Revues générales

Inhibiteurs de JAK en dermatologie (en dehors de la DA)

RÉSUMÉ : La mise en évidence de profils cytokiniques dans les dermatoses inflammatoires permet le développement de thérapeutiques ciblées dont font partie les inhibiteurs de JAK. La révolution thérapeutique est attendue dans la pelade et le vitiligo avec des résultats encourageants d'études de phase II dans ces pathologies où les besoins thérapeutiques sont importants. Dans le psoriasis, les anti-TYK2 semblent prometteurs. Des essais sont en cours dans les connectivites, la réaction du greffon contre l'hôte… en vue de confirmer des résultats encourageants dans des séries de cas et études ouvertes.

A.-C. FOUGEROUSSE
Service de Dermatologie, HIA Begin, SAINT-MANDÉ.

Pourquoi les développements en dermatologie ?

La classification des dermatoses a longtemps reposé uniquement sur l'aspect clinique et histologique. Les progrès de l'analyse moléculaire et de l'immunologie ont permis des avancées considérables sur le plan physiopathologique avec mise en évidence de "profils cytokiniques" dans de nombreuses dermatoses chroniques, puis des avancées thérapeutiques avec le développement de biomédicaments ciblant ces cytokines, leur récepteur ou leur voie de signalisation. La voie JAK/STAT est une voie commune de signalisation pour de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL6, IL2, IL12, IL23) ou pro-fibrosantes (TGF bêta) dont on connaît l'implication en dermatologie. Une combinaison de JAK est spécifique d'un signal inducteur cytokinique (***tableau I***) [1].

Dans quelles pathologies ? Avec quel mode d'action ?

La ***figure 1*** illustre les développements cliniques et l'efficacité connue à ce jour des inhibiteurs de JAK oraux et topiques en dermatologie [2]. Un article spécifique de cette série sur les JAK, que

Association des combinaisons de protéines JAK avec le profil cytokinique correspondant.

Cytokines	Récepteurs	Couple JAK	Pathologies impliquées
Interférons de type 1 et IL10	IFNAR, IFNBR, IL-10R…	JAK1/TYK2	Lupus érythémateux, interféronopathies de type I
Interféron gamma	IFNGR…	JAK1/JAK2	Sarcoïdose, psoriasis, MICI, PR, lupus
IL2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL21	Famille de l'Il-2R	JAK1/JAK3	Lupus, Behçet, alopécie, psoriasis
IL3, IL5	IL-3R, IL-5R	JAK1/JAK2	GVH, dermatite atopique
IL12, IL22, IL23	Famille de l'IL-12R	JAK2/TYK2	Psoriasis, SpA, sarcoïdose, sclérose en plaques, MICI
IL6, IL13, IL31	Famille de l'IL-6R	JAK1/JAK2/TYK2	Maladie de Still, Behçet, HLH, Horion

MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; GVH : *Graft versus Host*/maladie du greffon contre l'hôte ; SpA : spondylarthrite ankylosante ; HLH : hémophagocytose lymphohistiocytaire.

Tableau I.

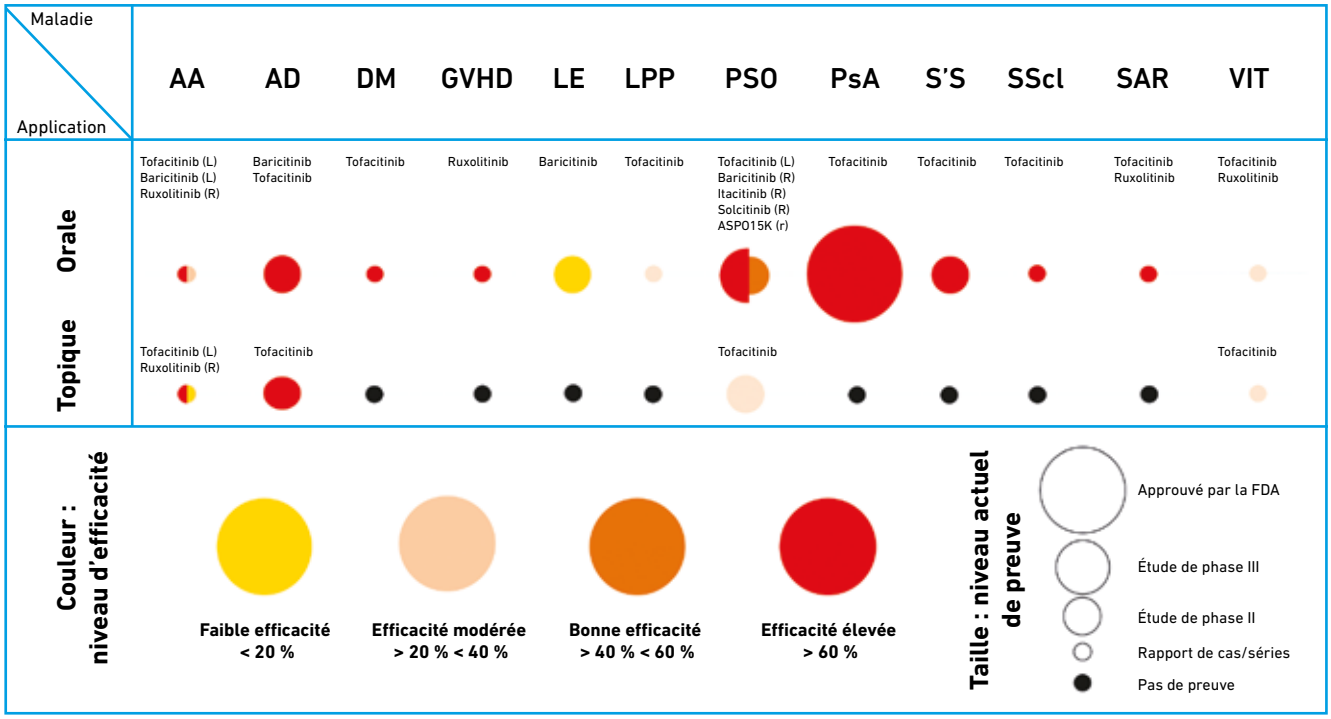

Fig. 1.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie a publié dans son numéro de décembre, est consacré aux inhibiteurs de JAK en cours de développement dans la dermatite atopique, ils ne seront donc pas abordés ici.

1. Psoriasis

Les cytokines impliquées dans la physiopathologie du psoriasis sont nombreuses : TNF alpha, IL23, IL17, mais également IL1-bêta, IL6, IL22, IFN alpha/gamma…

>>> **Le tofacitinib** (antiJAK1/3) a été évalué dans le psoriasis avec, dans un essai de phase III, un taux de réponse PASI 75 à la semaine 12 de 63,6 % dans le groupe 10 mg/jour, non inférieur à l'étanercept 50 mg x 2/semaine [3]. Il n'a cependant pas d'AMM en France dans cette indication, mais en association au méthotrexate pour les rhumatismes psoriasiques en échec à un traitement de fond antirhumatismal antérieur. Le développement du baricitinib (anti-JAK1/2) n'a pas dépassé les essais de phase II dans cette indication avec des taux de PASI 75 à la semaine 12 de 54 % pour la dose de 10 mg/jour [4].

>>> **Un anti-TYK2,** BMS-986165, a montré des résultats prometteurs dans un essai de phase II avec, pour la dose de 12 mg/jour, 75 % de patients atteignant un PASI 75 et 43 % un PASI 90 à la semaine 12 [5]. Des essais de phase III sont en cours pour cette molécule.

>>> **Des inhibiteurs de JAK topiques** sont en développement. Dans un essai de phase II le ruxolitinib (anti-JAK1/2) a montré une efficacité similaire au calcipotriène 0,005 % et au dipropionate de bétaméthasone 0,05 % [2].

2. Pelade

La physiopathologie de la pelade repose sur l'activation locale de lymphocytes T cytotoxiques sur un terrain génétique prédisposant. Sur le plan cytokinique, on note une augmentation de l'IFNγ et de l'IL15.

>>> Le tofacitinib (anti-JAK1/3) a fait l'objet de publications de séries de cas (posologie de 5 à 10 mg x 2/jour, parfois en association à une corticothérapie générale) avec une amélioration de plus de 50 % du score SALT (*Severity in Alopecia Tool*) chez 32 % à 100 % des patients selon les séries. Le tofacitinib topique semble moins prometteur [6].

>>> Les données concernant le ruxolitinib (anti-JAK1/2) reposent également sur des séries de cas et une étude ouverte avec des améliorations du score SALT/*baseline* autour de 90 %. Un essai de phase II concernant le ruxolitinib deutéré retrouvait une amélioration de plus de 50 % du score SALT chez 58 % des patients à la semaine 24. Le ruxolitinib topique a, lui, montré une efficacité limitée [6].

>>> Un essai de phase IIa incluant 142 patients a comparé l'efficacité de PF-06651600 (anti-JAK3) et PF-06700841 (anti-TYK2/JAK1) *versus* placebo avec une diminution du score

Revues générales

SALT à la semaine 24 par rapport à la *baseline* respectivement de 42,1 % et 53,4 % pour des pelades évoluant depuis moins de 3,5 ans [6].

>>> Des essais de phase III sont en cours pour PF-06651600 et le baricitinib.

3. Vitiligo

La physiopathologie du vitiligo fait principalement intervenir des cytokines des voies Th1 et Th17 (***fig. 2***) [7]. De petites cohortes de patients traités par tofacitinib ou ruxolitinib par voie topique suggèrent une efficacité supérieure au niveau du visage par rapport au corps. Une étude rétrospective utilisant le tofacitinib oral (5 ou 10 mg/jour) montre l'intérêt d'associer une photothérapie pour stimuler la repigmentation des lésions. Enfin, des essais de phase II sont en cours avec le ruxolitinib et ATI-502 (anti JAK1/3) par voie topique, et PF-06651600 (anti-JAK3) et PF-06700841 (anti-TYK2/JAK1) par voie orale [2].

4. Connectivites

● ***Lupus érythémateux systémique***

Les principales cytokines impliquées dans le lupus érythémateux systémique sont les IFN de type I (IFN α, β, λ, κ), dont les récepteurs sont associés au JAK (JAK1/TYK2), et l'IL6 [1].

Le baricitinib a montré son efficacité (mesurée par le SLEDAI-2K) dans un essai de phase II à la dose de 4 mg/jour. Un essai de phase III est en cours. Dans une petite série de 10 patients, le tofacitinib a amélioré les arthrites et le *rash*.

● ***Lupus cutané chronique***

L'amélioration d'un cas de lupus engelure sous ruxolitinib prescrit pour une myélofibrose a été rapportée. Un essai de phase II est en cours avec le tofacitinib dans le lupus systémique et le lupus cutané. Un inhibiteur de JAK/SYK topique n'a pas montré d'efficacité en termes de diminution de la taille des lésions dans le lupus érythémateux chronique [1].

● ***Dermatomyosite***

Même si la physiopathologie de la dermatomyosite n'est pas complètement élucidée, le rôle des IFN de type 1 est reconnu. Plusieurs observations rapportent l'efficacité du tofacitinib et du baricitinib dans des cas de dermatomyosite, avec ou sans atteinte pulmonaire, en échec aux traitements conventionnels [1]. Une étude ouverte évaluant le tofacitinib dans des dermatomyosites en échec à la corticothérapie générale et à au moins un traitement systémique est en cours.

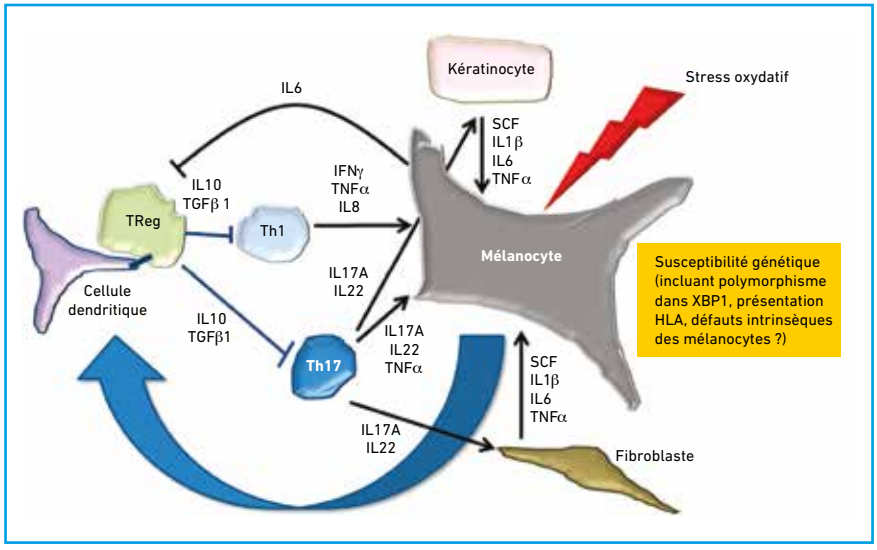

Fig. 2 : Relargage d'antigènes mélanocytaires. Modulation de la présentation des antigènes mélanocytaires.

● ***Sclérodermie systémique***

Le TGFβ est impliqué dans les mécanismes fibrosants au cours de la sclérodermie systémique. Plusieurs observations ont mis en évidence une efficacité du tofacitinib sur l'atteinte cutanée et articulaire [1]. Un essai de phase I/II évaluant son efficacité sur l'atteinte cutanée diffuse a été mené, dont les résultats sont en attente.

L'efficacité du filgotinib est en cours d'évaluation dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

● ***Réaction du greffon contre l'hôte***

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) s'observe après transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou injections de lymphocytes du donneur. Sur le plan cutané, la GVH aiguë se manifeste par une éruption maculopapuleuse, un érythème pouvant évoluer vers une érythrodermie ; au niveau histologique, on constate un infiltrat de cellules de type Th2. La GVH chronique présente un aspect lichénoïde ou sclérodermiforme, avec au niveau histologique un infiltrat de cellules de type Th1 et Th17 [2].

Des observations ont mis en évidence l'efficacité du ruxolitinib et du tofacitinib. Des essais de phase III sont en cours dans le traitement de la GVH avec le ruxolitinib et l'itacitinib (anti-JAK1), et des études de phase I avec l'itacitinib dans la prévention de la GVH [2].

● ***Lichen plan pilaire***

Le tofacitinib a été évalué dans une série de 10 patients atteints de lichen plan pilaire avec une efficacité dans 8 cas à la dose de 10 mg/jour en monothérapie ou en association au traitement de fond

POINTS **FORTS**

- Voie JAK/STAT : voie commune de signalisation pour des cytokines pro-inflammatoires ou pro-fibrosantes.
- Anti-TYK2 prometteur dans le psoriasis avec, dans les essais de phase II, 43 % de PASI 90 à la semaine 12.
- Essais de phase III en cours dans la pelade, le lupus érythémateux systémique et la réaction du greffon contre l'hôte, en vue de confirmer les résultats prometteurs des phases II.
- Développement moins avancé dans le vitiligo, où l'association à la photothérapie semble nécessaire à la repigmentation.

antérieur du patient. Son efficacité peut s'expliquer par le rôle de l'IFNγ dans cette pathologie [8].

- ***Granulomatoses cutanées***

L'IFNγ possède un rôle critique dans la formation des granulomes, expliquant l'intérêt des inhibiteurs de JAK dans ces pathologies.

Le tofacitinib a été utilisé dans plusieurs cas de sarcoïdose cutanée modérée à sévère avec une amélioration quasi complète des lésions chez l'ensemble des patients, de même que dans un cas de granulome annulaire généralisé et dans un cas de nécrobiose lipoïdique sévère [9].

Des résultats du même type ont été observés avec le ruxolitinib dans deux cas de sarcoïdose et un cas de nécrobiose lipoïdique.

5. Autres

L'efficacité du tofacitinib et du ruxolitinib a été rapportée sur les manifestations cutanées de syndromes hyperéosinophiliques idiopathiques ou lymphoïdes (éruption et prurit) ainsi que sur l'éosinophilie dans une série de 5 patients [10].

L'efficacité du ruxolitinib a été rapportée dans un cas de *Pyoderma gangrenosum* associé à une maladie de Vaquez en échec à de multiples lignes thérapeutiques [11].

Le ruxolitinib a également été utilisé dans un cas d'urticaire chronique spontanée (en échec aux traitements conventionnels) associée à une myélofibrose [12].

Des essais de phase II sont en cours dans l'hidradénite suppurée avec INCB054707 (anti-JAK1) [2].

BIBLIOGRAPHIE

1. EL JAMMAL T, GERFAUD-VALENTIN M, SÈVE P *et al.* Les inhibiteurs de JAK : perspectives pour la médecine interne. *Rev Med Interne*, 2019;40:816-825.
2. SOLIMANI F, MEIER K, GHORESCHI K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.
3. BACHELEZ H, VAN DE KERKHOF PC, STROHAL R *et al.* Tofacitinib *versus* etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2015;386:552-561.
4. PAPP K, MENTER MA, RAMAN M *et al.* A randomized phase 2b trial of baracitinib, on oral Janus Kinas (JAK)1/JAK2 inhibitor, in patient with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*, 2016;174:1266-1276.
5. PAPP K, GORDON K, THAÇI D *et al.* Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med*, 2018;379:1313-1321.
6. ISMAIL FF, SINCLAIR R. JAK inihibition in the treatment of alopecia aerate- a promising new dawn? *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020;13:43-51.
7. PASSERON T, ORTONNE JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*, 2012;132:2502-2504.
8. YANG CC, KHANNA T, SALLEE B *et al.* Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther*, 2018;31:e12656.
9. DAMSKY W, THAKRAL D, MCGEARY MK *et al.* Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:612-621.
10. KING B, LEE AI, CHOI J. Treatment of Hypereosinophilic Syndrome with Cutaneaous Involvment with the JAK Inihibitors tofacitinib and ruxolitinib. *J Invest Dermatol*, 2017;137:951-954.
11. NASIFOGLU S, HEINRICH B, WELZEL J. Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor. *Br J Dermatol*, 2018;179:504-505.
12. FUKUNAGA A, ITO M, NISHIGORI C. Efficacy of Oral Ruxolitinib in a Patient with Refractory Chronic Spontaneous Urticaria. *Acta Dermatol Venereol*, 2018,98:904-905.

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