

I Revues générales

Vitiligo et JAK inhibiteurs : vers un traitement efficace pour nos patients ?

RÉSUMÉ : Le vitiligo est une maladie auto-immune dont d'origine lymphocytaire T est désormais bien établie. 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 la voie Th1 (IFN-g avant tout), ces molécules se révèlent très efficaces, bien tolérées, et les essais de phase III avec le ruxolitinib topique (qui sera la première molécule de la classe disponible) révèlent des taux de repigmentation 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 du vitiligo.



P.A. BECHEREL

Unité de Dermatologie et Immunologie Clinique,
hôpital privé, ANTONY.
Directeur scientifique de l'OMCCI
(Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques
Inflammatoires)

Le vitiligo est une maladie auto-immune ciblant les mélanocytes. Jusqu'à présent les ressources thérapeutiques étaient très limitées. Comme souvent au cours des maladies dysimmunitaires, les corticoïdes (en mini-pulses notamment) ou autres immunosuppresseurs (tacrolimus topique, photothérapie UVB) ont été utilisés avec des résultats très modestes [1].

La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé en juillet dernier le ruxolitinib topique pour le traitement du vitiligo non segmentaire chez les patients âgés de 12 ans ou plus. Le traitement est une formulation en crème du ruxolitinib, un inhibiteur de Janus kinase JAK 1/JAK2, molécule habituellement utilisée en hématologie par voie systémique pour la prise en charge des myélodysplasies. Cette autorisation ouvre la voie à une nouvelle génération de traitements qui fait enfin bouger les lignes dans la prise en charge du vitiligo.

En effet, c'est à une vraie révolution que nous avons la chance d'assister 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 celui des anticorps monoclonaux, les inhibiteurs de JAK offrent des potentialités importantes dans les pathologies inflammatoires chroniques et permettent d'envisager des stratégies nouvelles pour des maladies cutanées ne disposant d'aucun véritable traitement, maintenant pour le vitiligo. Leur tolérance reste cependant à confirmer, en vraie vie notamment. La relecture par le PRAC de l'agence européenne du médicament [2] a apporté des restrictions à leur utilisation, notamment chez les patients âgés de plus de 65 ans. Le problème se pose néanmoins, surtout pour les malades rhumatologiques (patients plus âgés, souvent immunodéprimés, multi-traités) [3], tous les registres dermatologiques restant pour l'instant rassurants.

Généralités sur la voie des Janus kinases

Les voies de signalisation intracellulaire Janus kinase (JAK/STAT) sont activées

Revue générale

par la liaison d'un ligand extracellulaire à divers récepteurs transmembranaires, entraînant la transcription de nombreux gènes de cytokines pro-inflammatoires (**fig. 1 et 2**).

Cette famille se compose de tyrosines kinases agissant à l'intérieur de la cellule, via quatre isoformes : JAK1, JAK2, JAK3,

et TYK2. Cette voie représente ainsi une cible thérapeutique dans diverses maladies inflammatoires à médiation immunitaire, comme le psoriasis, la dermatite atopique, le vitiligo ou la pelade.

Les inhibiteurs de JAK de première génération, (ruxolitinib, baricitinib, delgocitinib et tofacitinib), sont moins

sélectifs et inhibent plusieurs isoformes de JAK, déclenchant sans doute plus d'effets secondaires, tandis que les inhibiteurs de 2^e génération (ritlecitinib, brepocitinib, deucravacitinib, upadacitinib ou abrocitinib), sont plus sélectifs (bien que non exclusifs), ne bloquant principalement qu'un seul membre de la famille JAK, modulant ainsi un nombre plus limité de cytokines, avec probablement une meilleure tolérance [4, 5].

Rappels sur la physiopathologie et l'immunologie du vitiligo

1. Immunologie

Le vitiligo (comme d'ailleurs la pelade) présente une signature immunologique de type 1 (interféron prédominante).

Il est associé à une infiltration de cellules immunitaires, (cellules T CD8 de type Th1), produisant des taux élevés d'IFN γ et de TNF α . Ces cellules T sont caractérisées par l'expression du récepteur de chimiokine CXCR3 dont les ligands, comme le CXCL9 ou le CXCL10, sont fortement exprimés au niveau cutané chez les patients. Par conséquent, le ciblage des axes CXCR3-CXCL9 et CXCL10 dans le vitiligo semble être une autre stratégie thérapeutique prometteuse [6, 7].

Quoi qu'il en soit, les cytokines de la réponse de type 1 semblent être des médiateurs clés de la perte des mélanocytes dans le vitiligo et participent à chaque étape de la pathogénèse. Les voies IFN- γ et TNF- α semblent essentielles pour l'initiation et la progression de la maladie. La liaison de l'IFN- γ à son récepteur induit une signalisation dépendante de la voie JAK, en particulier l'activation des JAK1/2 et STAT1. En revanche, la liaison du TNF- α à ses récepteurs (superfamille des récepteurs du TNF : TNFR1 ou TNFR2) induit principalement l'activation des voies des

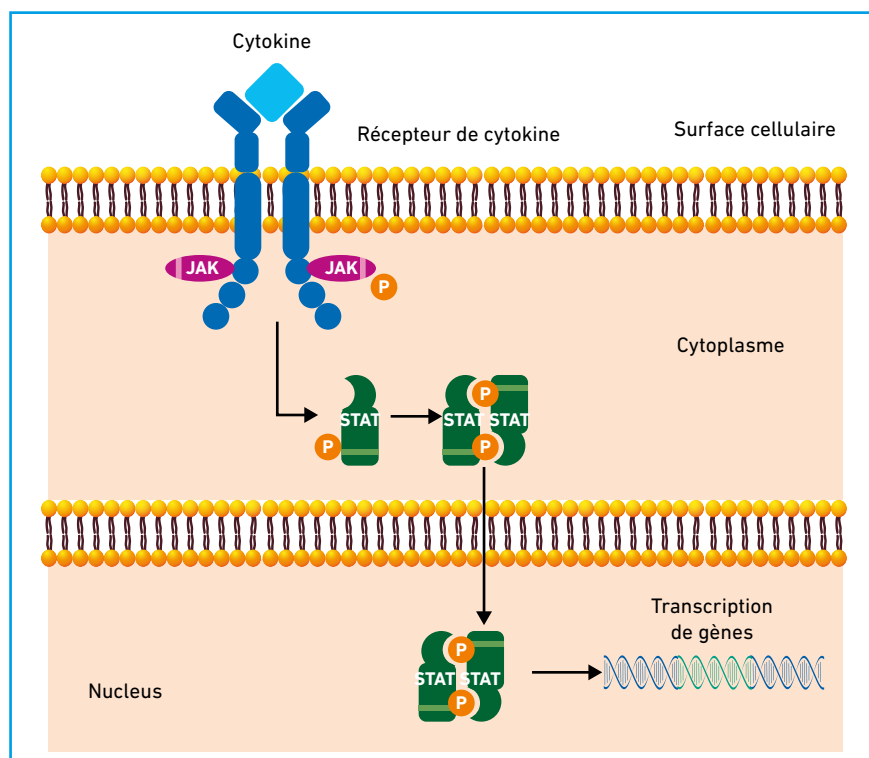


Fig. 1 : La voie JAK : mécanisme important pour la signalisation des cytokines inflammatoires. Une fois fixée sur son récepteur, la cytokine entraîne la phosphorylation des protéines JAK puis celle des protéines STAT. Celles-ci entraînent ensuite la transcription de nombreux gènes importants pour l'activation,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

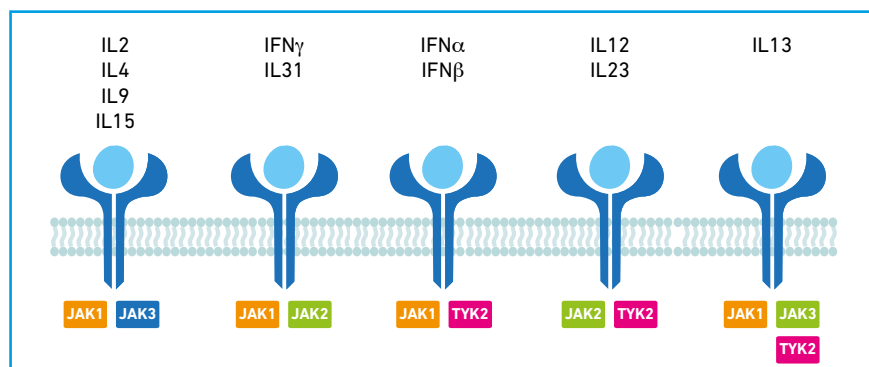


Fig. 2 : Profils cytokiniques inhibés par les différentes isoformes de JAK (dont des Th1 comme l'IFN- γ et l'IL-15 impliqués dans le vitiligo).

protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et du facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B).

Il existe aussi au niveau cutané une population lymphocytaire appelée lymphocytes T mémoires résidents (TRM). La présence de cette population lymphocytaire au cours du vitiligo permet notamment d'expliquer la récurrence des lésions sur des sites anatomiques précédemment affectés et ayant pourtant repigmenté.

Les lymphocytes TRM présentent un phénotype de type mémoire. Ils sont caractérisés par un programme transcriptionnel spécifique et expriment des marqueurs de surface cellulaire caractéristiques, tels que le CD69, CD103 ou le CD49a nouvellement identifié. Ce dernier marqueur définissant un sous-ensemble de cellules TRM ayant des propriétés cytotoxiques et sécrétant des taux élevés d'IFN γ [8].

Il est désormais clair que le micro-environnement joue un rôle crucial dans la formation et la régulation des lymphocytes TRM. En effet, l'expression du CD103 dépend du *transforming growth factor* (TGF)- β , et un nombre croissant d'études fait état de l'implication de plusieurs cytokines impliquées dans l'homéostasie (IL15) [8].

Par conséquent, en raison de leur rôle fonctionnel dans la pathogenèse du vitiligo, le ciblage de ce sous-ensemble de cellules T apparaît comme une stratégie thérapeutique fiable.

2. Défaut de régulation immunitaire au cours du vitiligo

Comme toute pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une réponse excessive du système immunitaire, le vitiligo est aussi associé à une inefficacité des systèmes de régulation immunitaire. En effet, les récentes

études pangénomiques à grande échelle (GWAS = *genome wide association*) ont identifié un polymorphisme de FOXP3, le facteur de transcription principal des cellules T dites régulatrices (Treg), mais également de facteurs de régulation tels que le CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), l'IL-10 et le TGF- β .

Enfin rappelons ces données cliniques qui ont désormais une explication physiopathologique : la repigmentation occupe généralement deux phases. Tout d'abord un blocage de l'auto-immunité, qui permet une non-progression des lésions. Mais il faut, dans un second temps, le plus souvent une exposition aux UV pour déclencher effectivement la réapparition du pigment. Si le blocage de l'IFN-g semble surtout impliqué dans la 1^{re} phase, c'est le blocage de l'IL-15 qui semble primordial à la phase chronique pour favoriser de nouveau la mélanogénèse. Et les JAK inhibiteurs présentent justement l'avantage d'interférer avec ces deux phases.

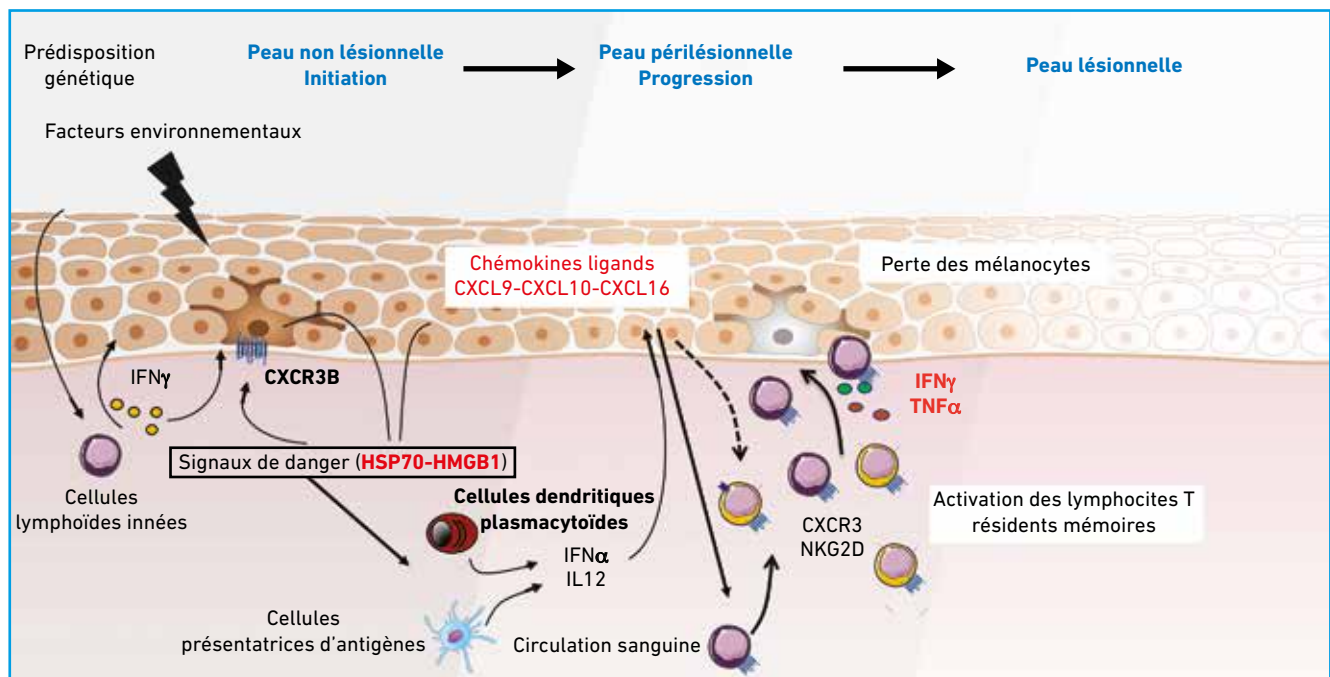


Fig. 3 : Physiopathologie globale du vitiligo, associant facteurs génétiques et immunologiques, d'après [1]. Chez un individu prédisposé sur le plan génétique et sous l'action de facteurs environnementaux, les cellules épidermiques, kératinocytes et mélanocytes vont induire la production de signaux de danger (ex. : HSP70) ; l'activation du système immunitaire inné avec implication des cellules lymphoïdes innées produisant l'IFN- γ ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes produisant l'IFN- α vont induire la production de chimiokines comme CXCL9 ou CXCL10 par les cellules épidermiques. L'ensemble va induire l'activation locale de lymphocytes TRM et le recrutement d'autres populations lymphocytaires produisant l'IFN- γ et le TNF- α , conduisant à la perte des mélanocytes au niveau des zones lésionnelles.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le vitiligo est une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes T de profil Th1.
- 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 ruxolitinib par voie topique, aux résultats très encourageants même dans les formes sévères, efficace et *a priori* bien toléré.
- D'autres vont suivre, par voie topique ou systémique, ouvrant la voie à une nouvelle ère dans le traitement du vitiligo.

Intérêt des JAK inhibiteurs dans le vitiligo

Auparavant, aucun traitement n'était approuvé pour repigmenter les patients atteints de vitiligo. Il existait des séries de cas avec différents immunosuppresseurs n'ayant jamais conduit à une autorisation officielle [9].

L'autorisation récente par la FDA a été fondée sur les résultats de deux essais de phase III (TRuE-V1 et TRuE-V2) menés auprès de 674 patients atteints de vitiligo non segmentaire, âgés de 12 ans ou plus. Après 24 semaines, environ 30 % des patients sous traitement, crème appliquée deux fois par jour, ont obtenu une amélioration d'au moins 75 % de l'indice d'évaluation de la zone de vitiligo du visage (F-VASI75), contre 8 % et 13 % des patients des groupes véhicules dans les deux essais.

Après 52 semaines, environ 50 % des patients traités par le ruxolitinib topique ont atteint le F-VASI 75 [10] (fig. 4).

De plus, en utilisant l'auto-évaluation mesurée par la "Vitiligo Notice ability Scale", environ 30 % à 40 % des patients ont décrit leur vitiligo comme étant

beaucoup moins visible ou plus du tout visible à la semaine 52.

Il existe également dans cette étude des résultats à plus long terme. Le groupe sous traitement a utilisé la crème au ruxolitinib à 1,5 % deux fois par jour pendant toute l'année cette fois. Le groupe contrôle a commencé à utiliser le ruxolitinib à mi-parcours de l'essai. Dans ce groupe, 26,8 % et 29,6 % ont atteint un

indice F-VASI 75 à 52 semaines dans les deux essais.

En pratique, pour traiter le vitiligo, il est conseillé aux patients d'appliquer une fine couche de ruxolitinib topique sur les zones affectées deux fois par jour, "jusqu'à 10 % de la surface corporelle", selon les informations de prescription, qui ajoutent : "Une réponse satisfaisante du patient peut nécessiter un traitement pendant plus de 24 semaines. Si le patient ne trouve pas la repigmentation significative après 24 semaines, il doit être réévalué par le médecin référent."

Les effets secondaires les plus fréquents étaient le développement d'acné (ou folliculite acnéiforme) et de prurit au site d'application, de maux de tête, d'infections des voies urinaires, d'érythème au site d'application et de fièvre.

Autres inhibiteurs de JAK en développement dans le vitiligo

Le tofacitinib est un JAK1 et JAK3 inhibiteur utilisé entre autres dans le rhumatisme psoriasique. Un récent essai a montré que 5 à 10 mg une ou deux fois par jour présente une certaine efficacité.

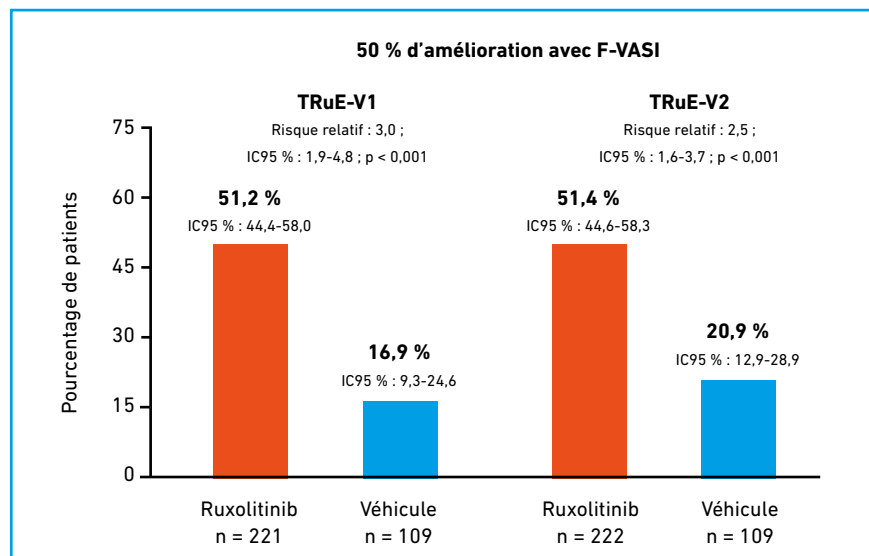


Fig. 4 : Repigmentation de 50 % des zones atteintes après 6 mois de traitement [10].

Devant les effets secondaires par voie orale, une version topique sera sans doute préférée.

Le baricitinib est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 déjà utilisé dans la DA et très rapidement disponible dans la pelade [11, 12]. Un essai de phase II est en cours pour l'évaluer dans le vitiligo, en combinaison avec la photothérapie. Rappelons encore que si les JAKi sont efficaces pour bloquer la réaction auto-immune, un 2^e signal est souvent nécessaire pour stimuler de nouveau la mélanogénèse, le plus souvent une exposition aux UV.

L'ifidancitinib, connu provisoirement sous le nom d'ATI-50002, est un inhibiteur de JAK1 et JAK3. Il est également à l'étude dans une phase II avancée, par voie systémique cette fois.

Le ritlécitinib, nommé provisoirement PF-06651600, est un inhibiteur de JAK3 (déjà approuvé dans la pelade). Il est évalué dans un essai clinique comme traitement du vitiligo avec un autre agent expérimental, le brepocitinib, un inhibiteur de JAK1 qui porte le nom de code provisoire de PF-0670084. Ils seraient utilisables aussi bien par voie topique que systémique. Cette dernière molécule est aussi développée dans l'arthrite psoriasique, le psoriasis en plaques, la colite ulcéreuse, la pelade et l'hydradénite suppurée [8]. Cela souligne encore une fois le pléiotropisme des JAK inhibiteurs au cours des dermatoses inflammatoires.

■ Conclusion

Une nouvelle ère est incontestablement en train de s'ouvrir dans le traitement du vitiligo. 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 ruxolitinib topique, déjà utilisé par voie systémique dans les syndromes myélodysplasiques, est désormais agréé par la FDA américaine. L'agence européenne du médicaments (EMA) devrait suivre et cette molécule sera donc disponible bientôt (sans doute dernier trimestre 2023). D'autres suivront, dont les essais sont également très prometteurs. La tolérance, notamment cardio-vasculaire, des JAK inhibiteurs est toujours en questionnement, et la relecture récente par l'EMA a proposé quelques mesures de restriction, notamment d'âge (65 ans) et de dose. Rappelons à cet égard que les signaux de vigilance récents concernaient des malades rhumatologiques, dont l'histoire thérapeutique et le degré d'immunosuppression sous-jacent sont bien différents de ceux des malades dermatologiques, notamment pour le vitiligo. Tous les espoirs nous sont donc permis, surtout si aucun signal de vigilance n'apparaît prochainement dans les études de vraie vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. RODRIGUES M, EZZEDINE K, HAMZAVI A. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77: 17-29.

2. www.ema.europa.eu/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-referral-ema-recommends-measures-minimise-risk-serious-side_en.pdf
3. 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.
4. CHAPMAN S, KWA M, STEIN GOLD L *et al*. JAK in Dermatology: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2021;86:406-413.
5. KRAGSTRUP TW, GLINTBORG B, SVENSSON AL *et al*. Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open*. 2022;8:e002236.
6. FRISOLI ML, HARRIS JE. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:654-662.
7. RODRIGUES M, EZZEDINE K, HAMZAVI I. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:1-13.
8. FENG Y, LU Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol*, 2022; Vol 13; 298-308.
9. PICARDO M, DELL'ANNA ML, EZZEDINE K *et al*. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*, 2015;1:15011.
10. ROSMARIN D, PASSERON T, PANDYA AG *et al*. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med*, 2022;387:1445-1455.
11. 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.
12. CRISPIN KENNEDY 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.

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