

Le Boom des JAKi's en dermatologie

Dr Emmanuel Laffitte

Les *JAK inhibiteurs* sont une nouvelle classe de médicaments utilisés dans de nombreuses pathologies, en particulier les maladies inflammatoires.

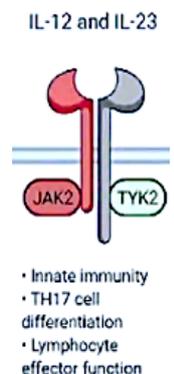
L'orateur déclare être consultant et investigateur pour diverses firmes développant des JAKi.

Mode d'action

Les JAK, ou Janus Kinases, sont composées de deux domaines très similaires (Janus étant un dieu romain à deux faces).

Un fois le ligand dans leur récepteur, une voie de signalisation intracellulaire est enclenchée, menant généralement à la transcription de gènes spécifiques. Il s'agit de la voie JAK-STAT.

Il existe 4 types de domaines, JAK1, JAK2, JAK3, et TYK2. Selon leur appariement, différentes cytokines sont réceptionnées et différents signaux immunomodulateurs sont produits.



Historique

En 2011, le Ruxolitinib est utilisé pour traiter l'arthrite rhumatoïde AR. Depuis, le traitement s'élargit régulièrement, que ce soit avec une nouvelle molécule ou une nouvelle indication. Tofacitinib (2012), utilisé pour l'AR initialement, est ensuite étendu au psoriasis, à la pelade...

En 10 ans, 4 molécules sont développées, avec une accélération depuis 2021, à raison d'une par an.. Cette expansion se note également dans le domaine vétérinaire.

Des dizaines de molécules vont bientôt arriver sur le marché, avec notamment de nouveaux mécanismes d'action.

Indications en dermatologie

Initialement développées pour traiter la dermatite atopique, les JAKi sont utilisés pour le psoriasis, la pelade, le vitiligo, morphee, sarcoïdose, maladie de Verneuil...

[Une revue](#) récente de la RMS fait le point sur les 8 JAKi utilisés en dermatologie.

Seuls les JAKi permettent d'améliorer de $\geq 90\%$ le score de la dermatite atopique (EASI 90), ce qui est confirmé par [une étude](#) comparant Upadacitinib et Dupilumab, qui montre également une amélioration plus rapide du prurit.

Ces nouveaux traitements sont très efficaces, mais présentent également des problèmes.

Un patient qui présentait de l'arthrite psoriasique, ainsi qu'une pelade sévère, est traité par JAKi et voit ses cheveux repousser. C'est ainsi qu'[une étude](#) pour traiter la pelade par JAKi est mise en place:

1200 patients plutôt jeunes avec une alopecie sévère (SALT 84 → 84% de cheveux perdus) sont randomisés contre placebo. Après 36 semaines, 40% des patients sous 4 mg et 22% des patients sous 2mg ont un score SALT ≤ 20%.

Peu d'effets secondaires sont mentionnés, outre un peu d'acné et d'élévation des CK.

Voilà comment le traitement de la pelade est passé de l'acceptance de la pathologie, à un traitement immunosuppresseur validé par la FDA et swissmedic.

La pelade étant une maladie orpheline jusqu'à peu, elle n'avait pas de traitement de référence, bien que le méthotrexate par exemple, soit utilisé hors label. Cela entraîne un manque d'études comparatives. (l'étude suscitée compare baricitinib vs placebo)

Après 3 ans de baricitinib 4mg, 90% des patients maintiennent leur réponse. Par contre, une réduction à 2 mg entraîne une perte de ≥ 20 points SALT chez 35% des patients, en 3 mois.

Il s'agit donc bien d'un traitement immunosuppresseur à prendre au long cours...

[Une étude](#) chez des enfants et jeunes adultes avec pelade sévère, sous tofacitinib, montre que des poussées ont toujours lieu sous traitement, pour 8/21 participants, dès le 10ème mois de traitement.

Baricitinib est un JAK1 inhibiteur, alors que tofacitinib est un pan-JAK inhibiteur, en cas d'échec du premier, le deuxième peut être une option, ce qui a bien fonctionné pour une patiente de l'orateur.

Tolérance à long terme

Dans les études sur les JAKi pour la dermatite atopique, les effets secondaires suivants sont notés:

- Poussées d'herpès (dermatite atopique est un facteur de risque, pas si pelade)
- Douleurs abdominales
- Légère élévation des CK → phénomène peu expliqué

Puis sort [cette étude](#) qui montre que, chez des patients traités pour une arthrite rhumatoïde, ≥ 50 ans, avec plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire et sous méthotrexate, le tofacitinib provoque un risque augmenté d'événement cardiovasculaire majeur et de cancer.

La FDA crée donc une black box, demandant de prévenir des risques cardiovasculaire et de cancer si le patient a plus de 50 ans. Cela concerne tous les JAKi, alors que seul le Tofacitinib, un pan-JAK, a montré ces risques (il s'agit de quelques %).

Suivent alors des études au long court en dermatologie, qui sont plutôt rassurantes.

[Cette méta-analyse](#) couvre toutes les indications en dermatologie et ne décèle aucune différence de risque cardiovasculaire ou de mortalité comparé aux contrôles.

Coûts

Les nouveaux traitements innovants sont bien plus chers que ceux donnés auparavant...

Ci-dessous le prix/mois.

	Dose	Prix
Dupilumab - Dupixent	300 mg X 2/mois	1273.85
Tralokinumab - Adtralza	2x150 mgx2/mois	1298.40
Baricitinib - Olumiant	2 ou 4 mg/j	1058.75
Upadacitinib - Rinvoq	15 mg/j // 30 mg/j (2x15 mg)	1078.35 // Le double! 2156.7
Abrocitinib - Cibinqo	100 mg/j // 200 mg/j (2x100 mg)	1218.25 // Le double! 2436.5

Le vitiligo est également une maladie non-mortelle, mais qui impacte fortement la qualité de vie des patients.

Le F-VASI est un score du vitiligo au niveau du visage. [Cette étude](#) de phase 3 montre que le score est amélioré pour 30% des patients après 16 semaines de traitement topique par Ruxolitinib, contre 7% des patients du groupe placebo.

Là encore, il n'y a pas d'étude comparative avec d'autres traitements, comme la photothérapie, les stéroïdes topiques ou le tacrolimus topique, un traitement reconnu du vitiligo.

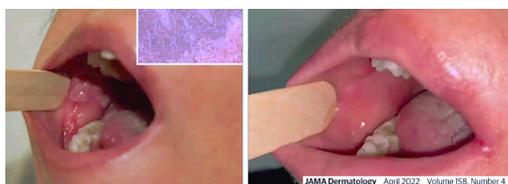
Malgré l'absence de comparaison, la FDA valide ce traitement, qui coûte beaucoup d'argent: un tube de 100gr coûte 960 €...en Allemagne.

Pour l'eczéma chronique des mains, c'est le Delgocitinib un JAKi en cours de développement qui montre de bonnes améliorations de scores, toujours contre placebo.

Encore une fois, pas de comparaison de traitement. Des nouveaux résultats sont publiés en permanence, et il est important de garder du recul, chercher les traitements de référence et leur efficacité potentielle avant de se tourner vers ces nouveaux traitements.

Pour l'hydradénite suppurative (maladie de Verneuil), une petite [étude rétrospective](#) sur l'Upacitinib topique semble montrer de bonnes améliorations de score

D'autres maladies inflammatoires sévères, difficiles à traiter, orphelines, pourraient bénéficier de tels traitements.



Le lichen plan, dont la physiopathologie est mal comprise et où la jonction dermo-épidermique est attaqué par des lymphocytes, peut faire des lésions buccales débilantes pouvant évoluer vers une néoplasie.

↑ Ici, après 7 jours de traitement sous Upadacitinib.



← patiente sans réponse sous stéroïde/métotrexate. Très bonne réponse sous Baricitinib. La maladie récidive à la diminution du traitement.

Les JAKi semblent également fonctionner pour les attentes pilaires.
Pour la dermatomyosite, la sarcoïdose... ce sont des traitements intéressants pour les patients qui sont réfractaires au traitement standard.

Les JAKi en dermatologie, c'est un peu la panacée dans de nombreuses dermatoses chroniques inflammatoires, avec un effet rapide sur le prurit, ce qui change la vie de beaucoup.

Cependant, il y a un manque flagrant d'études comparatives et de sécurité sur le long terme. Le coût est également très large pour la société, pour des maladies qui ne sont pas mortelles mais qui impactent considérablement la qualité de vie....un débat de société à avoir...

Pris en charge par l'assurance maladie si dermatite atopique ne répondant pas aux autres traitements. Pour la pelade, swissmedic est d'accord, mais l'ofas n'a pas encore validé, cependant le remboursement est négociable car Lilly peut proposer des prix...



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch