

■ Revues générales

Pelade et JAK inhibiteurs

RÉSUMÉ : La pelade est une maladie auto-immune dont d'origine lymphocytaire T semble prédominante. Pour autant, les traitements immunosuppresseurs ou modulateurs classiques sont décevants, et aucun traitement efficace ne s'est imposé actuellement. L'arrivée des JAK inhibiteurs change la donne. En bloquant plusieurs voies cytokiniques, notamment Th2, ces molécules se révèlent très efficaces, bien tolérées, et les essais de phase III avec le baricitinib (qui sera sans doute le premier disponible) révèlent des taux de repousse bien supérieurs à tous les traitements antérieurs. D'autres molécules de cette famille sont désormais en cours d'évaluation et une page nouvelle s'ouvre ainsi dans le traitement de la pelade.



P.-A. BECHEREL

Unité de Dermatologie et Immunologie clinique,
Hôpital Privé d'Antony.
Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire
des Maladies Cutanées Chroniques
Inflammatoires).

La pelade est une maladie auto-immune ciblée contre les kératinocytes des follicules pileux. Jusqu'à présent, les ressources thérapeutiques étaient très limitées. Comme souvent au cours des maladies dysimmunitaires, les corticoïdes ou autres immunosuppresseurs comme le méthotrexate ont été utilisés avec des résultats très modestes [1].

Actuellement, une vraie révolution est en train de naître en dermatologie inflammatoire avec le développement des inhibiteurs de la voie JAK. Le baricitinib a été le premier agréé en dermatologie, d'abord dans la prise en charge de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère, suivi désormais par l'upadacitinib et l'abrocitinib.

En raison de leur mécanisme d'action plus large que les anticorps monoclonaux (dupilumab ou tralokinumab), les inhibiteurs de JAK présentent des potentialités importantes dans les pathologies inflammatoires chroniques et permettent d'envisager des stratégies nouvelles pour des maladies cutanées ne disposant d'aucun traitement, maintenant au cours de la pelade. Leur tolérance reste cependant à confirmer, en vraie vie notamment. La relecture actuelle par le PRAC de l'Agence européenne du médi-

cament est très attendue pour confirmer – ou non – leur innocuité, au moins dans la DA. Le problème est différent pour les malades rhumatologiques (patients plus âgés, souvent immunodéprimés, multi-traités...) [2].

■ Généralités sur la voie des Janus kinases

Les voies de signalisation intracellulaire Janus kinase (JAK) et en aval STAT (transducteur de signal et activateur de transcription) sont activées par la liaison d'un ligand extracellulaire à divers récepteurs transmembranaires, entraînant l'initiation d'une cascade de signalisation intracellulaire et, finalement, la régulation de la transcription de nombreux gènes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires (*fig. 1 et 2*).

Cette famille est constituée de tyrosines kinases qui agissent à l'intérieur de la cellule comme transducteurs de signaux *via* les molécules JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Cette voie est ainsi une cible thérapeutique dans diverses maladies inflammatoires à médiation immunitaire, comme le psoriasis, la dermatite atopique, le vitiligo ou la pelade.

Revue générale

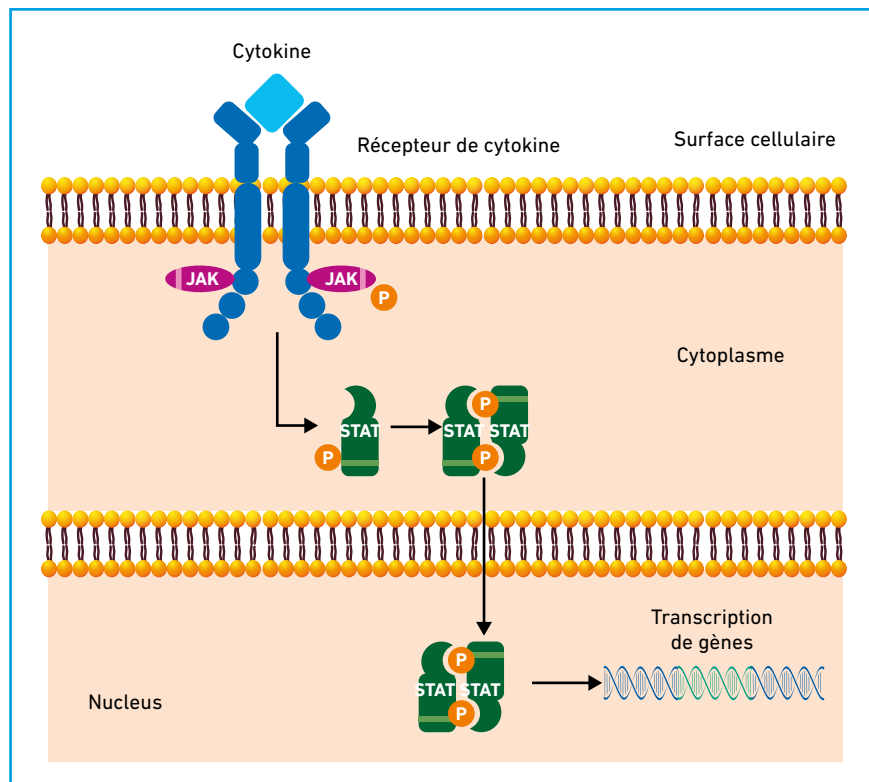


Fig. 1 : La voie JAK : mécanisme important pour la signalisation des cytokines inflammatoires. Une fois fixée sur son récepteur, la cytokine entraîne la phosphorylation des protéines JAK puis celle des protéines STAT. Celles-ci entraînent ensuite la transcription de nombreux gènes importants pour l'activation, la prolifération et la production d'autres cytokines pro-inflammatoires.

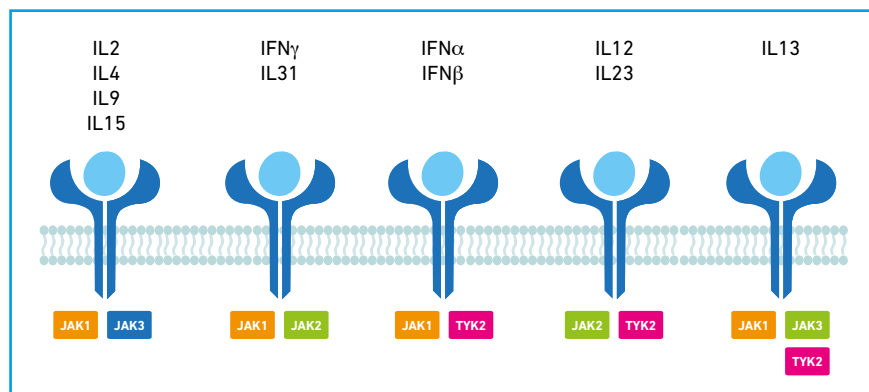


Fig. 2 : Profils cytokiniques inhibés par les différentes isoformes de JAK (dont les Th2 comme l'IL4 et l'IL13).

Les inhibiteurs de JAK de première génération (ruxolitinib, baricitinib, delgocitinib et tofacitinib) sont peu sélectifs et inhibent plusieurs isoformes de JAK, occasionnant ainsi sans doute plus d'effets secondaires tandis que les inhibiteurs de deuxième génération (rit-

lectinib, brepocitinib, deucravacitinib, upadacitinib ou abrocitinib) sont plus sélectifs et bloquent principalement (parfois exclusivement) un seul membre de la famille JAK, touchant ainsi un nombre plus limité de cytokines, avec sans doute une meilleure tolérance [3, 4].

Physiopathologie et immunologie de la pelade

1. Immunologie

La pelade (comme d'ailleurs le vitiligo) présente une signature immunologique de type IFN (de type 1 et 2, IFN α et IFN γ) mais aussi de type Th2, contrôlant en aval les voies JAK1, JAK2 et/ou TyK2, conduisant à la perte du follicule pileux. La physiopathologie exacte de l'alopecie reste néanmoins inconnue. L'hypothèse la plus largement acceptée est que la pelade est une affection auto-immune à médiation lymphocytaire T plus susceptible de se produire chez des individus génétiquement prédisposés [5].

Beaucoup de données soutiennent cette hypothèse. Le processus semble être médié par les lymphocytes T mais des anticorps dirigés contre les follicules pileux ont également été découverts avec une fréquence accrue chez les patients atteints de pelade, jusqu'à 90 % (contre 37 % des sujets témoins). La gaine externe de la racine est la structure ciblée le plus souvent mais on ignore si ces anticorps jouent un rôle direct dans la pathogenèse ou s'ils sont un épiphénomène.

Histologiquement, les biopsies révèlent un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire en phase anagène. L'infiltrat se compose principalement de cellules T helper et, dans une moindre mesure, de T suppresseurs. Les lymphocytes CD4+ et CD8+ jouent probablement un rôle important parce que la disparition de ces sous-types de cellules T entraîne une repousse complète ou partielle des cheveux dans des modèles expérimentaux.

Les études chez l'homme renforcent également l'hypothèse de l'auto-immunité. Des études ont montré que les poils repoussent lorsque le cuir chevelu touché est transplanté sur des souris SCID (immunodéficience combinée sévère) qui sont dépourvues de cellules immunitaires.

Autre argument clinique en faveur de l'origine auto-immune : l'association à d'autres maladies auto-immunes, dont les plus importantes sont les maladies thyroïdiennes et le vitiligo. Par exemple, dans une étude transversale rétrospective de 2 115 patients atteints de pelade à Boston sur une période de 11 ans, les diagnostics de comorbidités auto-immunes comprenaient les thyroïdites (14,6 %), le diabète (11,1 %), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI (6,3 %), le lupus érythémateux systémique (4,3 %), l'arthrite rhumatoïde (3,9 %) et le psoriasis (2,0 %) [6].

2. Génétique

De nombreux facteurs plaident pour une prédisposition génétique à la pelade. La fréquence des antécédents familiaux chez les patients atteints a été estimée à 10-20 % contre 1,7 % chez les

sujets témoins [6]. L'incidence est plus élevée chez les patients atteints d'une forme sévère (16 à 18 %) que chez les patients atteints d'alopécie localisée (7 à 13 %). Les exemples de pelade survenant chez les jumeaux sont également évocateurs.

Plusieurs gènes ont été étudiés et un grand nombre de recherches ont porté sur le système HLA. Deux études ont démontré que l'antigène DQ3 (DQB1*03) était trouvé chez plus de 80 % des patients atteints de pelade, ce qui suggère qu'il peut être un marqueur. Les études ont également révélé que le DQ7 (DQB1*0301) et le DR4 (DRB1*0401) étaient beaucoup plus présents chez les patients atteints d'alopécie totale et d'alopécie universelle [5].

En résumé, les facteurs génétiques jouent probablement un rôle important dans la

détermination de la sensibilité et de la gravité de la maladie (**fig. 3**). La pelade est probablement le résultat d'altérations polygéniques plutôt que d'un seul défaut génétique. Le rôle des facteurs environnementaux dans le déclenchement n'a pas encore été déterminé, même si le rôle du stress est indiscutable [7, 8, 12, 14].

Intérêt des JAK inhibiteurs dans la pelade

Concernant tout d'abord les JAK inhibiteurs topiques, ils semblent difficiles à envisager dans la prise en charge de la pelade contrairement au vitiligo. En effet, les résultats des études ouvertes ne semblent pas en faveur d'un profil d'efficacité suffisant, sans doute en raison de la difficulté anatomique pour atteindre les cibles kératinocytaires dans le follicule pileux au sein du derme [9].

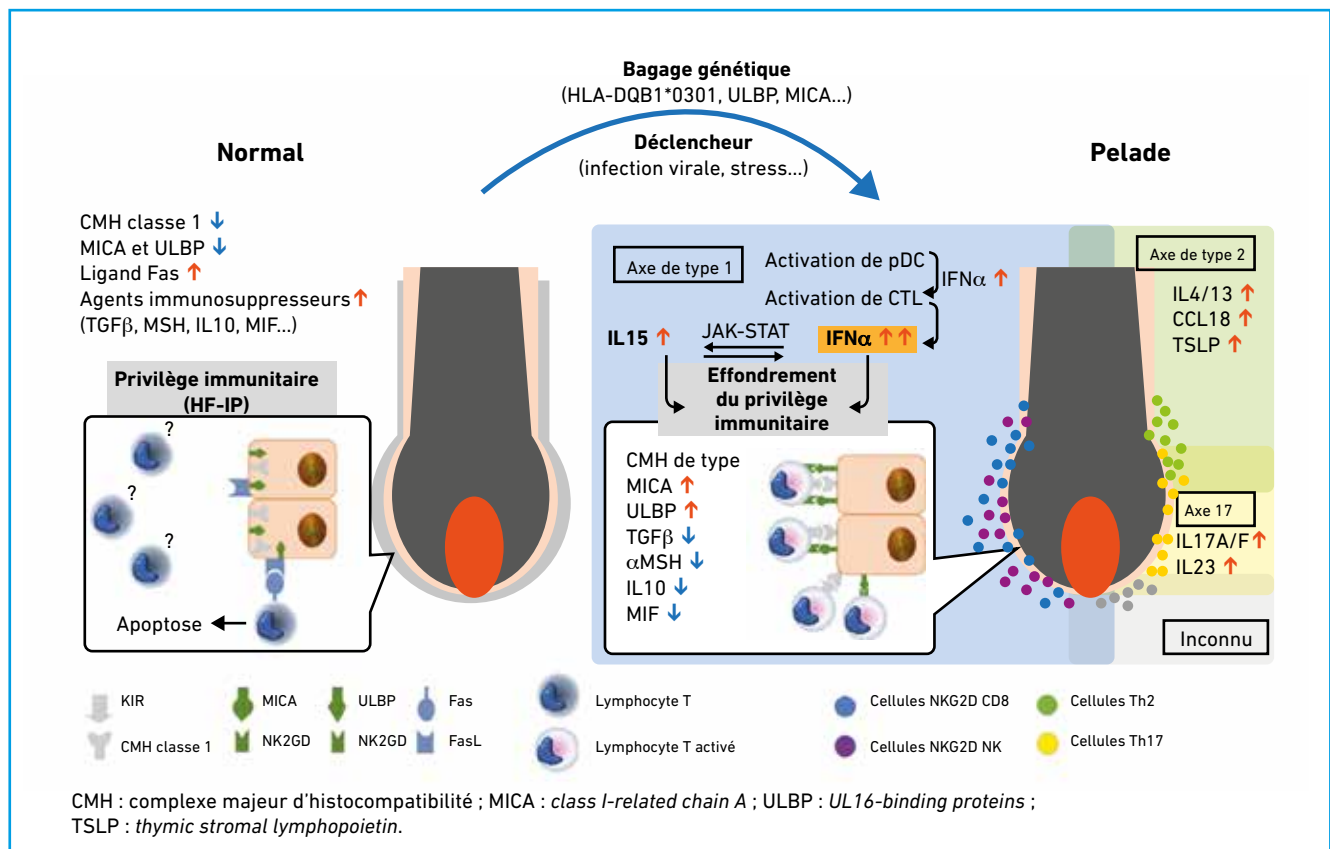


Fig. 3 : Physiopathologie globale de la pelade associant facteurs génétiques et immunologiques [5].

Revue générale

Par voie systémique, plusieurs cas cliniques ont souligné l'intérêt du tofacitinib, surtout chez des patients traités simultanément pour une rectocolite. Mais il n'y a pas de développement plus avant de cette molécule dans l'indication pelade devant les effets secondaires potentiels et les résultats très positifs d'autres JAK inhibiteurs mieux tolérés que nous allons présenter maintenant [3].

1. Baricitinib

Le baricitinib est le premier JAK inhibiteur approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour les adultes atteints de pelade sévère. C'est un inhibiteur large, bloquant à la fois JAK1 et JAK2.

Cette approbation s'est fondée sur deux essais très importants de phase III, BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2 [10], menés dans 169 centres (10 pays) entre mars 2019 et mai 2020. Les patients inclus avaient un diagnostic de pelade

avec *Severity of Alopecia Tool* (SALT) > 50 (donc inclusion de pelades globalement sévères), une durée d'évolution entre 6 mois et 8 ans. Ils étaient randomisés 3:2:2 pour recevoir 4 mg, 2 mg de baricitinib ou un placebo. Le minoxidil local ou *per os* ou le finastéride étaient autorisés à dose stable. Le critère de jugement principal était l'obtention d'un score SALT ≤ 20 à la semaine 36. Les deux essais ont inclus 654 et 546 patients respectivement. Il s'agissait d'environ 60 % de femmes dans chaque essai, d'un âge moyen de 36-39 ans, et d'une population caucasienne en grande majorité (seulement 8 % de patients d'origine africaine). L'épisode de pelade durait en moyenne depuis 4 ans et plus de 90 % avaient eu un échec aux dermocorticoïdes, ou corticoïdes intralésionnels ou oraux.

À la semaine 36, le pourcentage de patients avec un score SALT ≤ 20 était de 38,8 % dans le groupe baricitinib

4 mg, 22,8 % dans le groupe 2 mg et 6,2 % dans le groupe placebo dans l'essai BRAVE-AA1. Dans l'essai BRAVE-AA2 les résultats étaient 35,9 %, 19,4 % et 3,3 % respectivement.

Dans les deux essais, il existait de toutes façons une nette supériorité des deux doses par rapport au placebo ($p < 0,001$). Le baricitinib était supérieur au placebo dans de nombreux critères secondaires, en particulier la repousse des cils et des sourcils, topographie toujours plus difficile (fig. 4). Concernant les effets indésirables (interrogation persistante avec les JAK inhibiteurs), leur prévalence était globalement similaire pour le placebo et le baricitinib. Les effets indésirables sévères étaient de 2,1 % dans le groupe 4 mg, 2,2 % dans le groupe 2 mg et 1,6 % dans le groupe placebo.

Il n'y avait pas plus de zones dans les deux groupes baricitinib, avec une prévalence de 0,7 %. Deux cas de pneumonies

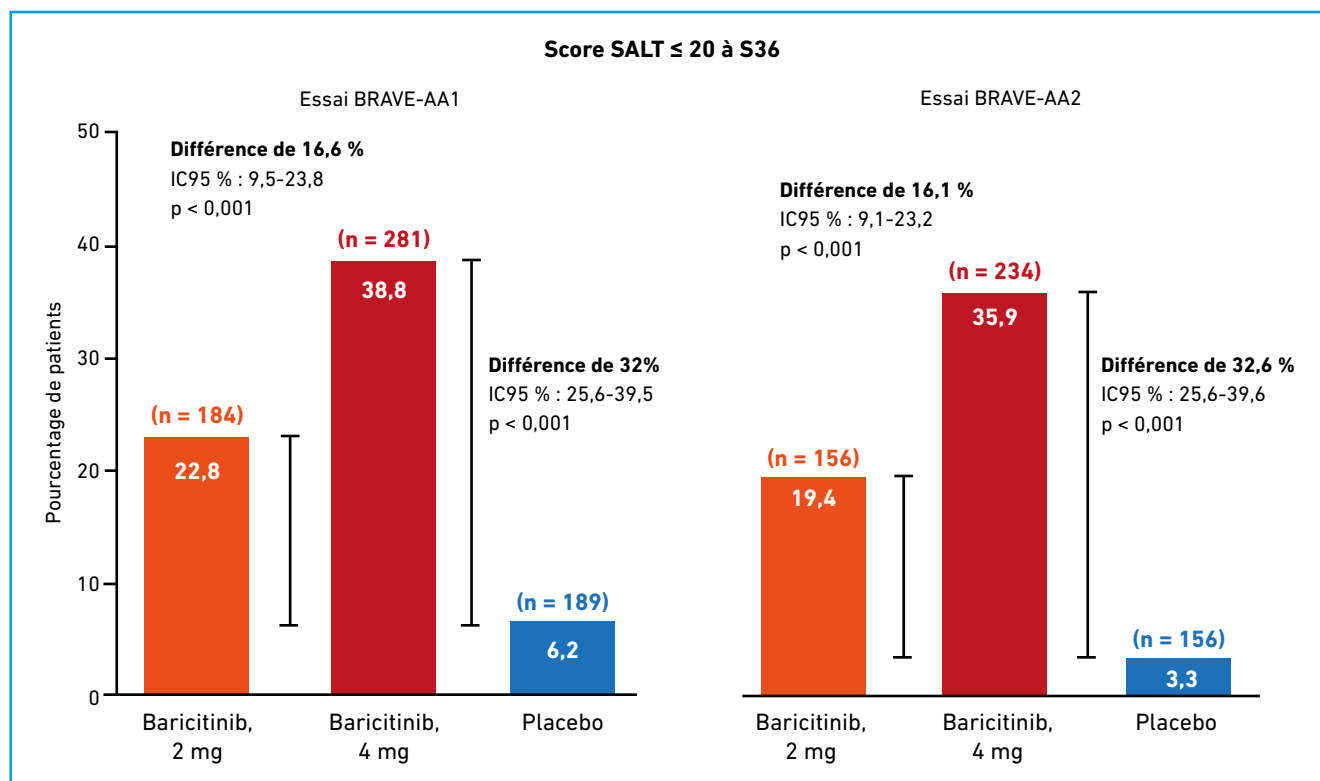


Fig. 4 : Résultats du baricitinib dans la pelade (études BRAVE).

Revue générale

sévères et deux cas de pyélonéphrites ont été notés avec le baricitinib (pour les deux doses) contre aucun dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucun effet indésirable thromboembolique ou de MICI. Il y a eu un cas d'infarctus du myocarde dans l'essai BRAVE-AA1 chez un patient avec facteur de risque cardiovasculaire. Des cas d'acné étaient notés plus fréquemment dans le groupe baricitinib, de même que des augmentations des CPK et des anomalies du bilan lipidique (hypercholestérolémies, effet classe connu) [11].

Au total, le baricitinib démontre aux doses 2 mg, et surtout 4 mg, une nette supériorité à 36 semaines dans le traitement de la pelade par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de nouveau signal de pharmacovigilance avec un profil de tolérance qui semble très satisfaisant.

2. Brepocitinib et ritlecitinib

Le brepocitinib (inhibiteur de JAK1 et faiblement de JAK2) et le ritlecitinib (inhibiteur de JAK3) ont été évalués simultanément dans une étude de phase II au cours de la pelade [13]. Les résultats récemment publiés montrent qu'à la semaine 24, respectivement 38 % des patients sous ritlecitinib et 49 % des patients sous brepocitinib avec une atteinte initiale de plus de 50 % du cuir chevelu ont eu une amélioration de plus de 50 % de leur atteinte (fig. 5). Des études de phase III sont en cours de développement pour conforter les données de sécurité et d'efficacité. Ces deux inhibiteurs de JAK ont également été évalués dans le vitiligo.

>>> Principaux résultats détaillés

Au total, 142 patients ont été recrutés et randomisés entre un traitement et le placebo, ritlecitinib (200 mg par jour pendant 4 semaines puis 50 mg/j) ou brepocitinib (60 mg par jour pendant 4 semaines puis 30 mg/j) pendant 24 semaines : il s'agissait essentiellement de femmes (69 %), d'âge moyen 36 ans et souffrant de pelade depuis 2,4 ans en moyenne.

POINTS FORTS

- La pelade est une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes T de profil Th2.
- Les corticoïdes et immunosuppresseurs sont pourtant peu efficaces.
- L'arrivée des JAK inhibiteurs représente une vraie révolution conceptuelle dans la prise en charge en bloquant simultanément plusieurs voies cytokiniques.
- Le premier disponible sera le baricitinib, aux résultats très encourageants même dans les formes sévères, efficace et à priori bien toléré.
- D'autres vont suivre, ouvrant la voie à une nouvelle ère dans le traitement de la pelade.

L'efficacité a été évaluée à partir de l'évolution du score SALT coté entre 0 et 100 (pelade totale du cuir chevelu). À 24 semaines, il s'était amélioré de 1,4 point en moyenne dans le groupe placebo, contre 31,1 points et 49,2 points dans les groupes ritlecitinib et brepocitinib ($p < 0,001$). Par ailleurs, le taux de patients atteignant une amélioration d'au moins 30 % de leur score SALT était de 2 % dans le groupe placebo contre 50 % et 64 % dans les groupes ritlecitinib et brepocitinib ($p < 0,001$). Une amélioration de la pousse des cils et des

sourcils a été observée pour une majorité des patients sous traitement actif contre moins de 15 % de ceux sous placebo, et il s'agit pourtant d'une localisation souvent plus résistante.

En termes de sécurité, des événements indésirables (EI) ont été rapportés pour 74 %, 67 % et 77 % des sujets sous placebo, ritlecitinib et brepocitinib respectivement, essentiellement à type d'infections respiratoires, rhinopharyngites, maux de tête, acné et nausées. Les EI nécessitant un arrêt du traitement

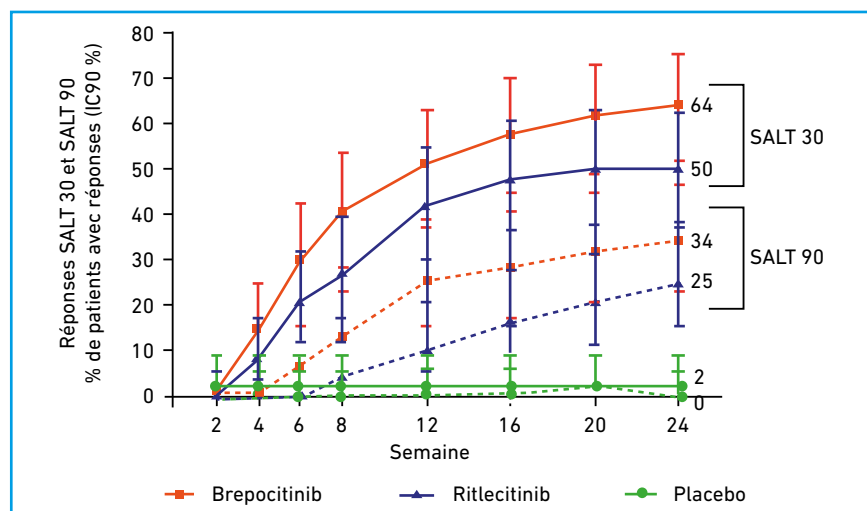


Fig. 5 : Proportion de patients en réponse SALT 30 et 90 à la semaine 24 avec le brepocitinib et le ritlecitinib.

avaient respectivement concerné 6 %, 4 % et 9 % des trois effectifs. À noter, 3 patients ayant présenté des anomalies biologiques de grade 3 à un moment du suivi, dont 1 sous ritlecitinib (lymphopénie) et 2 sous brepocitinib (neutropénie). L'essai est donc globalement très prometteur, on attend maintenant impatiemment la phase III.

■ Conclusion

Une nouvelle ère est incontestablement en train de s'ouvrir dans le traitement de la pelade. Alors que les immunosuppresseurs classiques ont montré leurs limites, l'arrivée des inhibiteurs de la voie JAK montre un potentiel de repousse pour l'instant inégalé. Le baricitinib, que nous connaissons déjà dans la DA, est désormais agréé par la FDA américaine. L'Agence européenne des médicaments (EMA) devrait suivre et cette molécule sera donc sans doute disponible bientôt. D'autres suivront, dont les essais sont également très prometteurs.

La tolérance, notamment cardiovasculaire, des JAK inhibiteurs est toujours en questionnement et la relecture prochaine par l'EMA devrait nous éclairer sur leur innocuité ou au contraire sur des mesures de restriction. Rappelons à cet égard que les signaux de vigilance récents concernaient des malades rhu-

matologiques, dont l'histoire thérapeutique et le degré d'immunosuppression sous-jacent sont bien différents de ceux des malades dermatologiques, notamment pour la pelade.

BIBLIOGRAPHIE

1. JOLY P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55:632-636.
2. CHAPMAN S, KWA M, GOLD LS *et al.* JAK in Dermatology: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2021;86:406-413.
3. KENNEDY CRISPIN M, KO JM, CRAIGLOW BG *et al.* Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*, 2016; 1:e89776.
4. KRAGSTRUP TW, GLINTBORG B, SVENSSON AL *et al.* Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open*, 2022;8:e002236.
5. VAN DER STEEN H, TRAUPE H, HAPPLE R *et al.* The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Derm Venereol*, 1992;72:373-375.
6. HUANG KP *et al.* Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*, 2013;149:789-794.
7. COLOMBE BW, PRICE VH, KHOURY EL *et al.* HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:757-764.
8. PRICE VH *et al.* Heritable factors distinguish two types of alopecia areata. *Dermatol Clin*, 1996;14:679-689.
9. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol*, 2018; 57:1464-1470.
10. KING B, OHYAMA M, KWON O *et al.* Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *New England J Med*, 2022;386:1687-1699.
11. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.
12. JACKOW C, PUFFER N, HORDINSKY M *et al.* Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38:418-425.
13. KING B, GUTTMAN-YASSKY E, PEEVA E *et al.* A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:379-387.
14. STERKENS A, LAMBERT J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*, 2021;21:215-230.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: orateur, consultant et membre de boards stratégiques pour AbbVie, Lilly, Pfizer.