## Revues générales

# Les inhibiteurs de JAK dans la dermatite atopique

**RÉSUMÉ : Les inhibiteurs de JAK (ou JAKi), qui ont déjà fait la preuve de leur intérêt dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, arrivent enfin en dermatologie. De nombreux JAKi sont en cours de développement très avancé dans la dermatite atopique (DA). Plusieurs études contrôlées de phase II et III ont démontré l'efficacité particulièrement rapide des JAKi administrés par voie orale à la fois sur les lésions d'eczéma et sur le signe le plus invalidant de cette affection qu'est le prurit, avec un profil de tolérance rassurant chez des patients adultes atteints de DA modérée à sévère.**

**La biodisponibilité de ces petites molécules permet également leur développement sous forme topique, ce qui peut être particulièrement intéressant dans des formes plus légères de DA ou pour traiter certaines localisations comme le visage ou les mains.**

**Nul doute que les JAKi trouveront leur place à côté des biomédicaments comme le dupilumab dans l'arsenal thérapeutique qui ne cesse – enfin – de s'étoffer dans la DA.**

**D. STAUMONT-SALLÉ**
Service de Dermatologie,
CHU Lille, Université de Lille,
INFINITE U1286 Inserm, LILLE.

Alors que la dermatite atopique (DA) est une dermatose fréquente, touchant 10-15 % des enfants et environ 4 % des adultes en Europe, et qu'elle a un impact majeur sur la qualité de vie, nous sommes restés depuis longtemps sans avancée thérapeutique pour cette affection, en comparaison à d'autres maladies dermatologiques comme le psoriasis ou le mélanome. En cas d'échec des traitements topiques, notamment dans les formes de DA les plus sévères, nous avions uniquement recours aux traitements systémiques conventionnels, comme la ciclosporine, dont le mode d'action non ciblé sur la physiopathologie de la DA peut limiter l'efficacité et qui ne sont pas dénués d'effets indésirables, notamment lorsqu'ils sont utilisés au long cours en l'absence d'alternative.

Avec l'arrivée du premier biomédicament dans cette indication, le dupilumab (anticorps monoclonal ciblant le récepteur de l'interleukine [IL] 4 et 13), nous sommes enfin entrés dans une nouvelle ère thérapeutique. Depuis sa commercialisation en France, en mars 2019, le dupilumab a largement fait ses preuves dans notre pratique avec une efficacité remarquable sur les signes de la DA et la qualité de vie des patients, et un très bon profil de tolérance. Il reste toutefois en 2020 de la place pour de nouveaux médicaments dans la DA dont des petites molécules comme les inhibiteurs de JAK (JAKi), ou anti-JAK, qui sont en cours de développement très avancé dans cette indication.

En effet, une activation accrue des voies de signalisation passant par les 4 types de JAK est observée dans la DA [1]. L'intérêt des JAKi réside dans le fait qu'ils sont capables de bloquer simultanément l'action de plusieurs axes cytokiniques impliqués dans la réponse inflammatoire caractéristique de la DA (Th2, mais aussi Th22, Th1, Th17) en inhibant la voie de signalisation en aval de leur récepteur, mais aussi de réguler en partie

les altérations de la barrière cutanée *via* leur action sur les voies de signalisation impliquées dans la différenciation kératinocytaire. Leur autre intérêt est leur biodisponibilité rendant possible leur utilisation sous forme topique ou par voie orale, en comparaison aux biomédicaments qui sont administrés par voie injectable.

## JAKi oraux développés dans la DA

Plusieurs molécules sont en cours de développement très avancé dans la DA modérée à sévère, avec des résultats significatifs en termes d'efficacité et de tolérance.

### 1. Anti-JAK1 sélectifs oraux : upadacitinib (ABT-494) et abrocitinib (PF-04965842)

#### • *Upadacitinib*

**>>>** L'upadacitinib a été évalué dans la DA modérée à sévère de l'adulte non contrôlée par les traitements topiques, dans un essai clinique de phase IIb. Dans cette étude contrôlée *versus* placebo [2], 167 patients recevaient l'upadacitinib à la posologie de 7,5 mg (n = 42), 15 mg (n = 42) ou 30 mg (n = 42) par jour ou le placebo (n = 41). À 16 semaines, le pourcentage moyen de diminution du score EASI (*Eczema Area Severity Index*) était respectivement de 39 % (p = 0,03), 62 % (p < 0,001) et 74 % (p < 0,001) dans les groupes traités par upadacitinib à la dose de 7,5, 15 et 30 mg, *versus* 23 % dans le groupe placebo. 50 % des patients ayant reçu l'upadacitinib à la dose de 30 mg/jour atteignaient l'EASI 90 (c'est-à-dire obtenaient une réduction de 90 % du score EASI) et un score IGA (*Investigator's Global Assessment*) de 0 (pas de lésion) ou 1 (quasiment pas de lésion). Une réduction significative du prurit était observée chez les patients recevant l'upadacitinib dès la 1re semaine. Le profil de tolérance était bon, les principaux effets indésirables dans le groupe upadacitinib étaient des infections des voies aériennes supérieures, des poussées de DA et de l'acné de mécanisme non élucidé. Aucun cas d'infection HSV ou VZV ni de manifestation thromboembolique n'était observé à 16 semaines quelle que soit la posologie de l'upadacitinib.

**>>>** Des données d'études de phase III ont été présentées au dernier congrès de l'EADV en octobre 2020 [3]. Dans les deux études pivot contrôlées contre placebo MEASURE UP1 et MEASURE UP2, l'upadacitinib était évalué en monothérapie à la posologie de 15 et 30 mg par jour chez des adolescents de plus de 12 ans et des adultes jusqu'à 75 ans. Les critères de jugement principaux étaient le pourcentage de patients obtenant l'EASI 75 et un score IGA à 0 ou 1 à la semaine 16. Cette période était suivie d'une période d'extension en aveugle pendant laquelle tous les patients recevaient l'upadacitinib. Les données présentées au congrès de l'EADV ne concernaient que la première période de 16 semaines. L'upadacitinib confirmait son efficacité dans les deux études, avec une supériorité pour la posologie de 30 mg/jour : dans MEASURE UP1 (281 patients inclus dans le groupe upadacitinib 15 mg/jour, 285 dans le groupe 30 mg/jour et 281 dans le groupe placebo), le score EASI 75 était atteint respectivement chez 69,5 %, 79,7 % et 16,3 % des patients (p < 0,001 *versus* placebo) et le score IGA 0-1 chez respectivement 48,1 %, 62 % et 8,4 % (p < 0,001 *versus* placebo) ; dans MEASURE UP2 (276 patients inclus dans le groupe upadacitinib 15 mg/jour, 282 dans le groupe 30 mg/jour et 278 dans le groupe placebo), le score EASI 75 était atteint respectivement chez 60,1 %, 72,9 % et 13,3 % des patients (p < 0,001 *versus* placebo) et le score IGA 0-1 chez respectivement 38,8 %, 52 % et 4,7 % (p < 0,001 *versus* placebo). L'efficacité de la molécule se traduisait également par une amélioration rapide du prurit et de la qualité de vie. Les données de tolérance étaient comparables à celles des études de phase II, avec notamment une confirmation du risque d'acné induite par l'upadacitinib (rapportée respectivement chez 17,2 % et 14,5 % des patients sous 30 mg/jour dans MEASURE UP1 et MEASURE UP2 ; et chez 6,8 % et 12,7 % des patients sous 15 mg/jour dans MEASURE UP1 et MEASURE UP2).

**>>>** L'upadacitinib est disponible en France en ATU (nominative au moment de la rédaction de cet article) dans l'indication DA modérée à sévère de l'adulte éligible à un traitement systémique depuis début 2020, à la posologie de 15 mg et plus récemment de 30 mg par jour. Un essai comparant l'upadacitinib 30 mg au dupilumab est en cours.

#### • *Abrocitinib*

**>>>** Dans une étude de phase IIb contrôlée *versus* placebo portant sur 267 patients [4], l'abrocitinib à la posologie de 200 mg/jour permettait d'obtenir à 12 semaines une amélioration significative de la DA avec obtention d'un score IGA à 0 ou 1 chez 21/48 patients (43,8 % ; p < 0,001), *versus* 16/54 patients (29,6 % ; p < 0,001) dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour et 3/52 patients (5,8 %) dans le groupe placebo. La réduction du score EASI était de 82,6 % (IC 90 % : 72,4 %-92,8 % ; p < 0,001) chez les patients recevant 200 mg/jour d'abrocitinib, de 59,0 % (IC 90 % : 48,8 %-69,3 % ; p = 0,009) chez les patients sous 100 mg/jour d'abrocitinib et de 35,2 % (IC 90 % ; 24,4 %-46,1 %) chez ceux recevant le placebo. Des effets indésirables étaient rapportés chez 184/267 patients (68,9 %), majoritairement des poussées de DA, des infections des voies aériennes supérieures, des céphalées, des nausées et de la diarrhée. Une diminution dose-dépendante des plaquettes était observée mais transitoire avec une normalisation après 4 semaines. Un cas d'*eczema herpeticum* a été rapporté dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour et un cas de pneumopathie bactérienne dans le groupe 200 mg/jour.

# Revues générales

>>> L'étude de phase III JADE MONO-1 a évalué le pourcentage de patients obtenant un score IGA 0-1 (avec au moins 2 points de moins par rapport à l'IGA de base) et un score EASI 75 à la semaine 12 d'un traitement par abrocitinib 100 mg/jour (156 patients sur un total de 387 patients) ou abrocitinib 200 mg/jour (154/387) ou placebo (77/387) chez des adultes et des adolescents âgés de plus de 12 ans présentant une DA modérée à sévère résistante aux soins locaux [5]. L'abrocitinib confirmait son efficacité par rapport au placebo : score IGA 0-1 obtenu chez 37 patients/156 (24 %) ($p = 0,0037$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour, 67/153 (44 %) ($p < 0,0001$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 200 mg/jour et 6/76 (8 %) dans le groupe placebo ; score EASI75 atteint chez 62 patients/156 (40 %) ($p < 0,0001$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour, 96/153 (63 %) ($p < 0,0001$ *versus* placebo) dans le groupe abrocitinib 200 mg/jour et 9/76 (12 %) dans le groupe placebo. L'effet de l'abrocitinib sur le prurit était perçu dès la 1re dose et l'amélioration de la qualité de vie était significative dans les deux groupes abrocitinib comparativement au placebo. Des effets indésirables étaient observés chez respectivement 69 % (108/156) et 78 % (120/154) des patients recevant l'abrocitinib 100 mg/jour et 200 mg/jour, et chez 57 % (44/77) des patients sous placebo. Toutefois, ces effets indésirables étaient majoritairement légers à modérés avec principalement des troubles digestifs à type de nausées. Deux effets indésirables sévères étaient jugés imputables à l'abrocitinib, et résolutifs après arrêt complet de la molécule : 1 cas de colite inflammatoire dans le groupe abrocitinib 200 mg/jour et 1 cas de pancréatite aiguë dans le groupe abrocitinib 100 mg/jour. Aucun événement thromboembolique n'était rapporté au cours des 12 semaines.

>>> Un essai comparant l'abrocitinib 200 mg/jour au dupilumab est actuellement en cours.

**2. Anti-JAK1/2 oral : baricitinib**

>>> Dans une étude de phase II contrôlée *versus* placebo [6], 124 patients adultes atteints de DA modérée à sévère étaient randomisés (après 4 semaines de traitement par dermocorticoïde) dans trois groupes : baricitinib 2 mg/jour, baricitinib 4 mg/jour ou placebo. Le dermocorticoïde pouvait être poursuivi pendant la période d'analyse. La proportion de patients atteignant au moins 50 % d'amélioration du score EASI (EASI 50) à la semaine 16 était de 61 % dans le groupe traité par baricitinib 4 mg/jour *versus* 37 % dans le groupe placebo ($p = 0,027$), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes baricitinib 2 mg/jour et placebo ($p = 0,065$). La réduction du prurit et l'amélioration de la qualité du sommeil étaient très rapides chez les patients sous baricitinib. La quantité de dermocorticoïdes utilisée par les patients sous baricitinib était réduite de 30 % par rapport au groupe placebo.

>>> Les essais de phase III BREEZE-AD 1 et BREEZE-AD 2 [7] ont confirmé l'efficacité et la bonne tolérance du baricitinib. Ces deux études indépendantes ont évalué le pourcentage de patients obtenant un score IGA 0-1 (avec au moins 2 points de moins par rapport à l'IGA de base) à la semaine 16 d'un traitement par baricitinib (sans dermocorticoïde associé) à la posologie de 1 mg/jour (127 patients sur un total de 624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 125 patients sur un total de 615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2) ou 2 mg/jour (123/624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 123/615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2) ou 4 mg/jour (125/624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 123/615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2), comparativement au placebo (249/624 patients dans l'étude BREEZE-AD 1 et 244/615 patients dans l'étude BREEZE-AD 2) chez des adultes présentant une DA modérée à sévère en échec des dermocorticoïdes. Le pourcentage de patients ayant obtenu un score IGA 0-1 à la semaine 16 était significativement supérieur dans les groupes ayant reçu le baricitinib dans les deux études : 16,8 % ($p < 0,001$) dans le groupe baricitinib 4 mg/jour, 11,4 % ($p < 0,05$) dans le groupe baricitinib 2 mg/jour, 11,8 % ($p < 0,05$) dans le groupe baricitinib 1 mg/jour *versus* 4,8 % dans le groupe placebo dans l'étude BREEZE-AD 1 ; 13,8 % ($p = 0,001$) dans le groupe baricitinib 4 mg/jour, 10,6 % ($p < 0,05$) dans le groupe baricitinib 2 mg/jour, 8,8 % ($p = 0,085$) dans le groupe baricitinib 1 mg/jour *versus* 4,5 % dans le groupe placebo dans l'étude BREEZE-AD 2. Le prurit était significativement réduit dès la 1re semaine chez les patients recevant 4 mg/jour de baricitinib et dès la 2e semaine chez ceux traités par abrocitinib 2 mg/jour. De même, une amélioration notable de la qualité de vie et du sommeil et une réduction de la sensation de douleur cutanée étaient rapportées dès la 1re semaine de traitement chez les patients recevant 4 mg/jour de baricitinib.

>>> Une analyse poolée [8] des données de tolérance issues de 8 essais cliniques randomisés (6 essais contrôlés contre placebo dont les études de phase II et phase III précédemment décrites ; 1 étude d'extension ; 1 étude "open-label") a confirmé le profil de tolérance favorable du baricitinib aux doses de 2 et 4 mg/jour pour un total de 2 531 patients ayant reçu le baricitinib et avec une durée médiane de traitement de 310 jours. Les effets indésirables "tout confondus" étaient plus fréquents chez les patients sous baricitinib que chez les patients sous placebo, mais sans effet dose pour le baricitinib. Les effets indésirables légers à modérés observés sous baricitinib étaient principalement des céphalées (le plus souvent de courte durée), des troubles digestifs (diarrhée) et une élévation du taux sanguin de CPK sans traduction clinique. Ces effets indésirables avaient tendance à s'estomper dans les études d'extension pour les deux doses de baricitinib. La fréquence

## POINTS **FORTS**

- Les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules en cours de développement très avancé (études de phase II et III, AMM pour le baricitinib, ATU en cours pour l'upadacitinib) dans l'indication DA de l'adulte.
- Sous réserve de données à confirmer par des études en vraie vie, ainsi que des études comparatives, l'efficacité des JAKi oraux est au moins égale à celle du dupilumab, avec une réponse particulièrement rapide, notamment sur le prurit.
- Sous réserve de données supplémentaires, il existe un bon profil de tolérance. Dans les études menées dans la DA, on ne constate pas d'augmentation du risque d'infection par HSV et VZV, ni de tuberculose, de cancers ou de maladies thromboemboliques. Un contrôle régulier du bilan biologique est recommandé dans l'attente de données de tolérance supplémentaires (hémogramme avec formule leucocytaire et taux de plaquettes, bilan hépatique et rénal, bilan lipidique, CPK).
- Il n'y a pas d'immunogénicité, ce qui pourrait se traduire par un bon maintien thérapeutique à long terme.
- Leur biodisponibilité permet une prise orale ou une utilisation en topique.

globale des effets indésirables sévères observés dans ces études était faible (< 2,5 %) et comparable entre les groupes baricitinib et placebo.

L'analyse des données s'est concentrée sur un effet indésirable d'intérêt "spontanément" fréquent chez les patients atteints de DA modérée à sévère, à savoir l'infection par HSV (ou *eczema herpeticum*). Les infections à HSV étaient plus fréquentes chez les patients traités par baricitinib que chez les patients recevant le placebo dans les phases contrôlées *versus* placebo de ces essais : elles concernaient 6,1 % des patients recevant le baricitinib 4 mg/jour et 3,6 % des patients sous baricitinib 2 mg/jour *versus* 2,7 % des patients sous placebo. Cependant, les études d'extension montraient que le taux d'incidence d'infection par HSV diminuait avec le temps (taux d'incidence de 9,6 sous baricitinib 2 mg/jour et 14,5 mg/jour sous baricitinib 4 mg/jour pendant les phases d'extension des études, *versus* 12,4 et 21,3 respectivement dans les phases contrôlées contre placebo).

Peu de cas de zona ont été rapportés dans l'ensemble des études portant sur le baricitinib dans la DA (notamment aucun cas dans le groupe baricitinib 4 mg/jour dans les périodes contrôlées *versus* placebo), alors que cet effet indésirable est plus fréquent chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et traités par JAKi. Aucun cas d'infection opportuniste, de tuberculose, de néoplasie n'a été rapporté chez les patients recevant le baricitinib dans les phases contrôlées *versus* placebo de ces études. Deux cas de thrombophlébite ont été rapportés chez l'ensemble des patients ayant reçu le baricitinib à la dose de 4 mg/jour, ce qui correspond à un taux d'incidence de 0,09 comparable à celui de la population générale.

Le baricitinib a obtenu le 19 octobre 2020 l'AMM européenne dans l'indication DA modérée à sévère de l'adulte éligible à un traitement systémique [9]. La posologie recommandée sera de 4 mg/jour avec mise à disposition de la dose de 2 mg/jour en particulier dans des situations de susceptibilité aux infections herpétiques ou en traitement d'entretien.

**>>>** Des études évaluant l'efficacité et la tolérance du baricitinib chez l'enfant et l'adolescent sont en cours.

### 3. Anti-JAK 1/3 oral : tofacitinib

Le tofacitinib par voie orale à la posologie de 5 mg 1 ou 2 fois par jour avait montré son intérêt dans une petite étude ouverte (n = 6) en association aux dermocorticoïdes [10]. Cependant, le développement du tofacitinib oral n'a pas été poursuivi dans la DA.

### 4. Anti TYK2/SYK : ASN002

ASN002 inhibe TYK2, tyrosine kinase de la famille des JAK, mais aussi une autre tyrosine kinase appelée SYK (*Splenic tYrosine Kinase*). Dans une étude preuve de concept de phase Ib [11], 36 patients recevaient un placebo ou 20, 40 ou 80 mg de la molécule ASN002. Des biopsies cutanées pour analyse de l'expression de gènes (par Microarray et RT-PCR) étaient réalisées avant la prise du traitement et à J15 et J29. Comparativement au placebo et au groupe ayant reçu ASN002 20 mg/jour, le traitement par ASN002 aux doses de 40 et 80 mg/jour induisait une modification profonde de l'expression des gènes de l'inflammation et de la filaggrine dans la peau lésée, avec un profil sous traitement se rapprochant de celui de la peau normale, et une corrélation avec une diminution du score EASI et de la surface cutanée atteinte.

L'efficacité et la tolérance de ASN002 sont en cours d'évaluation dans un essai randomisé *versus* placebo de phase IIb.

# Revues générales

## JAKi topiques développés dans la dermatite atopique

### 1. Anti-JAK 1/3 topique : tofacitinib

Une étude contrôlée de phase IIa a montré à 4 semaines une réduction significative du score EASI (-81,7 % par rapport à la *baseline*) chez des patients adultes atteints de DA légère à modérée ayant appliqué 2 fois par jour une pommade à 2 % de tofacitinib, en comparaison à des patients n'ayant reçu que le véhicule (-29,9 % ; p < 0,001) [12]. Le développement du tofacitinib topique ne semble cependant pas se poursuivre dans l'indication DA.

### 2. Anti-JAK1/2 topique : ruxolitinib (INCB018424)

Une étude de phase IIb a comparé l'efficacité et la tolérance d'une préparation à base de ruxolitinib à différents dosages (1,5 % 2 fois par jour ; 1,5 % 1 fois par jour ; 0,5 % 1 fois par jour ; 0,15 % 1 fois par jour) et d'un dermocorticoïde d'activité modérée (triamcinolone 0,1 % 2 fois par jour) chez 307 patients atteints de DA légère à modérée [13]. Le ruxolitinib topique à 1,5 % appliqué 2 fois par jour permettait d'obtenir les meilleurs résultats à 4 semaines, avec une réduction du score EASI significativement supérieure à ce qui était observé avec la triamcinolone 0,1 % (respectivement 71,6 % et 15,5 % de réduction du score EASI par rapport à la *baseline* ; p < 0,001). L'effet sur le prurit était rapide, constaté dès la 36e heure et maintenu à 12 semaines.

La préparation de ruxolitinib 1,5 % était bien tolérée, sans réaction au site d'application notamment.

### 3. Pan-JAK (anti-JAK 1/2/3) : delgocitinib (JTE-052)

>>> Une étude de phase II réalisée au Japon chez 327 patients adultes atteints de DA modérée à sévère a comparé l'efficacité et la tolérance du delgocitinib topique à différentes concentrations (0,25 %, 0,5 %, 1 % et 3 %) avec le tacrolimus topique à 0,1 % et le véhicule en placebo. L'efficacité du delgocitinib 3 % était comparable à celle du tacrolimus 0,1 % et supérieure à celle du placebo à 4 semaines, avec un pourcentage de diminution du score EASI par rapport à la *baseline* évalué à 73 % dans le groupe delgocitinib 3 %, 62 % dans le groupe tacrolimus 0,1 % et 12 % dans le groupe placebo (p < 0,001 *versus* véhicule pour toutes les concentrations de delgocitinib) [14]. L'effet sur le prurit était particulièrement rapide avec le delgocitinib topique, perçu dès le 1er jour de traitement. La tolérance du delgocitinib était bonne, avec notamment moins de sensation de brûlure qu'avec le tacrolimus topique.

>>> Ces résultats ont été confirmés à plus long terme dans une autre étude japonaise de phase III, évaluant le delgocitinib 0,5 % chez des patients âgés de plus de 16 ans atteints de DA modérée à sévère, avec une première période de comparaison au placebo de 4 semaines, suivie d'une période d'extension de 24 semaines pendant laquelle les patients recevaient tous le delgocitinib [15]. À la fin des 4 premières semaines, la réduction du score EASI par rapport à la *baseline* était supérieure dans le groupe delgocitinib 0,5 % en comparaison au placebo (-44,3 % *vs* 1,7 % ; p < 0,001). Cette amélioration était maintenue sous delgocitinib durant toute la période d'extension (les dermocorticoïdes étaient toutefois autorisés en association en cas de poussée de DA), avec une très bonne tolérance.

>>> Une 3e étude japonaise de phase II, contrôlée contre placebo, a confirmé l'efficacité et la bonne tolérance du delgocitinib topique 0,25 % et 0,5 % chez des enfants âgés de 2 à 15 ans [16]. Le delgocitinib topique est également en cours de développement dans l'eczéma chronique des mains.

## Conclusion

Les petites molécules, et en particulier les JAKi, ne manqueront pas de venir renforcer l'arsenal thérapeutique en plein essor dans la DA (***tableau I***). Le positionnement des JAKI restera à définir,

| Molécule | Mode d'action | Administration | Phase | Laboratoire |
|---|---|---|---|---|
| Upadacitinib | Anti-JAK1 sélectif | Orale | Phase II publiée [2]<br>Phase III : résultats présentés à l'EADV2020 [3]<br>ATU en cours en France (posologie 15 mg/jour) | AbbVie® |
| Abrocitinib | Anti-JAK1 sélectif | Orale | Phases II [4] et III [5] publiées | Pfizer® |
| Baricitinib | Anti-JAK 1/2 | Orale | Phases II [6] et III [7] publiées<br>AMM dans la DA modérée à sévère de l'adulte (19 octobre 2020) [9] | Eli Lilly® |
| ASN002 | Anti-JAK TYK2 + anti-SYK | Orale | Phase II publiée [11] | Asana Biosciences® |
| Delgocitinib | Anti- JAK 1/2/3 (pan-JAK) | Pommade | Phase II publiée [14-16] | Japan Tobacco Inc®<br>LEO Pharma® |
| Ruxolitinib | Inhibiteur de JAK 1/2 | Pommade | Phase II publiée [13] | UAB Dermatology® |

**Tableau I :** Principaux JAKi dans la DA.

notamment par rapport aux traitements topiques et systémiques conventionnels, et vis-à-vis du dupilumab et des autres biomédicaments également sur le point d'arriver sur le marché. Mais il n'y aura jamais trop d'options thérapeutiques pour couvrir tous les besoins et offrir une prise en charge thérapeutique personnalisée à nos patients en répondant à leurs besoins différents en fonction de l'âge, des comorbidités atopiques associées, des phénotypes cliniques, des endophénotypes moléculaires (toutes les DA ne sont pas médiées majoritairement par l'IL4 et l'IL13), des modes de vie et des préférences des patients pour un traitement topique, oral ou injectable.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020; 124:28-35.
2. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL *et al.* Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:877-884.
3. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL *et al.* Safety and efficacy of upadacitinib montherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 2 pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). 29th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2020 October 31.
4. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R *et al.* Efficacy and safety of oral Janus Kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019;155:1371-1379.
5. Simpson EL, Sinclair R, Forman S *et al.* Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2020;396:255-266.
6. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O *et al.* Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:913-921.
7. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L *et al.* Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids :results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*, 2020;183:199-200.
8. Bieber T, Thyssen JP, Reich K *et al.* Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020 Sep 14. doi: 10.1111/jdv.16948.
9. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1170.htm
10. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus Kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015; 73:395-399.
11. Pavel AB, Song T, Kim HJ *et al.* Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1011-1024.
12. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y *et al.* Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
13. Kim BS, Howell MD, Sun K *et al.* Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;145:572-582.
14. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A *et al.* Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus Kinase inhibitor, in japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*, 2018;178:424-432.
15. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A *et al.* Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:823-831.
16. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A *et al.* Phase 2 clinical study of delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;144:1575-1583.


L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : investigateur pour AbbVie, Celgène/Amgen, Galderma, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Sanofi-Regeneron ; consultant et membre de *board* pour AbbVie, Eli Lilly, Janssen, LEO Pharma, L'Oréal/Cosmétique Active, Novartis, Sanofi, Pfizer ; orateur pour AbbVie, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi.