

Pelade : cibler la voie JAK-STAT



V. Hébert
Service de Dermatologie
CHU de ROUEN

RÉSUMÉ: La pelade (*alopecia areata*) est une maladie inflammatoire auto-immune multifactorielle fréquente caractérisée par la perte des cheveux et/ou poils (alopécie) pouvant toucher n'importe quelle région corporelle [1, 2]. Longtemps considérée comme une maladie "esthétique", la pelade a pourtant un retentissement psychosocial majeur [3-5].

Alors que le traitement de la pelade a longtemps été synonyme de frustration pour les patients et les dermatologues, les récentes avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie et l'avènement de thérapies immuno-modulatrices telles que les inhibiteurs de JAK (JAKi) ont changé le pronostic de la maladie.

Les JAKi sont désormais les traitements de 1^{re} intention de la pelade sévère. Avec leur arrivée se posent désormais de nombreuses questions pour les praticiens, auxquelles je vais tenter de répondre.

POINTS FORTS

- En l'absence de tout signe de repousse à 6 mois (cuir chevelu, cils/sourcils), les chances d'obtenir une repousse retardée sont quasiment nulles.
- Une fois la repousse obtenue sous inhibiteur de JAK, l'arrêt du traitement est pour le moment inenvisageable.
- La désescalade thérapeutique (demi-dose) est envisageable chez les patients ayant obtenu une repousse complète et pour lesquels il y a un intérêt médical (tolérance imparfaite).



©Andrey Mitrofanov@Stock.

Retrouvez cette fiche en flashant
le QR code ci-dessous



■ Pourquoi les JAKi fonctionnent ?

La caractéristique histopathologique de la pelade est un infiltrat de cellules inflammatoires concentré dans et autour de la région bulbaire des follicules pileux en phase anagène, suggérant l'expression d'un auto-antigène lors de cette phase, spécifiquement [6].

Au cours des deux dernières décennies, il a été démontré que le système immunitaire du follicule pileux, aussi bien chez la souris que chez l'homme, diffère du système immunitaire cutané général à bien des égards [7]. Cette différence repose sur plusieurs mécanismes visant à protéger le follicule pileux des éventuelles réactions auto-immunes contre le cheveu sain émergent, en générant des zones anatomiquement circonscrites de privilège immunitaire.

Au cours de la pelade, on observe une rupture de ce privilège qui amène à des modifications pro-inflammatoires qui vont aboutir au recrutement de cellules de l'immunité parmi lesquelles des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T CD4, NK et surtout T CD8 qui ont un rôle central. Les causes de cette rupture de tolérance sont mal connues et probablement multifactorielles, intégrant aussi bien des phénomènes génétiques, environnementaux, infectieux ou encore psychologiques.

Les Janus kinases (JAK) sont des tyrosines kinases qui interagissent avec un grand nombre de récepteurs de cytokines, pour transmettre leurs signaux en aval. Il existe 4 membres de la famille JAK : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. La liaison de la cytokine à son récepteur entraîne des changements conformationnels dans le récepteur qui, à la transduction du signal vers le noyau cellulaire, aboutissent à la transcription des gènes inflammatoires et à la production de cytokines/récepteurs de cytokines pro-inflammatoires [8].

On a principalement identifié à ce jour deux cytokines impliquées dans la physiopathologie de la pelade : l'IFN- γ et l'IL15, dont la transduction du signal passe par des récepteurs cytokiniques dépendants de la voie JAK-STAT. Tout d'abord, l'IFN- γ est produite à des niveaux élevés

par les lymphocytes présents autour du follicle au cours de la pelade, qui sont de type TCD8 [9]. Les récepteurs à l'IFN- γ , à la membrane des cellules épithéliales folliculaires, ont des sites de liaison pour JAK1 et JAK2. La liaison de l'IFN- γ va entraîner leur activation et le recrutement des STAT1 puis la transcription des gènes cibles dans le noyau cellulaire [10]. Parmi les gènes cibles, on retrouve celui codant pour la sous-unité α du récepteur à l'IL15 (IL15Ra), autre cytokine majeure de la pelade.

L'IL15, quant à elle, est produite par divers types de cellules telles que les cellules épithéliales cutanées [11]. L'IL15 se lie avec une affinité maximale à l'IL15Ra pour ensuite s'associer à deux autres sous-unités β/γ sur le lymphocyte T CD8, formant ainsi un récepteur hétérotrimérique fonctionnel. Bien que la sous-unité IL-15Ra ne soit pas connue pour interagir avec des JAK, les deux sous-unités restantes β et γ utilisent les réseaux de signalisation JAK-STAT, et principalement la voie STAT5. La signalisation de l'IL15 est notamment connue pour soutenir la survie des cellules T mémoire CD8+ et également promouvoir la production d'IFN- γ [12]. Tout cela forme ainsi une boucle d'auto-inflammation continue que les JAKi vont pouvoir bloquer, au moins de façon suspensive.

■ Quelle sévérité justifie l'utilisation d'un JAKi ?

Avant de parler du management des JAKi dans la pelade, la première question que l'on se pose est : est ce que notre patient est éligible à ce traitement ? Alors que la réponse est évidente lorsqu'il s'agit d'un patient avec un score SALT > 50, elle l'est beaucoup moins lorsque ce seuil, utilisé dans les essais cliniques, n'est pas atteint. Effectivement, dans ces essais, seule l'atteinte du cuir chevelu était évaluée en tant que critère d'inclusion et l'atteinte cils/sourcils, le retentissement psychosocial, la résistance aux autres traitements ou encore le caractère rapidement extensif, éléments majeurs dans la pelade, n'étaient pas pris en compte. Ainsi, un patient avec un score SALT à 40 qui a perdu ses cils/sourcils est-il éligible à un JAKi ?

Il faut bien comprendre que l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces molécules stipule que le traitement est indiqué dans les pelades sévères, sans faire référence à une définition précise de la sévérité. Il y a donc une grande part de libre arbitre dans notre prise de décision. Pour vous aider, je vous invite à prendre connaissance de l'échelle de sévérité AA scale qui prend en considération le score SALT mais également toutes les autres caractéristiques précédemment citées [13]. Cette échelle correspond peut-être davantage à la réalité et aide à prendre une décision thérapeutique. Considérant cette échelle, un patient avec une atteinte de 30 % du cuir chevelu et avec une atteinte des cils/sourcils pourrait être considéré comme sévère et bénéficier d'un JAKi.

■ Quelles chances de repousse sous JAKi ?

Deux JAKi ont actuellement l'AMM et le remboursement pour la pelade sévère en France, le baricitinib et, plus récemment, le ritlecitinib. Mais quelles sont les chances de repousse avec ces traitements ?

Le baricitinib est un inhibiteur dual JAK1/JAK2. Son efficacité dans la pelade a été démontrée dans 2 essais de phase III (BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2) à grande échelle évaluant le baricitinib oral à 2 mg ou 4 mg dans la pelade sévère, et regroupant plus de 1 200 malades. Chaque essai attribuait aléatoirement aux patients du baricitinib à 2 mg, 4 mg ou un placebo. Après un an de traitement, 42 % des patients du groupe 4 mg avaient atteint le critère de jugement principal (SALT ≤ 20), tandis que le groupe à 2 mg obtenait 25 % et le placebo 4,1 % [14]. Cependant, ces résultats varient largement en fonction de l'ancienneté mais surtout de la sévérité initiale de la pelade. En effet, les patients présentant une pelade très sévère (décalvante totale ou universelle) auront une chance de repousse quasi 2 fois moindre que les patients présentant une pelade "non très sévère" [15].

Le ritlecitinib est un inhibiteur spécifique de JAK3 et de la tyrosine kinase exprimée dans le carcinome hépatocellulaire (TEC). Le ciblage de JAK3 épargne la

signalisation de cytokines immunorégulatrices telles que l'IL10R, IL27R ou IL35R, faisant potentiellement d'un inhibiteur sélectif de JAK3 une stratégie plus puissante et moins délétère que l'inhibition multi/pan-JAK. L'intérêt du ritlecitinib a été évalué dans un essai clinique de phase IIb/III (ALLEGRO), évaluant la tolérance et l'efficacité de différentes doses de ritlecitinib chez des patients atteints de pelade sévère, et avec la particularité d'avoir également inclus des adolescents ≥ 12 ans.

Au final, c'est la dose quotidienne de 50 mg qui a permis d'obtenir la meilleure efficacité, atteignant le SALT ≤ 20 chez 21,9 % à 24 semaines et 43 % à 48 semaines [16]. Ces résultats sont donc très proches de ceux du baricitinib. En outre, à l'instar du baricitinib, les résultats varient aussi largement en fonction de l'ancienneté et de la sévérité initiale. Là encore, les patients présentant une pelade très sévère auront une chance de repousse bien moindre que les patients présentant une pelade "non très sévère" [17].

Comment gérer un patient qui obtient une repousse satisfaisante sous JAKi ?

Lorsqu'un patient présente une repousse satisfaisante, 3 cas de figures sont envisageables.

• Le patient ne présente aucun effet indésirable du traitement. Il est alors souhaitable de maintenir le traitement à la même dose. En effet, une tentative de réduction de dose expose le patient à un risque de rechute d'environ 30 % dans l'année à suivre, comme cela a été démontré avec le baricitinib [18]. Au contraire, les données à long terme montrent le maintien de l'efficacité du baricitinib en cas de poursuite du traitement à la même dose, chez près de 90 % des patients [19].

• Le patient tolère imparfaitement le traitement. Il est alors conseillé de réduire la posologie. Cette réduction de dose est possible avec le baricitinib qui présente 2 dosages de 4 mg et 2 mg respectivement. Concernant le ritlecitinib, un dosage

unique est disponible, à 50 mg. Cependant, certains experts semblent réaliser des prises intermittentes (4 jours par semaine par exemple) avec un certain succès, mais aucune donnée n'a été publiée à ce sujet.

• Le patient tolère mal le traitement. Il faut alors songer à changer de JAKi, les effets indésirables attribuables à l'un ne l'étant pas forcément à l'autre.

1. Est-il possible d'arrêter définitivement un traitement JAKi une fois la repousse obtenue ?

Une chose est sûre, les JAKi semblent avoir un effet très suspensif, rendant la diminution de dose ou son arrêt à fort risque de rechute rapide à court/moyen terme, avec près de 80 % de rechute dans l'année [18].

2. Est-il possible d'arrêter temporairement un traitement JAKi ?

Cette question se pose surtout lors d'interventions chirurgicales programmées, d'épisodes infectieux ou encore d'une vaccination. Il est tout à fait possible de réaliser une fenêtre thérapeutique dans ces cas de figure sans s'exposer à un risque de rechute, à condition que la pause dure moins d'un mois. Cependant, aucune donnée n'existe sur l'intérêt d'une telle stratégie pour chacun des cas de figure exposés.

3. Comment gérer un patient qui n'obtient pas de repousse satisfaisante sous JAKi ?

Ce cas est probablement le plus difficile à gérer au quotidien. La réponse à cette question dépend de 2 facteurs : la durée d'exposition au JAKi et le degré de réponse.

Que ce soit pour le baricitinib ou pour le ritlecitinib, il existe des patients présentant des réponses retardées voire très tardives [20]. Voici quelques repères :

- aucun signal de réponse après 6 mois de traitement, c'est-à-dire qu'absolument rien ne s'est passé : il faut alors considérer la stratégie comme un échec et envisager un autre traitement ;
- signaux de réponse dans les 6 mois, caractérisés par une repousse mineure des cheveux ou cils/sourcils : il faut alors se laisser un peu de temps et réévaluer le patient 6 mois plus tard ;

– si, après 12 mois de traitement, il n'y a pas une amélioration de plus de 30 % du score SALT initial, il est raisonnable de changer de stratégie. Plusieurs options s'offrent alors : optimiser en ajoutant, par exemple, une corticothérapie orale ou changer de JAKi si cela est encore possible. L'optimisation par ajout de minoxidil oral n'a pas encore démontré son efficacité.

Quelle est la tolérance des JAKi dans la pelade ?

Bien que fort prometteurs dans la pelade, les inhibiteurs de JAK présentent un risque d'effets secondaires. Cette observation n'est pas surprenante, compte tenu de la redondance des protéines JAK pour la signalisation des récepteurs de cytokines, de facteurs de croissance et d'hormones. Les événements indésirables cliniques mineurs couramment documentés (moins de 10 %) dans la pelade comprennent, par ordre de fréquence décroissante : infections des voies respiratoires hautes, rhinopharyngite, céphalées, acné, infections urinaires basses. Des événements indésirables cliniques sévères ont été rapportés chez moins de 1 % des patients (zona, événement cardiovasculaire majeur [MACE]) et sans différence de fréquence avec les groupes placebo. Les effets indésirables biologiques les plus fréquemment retrouvés sont : une thrombocytose modérée, une augmentation transitoire des CPK sans répercussion clinique et une augmentation du LDL-cholestérol [14, 16].

La Food and Drug Administration (FDA) a émis des avertissements pour tous les JAKi utilisés dans les maladies inflammatoires, destinés à informer les consommateurs des principaux risques potentiels associés au médicament. Cette alerte repose sur une étude de sécurité de phase IV publiée qui a comparé les EI chez des patients atteints de PR recevant du tofakinib à des patients recevant des anti-TNF-α, avec une médiane de suivi de 4 ans [21].

Cette étude robuste avait pour objectif d'évaluer le taux de cancers et de MACE. Les résultats montrent une légère surincidence de cancers (4,2 % versus 2,9 %) et de MACE (3,4 % versus 2,5 %). Ces données sont donc discordantes avec les

résultats collectés chez plusieurs milliers de patients atteints de pelade traités par JAKi où aucune différence n'a été décelée. Cela s'explique de deux façons. Tout d'abord, l'étude s'intéressait uniquement à des patients d'au moins 50 ans, ne correspondant pas aux patients atteints de pelade "classique". De plus, à la faveur de la pelade, elle est une maladie avec une inflammation systémique probablement moins importante que la PR et prédispose donc (peut-être) moins à ce genre d'EI.

Il faut souligner que les données de tolérance à long terme récemment publiées, après 3 ans de suivi pour le baricitinib et 2 ans pour le ritolécitinib, ont confirmé les premières données rassurantes observées lors de la première année.

■ De nouveaux JAKi bientôt disponibles ?

1. Deuruxolitinib

Une forme deutérée du ruxolitinib (deuruxolitinib) a plus récemment confirmé son efficacité dans 2 essais de phase III (THRIVE-AA1 et THRIVE-AA2), regroupant plus de 1 200 patients. La posologie à 12 mg/j permettait notamment d'obtenir un SALT ≤ 20 chez plus de 40 % des patients à la semaine 24 [22]. Cette molécule semble donc très prometteuse.

2. Les autres JAKi

D'autres JAKi semblent être efficaces d'après le rapport de quelques cas ou de petites séries, notamment le tofacitinib, l'upadacitinib ou encore l'abrocitinib. Des essais de phase III sont actuellement en cours, notamment avec l'upadacitinib.

■ Conclusion

La pelade n'est désormais plus une maladie orpheline et vit le début d'une révolution thérapeutique à travers les JAKi. Comme toute histoire débutante en médecine, il reste de nombreuses inconnues auxquelles seul l'avenir pourra répondre. Ainsi, 4 questions majeures restent sans réponse :

– quelle sera l'efficacité des JAKi à long terme ?

- sera-t-il possible d'arrêter un jour les JAKi ?
- y a-t-il une sensibilité différente selon les JAKi utilisés (autrement dit, une pelade résistante au baricitinib le sera-t-elle au ritolécitinib et vice versa) ?
- quelle sera la tolérance à très long terme de ces molécules ?

Nous devrions avoir une partie des réponses à ces questions dans les années à venir.

Bibliographie

1. MIRZOYEV SA, SCHRUM AG, DAVIS MDP *et al.* Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1 % by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1141-1142.
2. HARRIES M, MACBETH AE, HOLMES S *et al.* The epidemiology of alopecia areata: a population-based cohort study in UK primary care. *Br J Dermatol*, 2022;186:257-265.
3. MACBETH AE, HOLMES S, HARRIES M *et al.* The associated burden of mental health conditions in alopecia areata: a population-based study in UK primary care*. *Br J Dermatol*, 2022;187:73-81.
4. TITECA G, GOUDETSIDIS L, FRANCO B *et al.* "The psychosocial burden of alopecia areata and androgenetica": a cross-sectional multicentre study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:406-411.
5. LIU LY, KING BA, CRAIGLOW BG. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: a survey of affected adults and children and their families. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:556-558.
6. MESSENGER AG, BLEEHEN SS. Alopecia areata: light and electron microscopic pathology of the regrowing white hair. *Br J Dermatol*, 1984;110:155-162.
7. BERTOLINI M, McELWEE K, GILHAR A *et al.* Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*, 2020;29:703-725.
8. MORRIS R, KERSHAW NJ, BABON JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci Publ Protein Soc*, 2018;27:1984-2009.
9. CASTRO F, CARDOSO AP, GONÇALVES RM *et al.* Interferon-gamma at the crossroads of tumor immune surveillance or evasion. *Front Immunol*, 2018;9:847.
10. HU X, IVASHKIV LB. Cross-regulation of signaling pathways by interferon-gamma: implications for immune responses and autoimmune diseases. *Immunity*, 2009;31:539-550.
11. BUDAGIAN V, BULANOVA E, PAUS R *et al.* IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006;17:259-280.
12. MISHRA A, SULLIVAN L, CALIGURI MA. Molecular pathways: interleukin-15 signaling in health and in cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 2014;20:2044-2050.
13. KING BA, MESINKOVSKA NA, CRAIGLOW B *et al.* Development of the alopecia areata scale for clinical use: Results of an academic-industry collaborative effort. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:359-364.
14. 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.
15. TAYLOR S, KORMAN NJ, TSAI TF *et al.* Efficacy of baricitinib in patients with various degrees of alopecia areata severity: post-hoc analysis from BRAVE AA1 and BRAVE AA2. *Dermatol Ther*, 2023;13:3181-3191.
16. KING B, ZHANG X, HARCHA WG *et al.* Efficacy and safety of ritlecitinib in adults and adolescents with alopecia areata: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2b-3 trial. *Lancet Lond Engl*, 2023;401:1518-1529.
17. PILIANG M, SOUNG J, KING B *et al.* Efficacy and safety of the oral Janus kinase 3/tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma family kinase inhibitor ritlecitinib over 24 months: integrated analysis of the ALLEGRO phase IIb/III and long-term phase III clinical studies in alopecia areata. *Br J Dermatol*, 2024;iae365.
18. Baricitinib dose reduction after response seems possible in alopecia areata [Internet]. *Time News*, 2023 [cited 2023 Nov 30]. Available from: <https://time.news/baricitinib-dose-reduction-after-response-seems-possible-in-alopecia-areata/>
19. KWON O, SENNA MM, SINCLAIR R *et al.* Efficacy and safety of baricitinib in patients with severe alopecia areata over 52 weeks of continuous therapy in two phase 3 trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*, 2023;1-9.
20. No author listed. There are early, gradual and late responders for scalp hair regrowth in patients with alopecia areata treated with baricitinib. *Br J Dermatol*, 2023;189:e104.
21. 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.
22. KING B, SENNA MM, MESINKOVSKA NA *et al.* Efficacy and safety of deuruxolitinib, an oral selective Janus kinase inhibitor, in adults with alopecia areata: results from the phase 3 randomized, controlled trial (THRIVE-AA1). *J Am Acad Dermatol*, 2024;91:880-888.

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