflammatoires incluant l'hidrosadénite suppurée, la sarcoïdose, le granulome annulaire ou encore la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Toutefois, le ratio bénéfice/risque reste à mieux définir dans plusieurs situations en dépit de résultats initiaux prometteurs.

O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Les kinases de type JAK [1, 2]

La plupart des mécanismes d'activation des voies de signalétique intracellulaire fonctionnent par des mécanismes de phosphorylation des résidus ⁻OH des acides aminés des protéines impliquées dans ces voies et qui agissent souvent en cascade, phosphorylation assurée par des enzymes spécifiques appelées kinases et qui jouent donc un rôle absolument crucial. Ces mécanismes dits de transduction de signal débutent le plus souvent par la phosphorylation des régions intracellulaires des récepteurs membranaires situés au tout début de ces voies signalétiques, en particulier sur les résidus tyrosine de la chaîne protéique et/ou d'un tout premier "connecteur" situé immédiatement en aval du récepteur lui-même. Ces récepteurs fonctionnent par liaison de leur région extracellulaire à un ou plusieurs ligands (= signal initial), qui sont notamment des cytokines pro- ou anti-inflammatoires, des facteurs de différenciation ou encore des facteurs de croissance. Cette liaison ligand-récepteur déclenche une première phosphorylation qui donne le coup d'envoi de la cascade qui suit et qui se termine généralement par une modulation de la transcription de divers gènes cibles et finalement par une réponse cellulaire globale (croissance, différenciation, sécrétion de diverses molécules, etc.). Toutefois, les récepteurs eux-mêmes sont souvent dépourvus d'activité de phosphorylation et doivent être associés à des kinases "effectrices" particulières pour assurer cette première étape, cruciale et limitante, de phosphorylation.

Les kinases de type JAK font partie de ces kinases effectrices et constituent

Revues générales

une famille de tyrosine kinases intracellulaires ubiquitaires et tout particulièrement importantes en physiologie cellulaire. Non directement réceptrices, elles transmettent un certain nombre de signaux moléculaires médiés par des cytokines ou des facteurs de différenciation ou de croissance *via* la voie dite JAK-STAT (pour *Signal Transducer and Activator of Transcription* ou *Signal Transduction And Transcription*). Les membres de cette famille (nombreuse), initialement dénommés JAK pour "*Just Another Kinase*" 1 et 2 (car ils n'étaient que deux représentants similaires au sein d'un large panel de kinases découvertes par PCR grâce à des amorces communes), ont finalement été décrits non sans un certain humour sous le nom de "Janus kinase" en conservant l'acronyme JAK.

Cette référence au dieu romain à deux faces, Janus, est liée au fait que ces JAK possèdent deux domaines de transfert de phosphate, domaines responsables de l'activité kinase qui est la principale caractéristique biochimique de ces enzymes et qui sont presque identiques. L'un de ces domaines est doté de l'activité kinase proprement dite qui va phosphoryler et activer la kinase elle-même par autophosphorylation (et/ou une autre molécule JAK également associée au récepteur par un mécanisme de phosphorylation réciproque), la région intracellulaire adjacente du récepteur mais aussi les messagers d'aval dans la voie de signalétique (en particulier STAT).

À l'inverse, l'autre site inhibe l'activité kinase du premier, ce qui permet un rétrocontrôle négatif immédiat de l'activation de la voie de signalétique et donc empêche son activité "constitutive" ou au moins prolongée, potentiellement dangereuse, sur un schéma "une interaction ligand-récepteur – une stimulation ponctuelle autolimitée". C'est ce second domaine qui est accessible à de petites molécules stimulatrices qui, en fin de compte, inhibent l'activité kinase globale de la molécule et donc l'activation des premiers maillons de la chaîne de transduction, et finalement celle de l'ensemble de la voie. Ces molécules sont appelées pour cette raison inhibiteurs de JAK (JAKi) et commencent à se faire une place importante dans des domaines thérapeutiques très variés.

Actuellement, la famille JAK comporte 4 membres : JAK1, 2, 3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2), et chaque récepteur (ou chaque superfamille de récepteurs) est associé à un spectre particulier de kinases JAK sous forme d'une combinatoire. Ainsi, le récepteur à l'interféron gamma est couplé à JAK1 et JAK2, celui de l'interféron alpha à JAK1 et TYK2, celui de l'interleukine (IL) 12 et IL23 à JAK2 et TYK2, les récepteurs à IL2 et IL4 à JAK1 et JAK3, et le récepteur à l'IL6 à JAK1, JAK2 et TYK2. Cette combinatoire introduit un degré de régulation supplémentaire dans la transmission des messages mais génère mécaniquement un défaut de spécificité d'action des JAKi et est probablement en partie responsable de certains effets indésirables.

Par ailleurs, les JAKi ne ciblant qu'une seule molécule JAK ne pourront donc pas totalement bloquer l'activité des voies de signalétique puisque, généralement, ces dernières utilisent pratiquement toujours au moins deux molécules JAK différentes ; les JAKi les plus efficaces sont donc en principe ceux qui bloquent au moins 2 kinases JAK même si leur niveau d'affinité et leur capacité d'inhibition, plus ou moins complète et qui varie souvent en raison inverse de la spécificité pour une molécule JAK précise, entrent également en ligne de compte.

Fonctionnement physiologique des kinases JAK [1, 2]

Les kinases de type JAK sont couplées à des récepteurs aux cytokines de type I et de type II qui ne possèdent aucune activité kinase catalytique intrinsèque et ne peuvent donc pas par eux-mêmes transmettre le message véhiculé par la cytokine. Ces récepteurs, qui se présentent en général sous la forme de deux chaînes protéiques identiques ou en tout cas appariées avec deux domaines intracellulaires transducteurs de signal, subissent un changement de conformation après liaison à la cytokine ou au facteur de différenciation/croissance activateur/trice externe, changement qui rapproche suffisamment les deux molécules JAK (une par chaîne protéique du récepteur) pour qu'elles puissent se phosphoryler mutuellement ou s'autophosphoryler. Cette auto- ou hétéro-phosphorylation de JAK induit alors un changement de conformation de la kinase elle-même, lui permettant de transmettre le signal en intracellulaire en phosphorylant un premier intermédiaire d'aval et notamment les facteurs de transcription de type STAT.

Ces molécules STAT activées par phosphorylation se dissocient alors du complexe JAK/récepteur et forment également des dimères avant d'être translocquées vers le noyau cellulaire, où elles régulent alors la transcription de gènes sélectionnés et induisent la réponse cellulaire au signal extracellulaire intitial (***fig. 1***). Cette réponse peut être de plusieurs types : prolifération cellulaire, inhibition de l'apoptose, croissance cellulaire, migration ou encore différenciation des cellules cibles, ce qui explique le rôle crucial des JAK dans l'embryogenèse, l'hématopoïèse mais aussi l'immunité et l'absence de viabilité des cellules portant des mutations de JAK.

Les kinases JAK et l'immunité

Chez les mammifères, JAK1, JAK2 et TYK2 sont exprimés de manière quasi ubiquitaire alors que l'expression de JAK3 est restreinte aux cellules hématopoïétiques et lymphoïdes, de façon d'ailleurs variable selon l'état de développement et d'activation de ces cellules. En raison de leur association intime avec

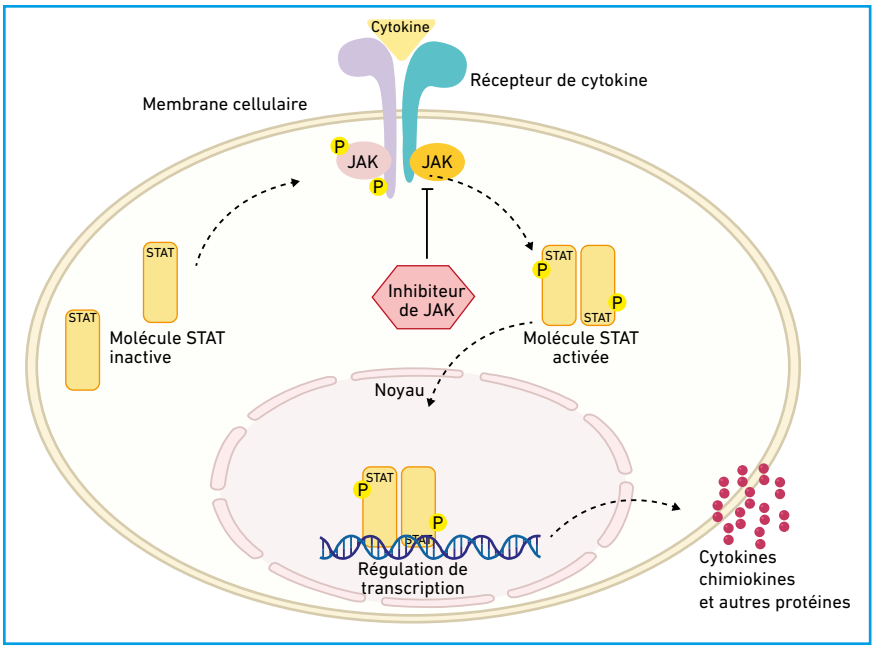

Fig. 1 : Mode d'action physiologique des kinases JAK : phosphorylation réciproque de chaque ensemble JAK/chaîne protéique du récepteur ; "attraction" par translocation des protéines STAT par la kinase JAK phosphorylée, qui sont également phosphorylées et se forment un dimère qui va se séparer de l'ensemble JAK/récepteur, gagner le noyau et induire la transcription des gènes cibles responsables de la réponse cellulaire (d'après [5]).

les récepteurs aux cytokines, ces kinases se localisent généralement aux endosomes et à la membrane plasmique.

Un grand nombre de cytokines jouant un rôle important dans la **réponse immune adaptative** dépendent directement de JAK1 et de JAK3 pour leur action biologique, en particulier des interleukines IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 et IL21. JAK1 est également un maillon essentiel de la signalétique d'une autre famille de cytokines ayant des liens plus ou moins étroits avec l'immunité tels IL6, IL11, le G-CSF et les interférons (IFN).

JAK2 joue par ailleurs un rôle important dans l'**activité biologique de certaines hormones ou apparentées**, notamment l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL), l'érythropoïétine (EPO) et la thrombopoïétine (TPO) mais aussi dans l'immunité adaptative en régulant la signalétique liée à l'IL3 (IL3, IL5 et GM-CSF) et à certains IFN. Enfin, TYK2 a été la première kinase JAK impliquée dans la signalisation liée à l'IFNγ et joue un rôle essentiel dans la signalisation médiée par l'IL12.

Les liens avec **l'immunité innée**, et notamment avec les *Toll-like receptors* (TLR), semblent moins importants même s'il a été établi que la réponse au lipopolysaccharide (LPS, un composant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif) des souris mutées double négatives TYK2 -/- est défectueuse.

Enfin, les JAK jouent un rôle important dans **l'apoptose cellulaire** et notamment lymphocytaire, là encore en tant qu'intermédiaires entre les récepteurs de "mort" et leurs ligands et la machinerie intracellulaire conduisant au suicide cellulaire par activation des caspases, ce qui met fin à l'expansion clonale post-activation lymphocytaire quand elle a atteint son but.

Ces liens très importants entre les kinases JAK et **l'immunité adaptative** sont bien illustrés par le fait que des mutations inactivatrices de JAK3 sont responsables de la plupart des cas d'immunodéficience combinée sévère autosomique récessive humaine (SCID). À l'inverse, des mutations activatrices sont souvent identifiées dans les syndromes lympho- ou myéloprolifératifs et myélodysplasiques, probablement par défaut de rétro-contrôle négatif des voies pro-mitotiques dont l'activité devient constitutive et par défaut d'apoptose des cellules portant des mutations dangereuses, et jouent un rôle direct dans la physiopathologie de ces affections.

Panorama des inhibiteurs de JAK

Toutes ces données fondamentales ont donc permis de développer une nouvelle catégorie d'immunosuppresseurs et de molécules anti-tumorales, qui sont des petites molécules qui inhibent l'activité des JAK et donc la transmission des messages activateurs liés aux différentes cytokines et transduits au noyau des lymphocytes ou d'autres cellules cibles. Ces molécules appelées anti-JAK ou inhibiteurs de JAK (JAKi) peuvent "cibler" une molécule JAK précise ou deux d'entre elles, par exemple JAK1 et JAK2, JAK1 et JAK3 ou JAK2 et JAK3, ou encore toutes les molécules JAK. Leur spectre d'activité thérapeutique mais aussi leurs effets secondaires dépendent donc des sous-types de molécules JAK ciblées et de leur dosage.

Compte tenu de l'utilisation d'une même molécule JAK par des récepteurs variés, les effets thérapeutiques et indésirables, notamment hématologiques qui sont liés à l'inhibition non désirée d'un ou plusieurs autre(s) récepteurs que celui qui est visé mais qui est/sont couplé(s) à la même molécule JAK, dépendent donc, d'une part, du spectre d'action plus ou moins large du JAKi en termes de cibles et, d'autre part, des différents récepteurs qui utilisent les molécules JAK ciblées par l'inhibiteur notamment ceux qui sont impliqués dans l'hématopoïèse. Les cibles spécifiques des principaux JAKi actuellement utilisés sont résumées dans le ***tableau I***.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les kinases de type JAK sont directement impliquées dans la transmission d'un grand nombre de messages pro-inflammatoires ou modifiant l'équilibre différenciation/prolifération des cellules cibles.
- Depuis quelques années, de petites molécules inhibant directement leur activité et donc la transmission des messages, notamment pro-inflammatoires, qui en dépendent ont été développées, appelées inhibiteurs de JAK ou anti-JAK.
- Les domaines d'application des anti-JAK sont multiples et incluent un nombre croissant d'affections cutanées, en particulier inflammatoires ou dysimmunitaires (notamment psoriasis, dermatite atopique, pelade, vitiligo), où ces molécules peuvent être utilisées par voie topique ou systémique.
- Le niveau de preuve dans beaucoup d'indications dermatologiques reste toutefois encore faible mais les essais en cours permettront de mieux cerner le ratio bénéfice/risque qui dépend probablement de l'affection en cause.

Molécule JAKi	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib	X	(X)	X	
Baricitinib	X	X		
Ruxolitinib	X	X		
Upadacitinib, filgotinib	X	(X)		
Solcitinib, itacitinib	X			
Abrocitinib	X			
Gusacitinib	X	X	X	+ SYK
Delgocitinib, peficitinib	X	X	X	X
Pacritinib		X		

Tableau I : Cibles des inhibiteurs de JAK (JAKi).

Panorama de l'utilisation des JAKi en dermatologie

Ces molécules représentent une voie thérapeutique innovante anti-inflammatoire et anti-prolifératives déjà largement utilisée en hématologie (syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques, notamment quand une mutation activatrice de JAK est présente) et en rhumatologie dans les rhumatismes inflammatoires (PR par exemple). Leur utilisation se développe également dans les greffes d'organe solide et en gastro-entérologie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

La dermatologie n'est pas en reste dans ce développement considérable et récent des JAKi et les essais thérapeutiques foisonnent dans les maladies inflammatoires tant par voie systémique que topique [3-6]. Le choix d'un JAKi est en partie basé sur l'adéquation entre la ou les molécule(s) JAK utilisée(s) par le récepteur d'intérêt dans l'affection cible (s'il est connu) et le spectre d'activité des molécules disponibles. Les grandes indications actuelles concernent le psoriasis [7-9] et la dermatite atopique [10], mais les espoirs sont grands sur des affections dépendantes de l'IFNγ telles que la pelade [11-13] ou le vitiligo [14, 15] qui représentent souvent de véritables défis thérapeutiques, notamment dans les formes anciennes souvent "fixées" et désespérantes.

D'autres affections cibles commencent à sortir de l'ombre telles que la GVH, la sarcoïdose, le lupus érythémateux, l'hidrosadénite suppurée et le granulome annulaire [16, 17] ; en fait, c'est à terme toute la dermatologie inflammatoire ou "dysimmunitaire" qui sera probablement le futur champ d'application de ces nouvelles molécules pour lesquelles la principale limitation reste probablement aujourd'hui le ratio coût/efficacité et efficacité/tolérance en raison de leur prix élevé et d'une tolérance parfois imparfaite.

Dans le psoriasis, l'utilisation des JAKi est d'une grande logique physiopathologique puisque les récepteurs liés aux JAK transmettent les signaux pro-inflammatoires de plusieurs cytokines telles que le TNFα, l'IL23, l'IL12, l'IFN, l'IL6, l'IL17, qui jouent un rôle crucial dans l'induction et le maintien des lésions inflammatoires. Les études sont déjà relativement anciennes tant par voie systémique (tofacitinib approuvé par la FDA et en France dans le rhumatisme psoriasique, baricitinib, péficitinib) que topique (tofacitinib, ruxolitinib), avec des résultats intéressants pour la voie systémique et notamment équivalents à ceux obtenus avec l'étanercept pour le PASI75 à la dose de 10 mg/jour, dans un essai de phase III ; toutefois un certain nombre d'effets indésirables, notamment digestifs et hématologiques, ont été identifiés.

Dans la dermatite atopique, en parallèle du développement des anticorps monoclonaux, un certain nombre de JAKi ont été ou font actuellement l'objet d'essais de phase II ou III terminés ou toujours en cours tant par voie systémique (tofacitinib, baricitinib, abrocitinib, upadacitinib, gusacitinib) que topique (ruxolitinib, delgocitinib), *versus* placebo ou dupilumab (abrocitinib) avec des résultats prometteurs et une tolérance correcte, y compris dans des situations de résistance aux dermocorticoïdes.

La pelade représente une indication particulièrement intéressante en raison de l'implication de l'IFNγ et de l'absence d'un traitement de référence régulièrement efficace. Une méta-analyse récente a identifié 14 études dont 6 essais cliniques et 8 études observationnelles ayant concerné en tout 275 patients. Le tofacitinib par voie systémique permet un taux combiné de repousse complète ou de bonne qualité de 54 %, y compris dans des formes anciennes, diffuses et considérées comme "fixées", et de 26 % pour les réponses partielles. Toutefois, les rechutes sont fréquentes après arrêt du traitement. La tolérance était satisfaisante (infections des voies respiratoires supérieures, céphalées et acné surtout). La forme topique est apparemment nettement moins intéressante. Les auteurs insistent toutefois sur la faible qualité méthodologique des publications et sur la nécessité d'un essai contrôlé pour conclure.

Le vitiligo entre dans la même catégorie et pour les mêmes raisons, avec là encore des résultats intéressants et parfois vraiment inusités. Sur 9 études éligibles et 45 patients, une bonne réponse a été obtenue dans 57,8 % des cas et une réponse partielle dans 22,2 %. Le vitiligo facial avait le taux de bonnes réponses le plus élevé (70 %), par rapport aux extrémités (27,3 %) et au tronc et zones non photo-exposées (13,6 %). La photothérapie UVB concomitante semble améliorer l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans cette indication. Là encore, le niveau actuel de preuve est faible mais le signal est très prometteur dans cette affection souvent assez désespérante.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ciechanowicz P, Rakowska A, Sikora M *et al.* JAK-inhibitors in dermatology: current evidence and future applications. *J Dermatolog Treat*, 2019;30:648-658.
2. Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Hernandez J *et al.* Drugs targeting the JAK/STAT pathway for the treatment of immune-mediated inflammatory skin diseases: protocol for a scoping review. *BMJ Open*, 2019;9:e028303.
3. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*, 2019;10:2342.
4. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ *et al.* Scoping review on the use of drugs targeting JAK/STAT Pathway in atopic dermatitis, vitiligo, and alopecia areata. *Dermatol Ther*, 2019;9:655-683.
5. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.
6. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemeidou A *et al.* Under development JAK inhibitors for dermatologic diseases. *Mediterr J Rheumatol*, 2020;31:137-144.
7. Plachouri KM, Georgiou S. JAK inhibitors in chronic plaque psoriasis: What is known so far. *Drugs Today*, 2020;56:151-163.
8. Kvist-Hansen A, Hansen PR, Skov L. Systemic treatment of psoriasis with JAK inhibitors: A eeview. *Dermatol Ther*, 2020;10:29-42.
9. D'urso DF, Chiricozzi A, Pirro F *et al.* New JAK inhibitors for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*, 2020;155:411-420.
10. Arora CJ, Khattak FA, Yousafzai MT *et al.* The effectiveness of Janus kinase inhibitors in treating atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther*, 2020:e13685.
11. De Oliveira AB, Alpalhão M, Filipe P *et al.* The role of Janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata: A systematic review. *Dermatol Ther*, 2019;32:e13053.
12. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: a systematic review and meta-analysis. *.J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:850-856.
13. Guo L, Feng S, Sun B *et al.* Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:192-201.
14. Phan K, Phan S, Shumack S *et al.* Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*, 2020. Online ahead of print.
15. Karagaiah P, Valle Y, Sigova J *et al.* Emerging drugs for the treatment of vitiligo. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020;25:7-24.
16. Wang A, Singh K, Ibrahim W *et al.* The promise of JAK inhibitors for treatment of sarcoidosis and other inflammatory disorders with macrophage activation: a review of the literature. *Yale J Biol Med*, 2020;93:187-195.
17. Wollina U, Brzezinski P, Koch A *et al.* Immunomodulatory drugs alone and adjuvant to surgery for hidradenitis suppurativa/acne inversa-A narrative review. *Dermatol Ther*, 2020;19:e13877.

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