

À PROPOS DE L'AUTEUR

Michal Bohdanowicz, MD, PhD, FRCPC

Michal Bohdanowicz a obtenu son diplôme de docteur en médecine et son doctorat à l'Université de Toronto. Il a soutenu sa thèse en biologie cellulaire durant laquelle il a étudié les mécanismes de la phagocytose par microscopie confocale. Il a accompli sa résidence en dermatologie à l'université de Toronto, où il a été résident coresponsable du service de dermatologie pendant sa dernière année. Il est dermatologue certifié au Canada et aux États-Unis. Ses centres d'intérêt sont les sciences fondamentales et la dermatopathologie.



LES INHIBITEURS DE LA VOIE JAK-STAT : UN NOUVEAU JACKPOT POUR LA DERMATOLOGIE

Introduction

La dermatologie passe par une phase d'explosion de nouveaux traitements ciblant la voie Janus kinase (JAK)/signal transducteur et activateur de transcription (STAT). Cette voie joue un rôle déterminant dans la régulation des cellules immunitaires, en particulier la polarisation des lymphocytes T auxiliaires par le biais des récepteurs de cytokines¹. Déjà, un certain nombre de traitements dermatologiques ciblent l'environnement extracellulaire en diminuant les niveaux de cytokines inflammatoires libres telles que les interleukines (IL-17, IL-23) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ou en inhibant les récepteurs de cytokines tels que les récepteurs IL-17 ou les récepteurs IL-4. Ces traitements sont généralement constitués de grosses molécules ressemblant à des anticorps, dénommées agents biologiques, qui doivent être administrées par injection. Les nouveaux traitements, sous forme de petites molécules qui inhibent les kinases intracellulaires, peuvent être administrés par voie orale ou topique. Ce sont les inhibiteurs de JAK (iJAK). Depuis plusieurs années, ils sont utilisés en rhumatologie (tofacitinib), en hématologie-oncologie (ruxolitinib), en médecine vétérinaire (oclocitinib) et en recherche fondamentale. Ils s'imposent de plus en plus en dermatologie.

Science fondamentale

La voie JAK-STAT intervient dans de nombreuses cellules immunitaires et elle amplifie le signal des récepteurs de cytokines à la surface cellulaire pour induire la transcription de l'ARN messager dans le noyau². Les principaux gènes codant pour les protéines de cette voie ont été identifiés au moyen d'amorces qui ont été utilisées pour amplifier, à partir d'ADN de tissu lymphoïde, un domaine kinase conservé induisant la phosphorylation des résidus tyrosine sur les protéines substrats^{3,4}. Ce domaine conservé a permis la découverte de 4 protéines tyrosine kinases (PTK) apparentées : JAK1, JAK2, JAK3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Les membres de cette famille contiennent en fait deux domaines kinase situés près de leur extrémité C-terminale. Le domaine kinase le plus proche de l'extrémité C-terminale possède une activité kinase et phosphoryle le résidu tyrosine sur les protéines cibles, tandis que le second domaine pseudo-kinase a une fonction de régulation moléculaire⁵. La présence des deux domaines kinase proches l'un de l'autre explique pourquoi trois des protéines de la famille ont finalement été nommées Janus, un dieu à deux visages de la mythologie romaine. Le domaine qui correspond à l'activité catalytique est ciblé par les inhibiteurs de JAK (iJAK) compétitifs, tandis que le domaine correspondant à la régulation moléculaire est ciblé par les iJAK non compétitifs (inhibiteurs allostériques).

Des recherches plus approfondies ont démontré que les kinases de la famille JAK s'associent à la membrane cellulaire⁶. Les protéines de la famille JAK forment des hétérodimères avec d'autres protéines de la famille JAK, à l'exception de JAK2 qui peut former des homodimères et des hétérodimères⁷.

Chaque complexe dimérisé assure la transduction des signaux provenant d'un groupe unique de récepteurs (**Tableau 1**). Enfin, le domaine kinase est utilisé pour phosphoryler et activer l'une des sept protéines de la

Protéine JAK	Dimères	Cytokine	Résultat
JAK1	JAK1:JAK2	IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> Inflammation
		IL-6, IL-11, IL-13, OSM, LIF	<ul style="list-style-type: none"> Prolifération et survie des lymphocytes T Cicatrisation des plaies
	JAK1:JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	<ul style="list-style-type: none"> Prolifération et survie des lymphocytes T Lymphocytes T à mémoire Fonction des lymphocytes B
		IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26	<ul style="list-style-type: none"> Action anti-inflammatoire
	JAK1:TYK2	IFN- α , IFN- β	<ul style="list-style-type: none"> Action antivirale
JAK2	JAK2:JAK1	IFN- γ	<ul style="list-style-type: none"> Inflammation
		IL-6, IL-11, IL-13, OSM, LIF	<ul style="list-style-type: none"> Prolifération et survie des lymphocytes T Cicatrisation des plaies
	JAK2:JAK2	EPO, TPO, G-CSF, GM-CSF, GH, leptine, prolactine, IL-3, IL-5	<ul style="list-style-type: none"> Hématopoïèse Croissance Métabolisme anabolique
	JAK2:TYK2	IL-12, IL-23	<ul style="list-style-type: none"> Psoriasis
JAK3	JAK3:JAK1	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	<ul style="list-style-type: none"> Prolifération et survie des lymphocytes T Lymphocytes T à mémoire Fonction des lymphocytes B
		IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26	<ul style="list-style-type: none"> Action anti-inflammatoire
TYK2	TYK2:JAK1	IFN- α , IFN- β	<ul style="list-style-type: none"> Action antivirale
	TYK2:JAK2	IL-12, IL-23	<ul style="list-style-type: none"> Psoriasis

Tableau 1 : Les quatre différentes protéines JAK, leurs dimères, la transduction du signal induit par les cytokines via ces dimères et leurs résultats biologiques. D'après Salas, A et al., 2020.

famille STAT⁸. Chaque protéine STAT a une fonction différente, mais toutes sont des facteurs de transcription qui, après leur phosphorylation, pénètrent dans le noyau et activent la transcription. Éléments déterminants de l'immunologie de la peau, les lymphocytes T auxiliaires prolifèrent et sont polarisés vers un ensemble spécifique de fonctions selon les protéines qu'elles transcrivent après l'activation des protéines STAT.

Outre son rôle dans l'activation des cellules immunitaires, la voie JAK-STAT est importante pour la liaison des récepteurs à d'autres ligands tels que la prolactine, l'hormone de croissance, l'érythropoïétine et les facteurs de stimulation des colonies. Ces récepteurs dépendent généralement de JAK2⁷. Étant donné l'importance de JAK2 dans l'hématopoïèse, les iJAK non spécifiques ou ciblant différentes protéines JAK sont de plus en plus utilisés sous forme de formulations topiques pour le traitement de troubles dermatologiques. Les iJAK peuvent donc être répartis en différentes classes : d'une part, ceux qui inhibent préférentiellement une seule kinase et, d'autre part, ceux qui ciblent plusieurs kinases (**Tableau 2**). Cet article porte principalement sur les iJAK utilisés en dermatologie, mais il existe de nombreux iJAK qui font l'objet de recherches pour le traitement de nombreuses autres pathologies dépassant le cadre de cet exposé (**Tableau 3**).

Mise en garde à encadré noir

Quoique certains iJAK soient encore en cours d'approbation par les autorités réglementaires, ils sont au Canada probablement tous assortis d'une mise en garde à encadré noir concernant le risque potentiel d'infections graves, d'affections malignes, d'événements cardiovasculaires

indésirables majeurs et d'événements thrombotiques tels que la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire⁹. Cette mise en garde à encadré noir pourrait se modifier au fur et à mesure que des données s'accumuleront sur les formulations topiques, les inhibiteurs sélectifs oraux de JAK1 et de TYK2, et l'incidence de l'âge des patients, en particulier dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation.

Upadacitinib

L'upadacitinib (Rinvoq, Abbvie Inc.) a récemment été approuvé au Canada pour les patients âgés de 12 ans et plus, pesant plus de 40 kg, atteints de dermatite atopique modérée à grave. Cet agent est déjà approuvé au Canada pour les patients âgés de 18 ans et plus, atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrite psoriasique. In vitro, l'upadacitinib se révèle sélectif vis-à-vis de JAK1 par rapport aux 3 autres protéines JAK : JAK2 (42 fois), JAK3 (133 fois) et TYK2 (194 fois)¹⁰. La présentation est sous forme de comprimés à libération prolongée contenant 15 mg ou 30 mg d'upadacitinib, administrés par voie orale une fois par jour. La dose de 15 mg est la plus généralement recommandée, la dose de 30 mg ne devant être utilisée que chez les patients âgés de 18 à 64 ans qui sont très accablés par la dermatite atopique ou ne répondent pas bien à la dose de 15 mg¹¹.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'upadacitinib sont les infections des voies respiratoires supérieures et l'acné^{12,13}. Le médicament est également associé à un risque de zona, de cytopénie, d'élévation des taux de lipides, de nausées et de tumeurs malignes. Il a été associé à des perforations gastro-intestinales chez des personnes qui le prenaient pour traiter la

polyarthrite rhumatoïde, mais cet effet n'a pas été observé dans les essais sur la dermatite atopique. Les contre-indications sont : grossesse, allaitement, hypersensibilité à l'upadacitinib, cytopénie grave, insuffisance hépatique de grade Child-Pugh C ou infection active, y compris les infections localisées et chroniques.

Abrocitinib

L'abrocitinib (Pfizer Inc) a été évalué dans des essais de phase III chez des patients âgés de 12 ans et plus, atteints de dermatite atopique modérée à grave^{14,15}. Il a obtenu l'approbation aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Japon, mais il est toujours en cours d'évaluation par les autorités de réglementation des médicaments au Canada. In vitro, il se révèle sélectif vis-à-vis de JAK1 par rapport aux 3 autres protéines JAK : JAK2 (28 fois), JAK3 (340 fois) et TYK2 (43 fois)¹⁶. La présentation est sous forme de comprimés pelliculés contenant 50 mg, 100 mg ou 200 mg d'abrocitinib, administrés par voie orale une fois par jour. Les principales études d'enregistrement ont évalué les formulations de 100 mg et 200 mg, mais la formulation de 50 mg peut être une option pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min) ou prenant des inhibiteurs puissants du CYP 2C19.

L'abrocitinib est associé à des effets indésirables similaires à ceux des autres iJAK oraux, les plus fréquents étant nausées, zona, maux de tête, vertiges et acné. Une cytopénie, une hyperlipidémie et une pneumonie ont été rarement observées. Des événements thrombotiques veineux, y compris les embolies pulmonaires, sont survenus dans le groupe prenant 200 mg à un taux de 0,23 pour 100 années-patients, et à un taux encore plus faible dans le groupe prenant 100 mg.

Les contre-indications sont une hypersensibilité à l'abrocitinib, une infection systémique grave évolutive telle que la tuberculose, une maladie hépatique grave, et en cas de grossesse ou d'allaitement.

Deucravacitinib

Le deucravacitinib (Bristol-Myers Squibb Inc) a été évalué dans des essais de phase III chez des patients âgés de 18 ans et plus, atteints de psoriasis en plaques modéré à grave¹⁷. In vitro, il se révèle sélectif vis-à-vis de TYK2 par rapport aux 3 autres protéines JAK : JAK1 (> 100 fois), JAK2 (> 2000 fois) et JAK3 (> 100 fois)¹⁸. Ce degré élevé de sélectivité est

lié à son mode d'inhibition unique. Il se lie au domaine régulateur de TYK2 et induit une inhibition allostérique du domaine kinase¹⁹. La présentation est sous forme de comprimé contenant 6 mg de deucravacitinib, administrés par voie orale une fois par jour.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec le deucravacitinib sont rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, diarrhée et nausées²⁰. Les taux de tumeurs malignes, d'événements thrombotiques et d'infections graves ne sont pas élevés avec le deucravacitinib. Les

contre-indications n'ont pas été entièrement identifiées, mais il est probable qu'elles soient les suivantes : hypersensibilité au deucravacitinib, grossesse, allaitement et infection évolutive.

Ritlecitinib

Le ritlecitinib (Pfizer Inc.) est un inhibiteur de kinase covalent qui inhibe JAK3, et la tyrosine kinase de la famille des kinases TEC, exprimée dans le carcinome hépatocellulaire. Il ne présente aucune activité contre JAK1, JAK2 et TYK2. Il a été évalué dans les essais de phase II pour la pelade (alopecia areata) modérée à grave²¹.

Tofacitinib

	Inhibiteur de kinase	Sélectivité	Formulation pertinente en dermatologie	Utilisations en dermatologie	Essais pivots	Efficacité*	Effets indésirables
Spécificité unique vis-à-vis des kinases de la famille JAK	Upadacitinib	JAK1	15 mg ou 30 mg (comprimé à libération prolongée) une fois par jour	Approuvé par Santé Canada : dermatite atopique chez patients ≥ 12 ans	MEASURE UP 1, MEASURE UP 2, AD UP et Heads Up	Score EASI-75 à la semaine 16 : 30 mg (76 %) 15 mg (65 %) Placebo (15 %)	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
	Abrocitinib	JAK1	50 mg, 100 mg ou 200 mg (comprimé pelliculé) une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : dermatite atopique chez patients ≥ 12 ans	JADE MONO-1, JADE MONO-2, JADE COMPARE et JADE REGIMEN	Score EASI-75 à la semaine 12 : 200 mg (62 %) 100 mg (42 %) placebo (11 %)	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
	Deucravacitinib	TYK2	Comprimé à 6 mg une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : psoriasis en plaques chez patients ≥ 18 ans, arthrite psoriasique	POETIK PSO-1 et POETIK PSO-2	Réponse PASI-75 à la semaine 16 : 6 mg (56 %) 30 mg d'aprémilast (38 %) Placebo (11 %)	Nasopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, maux de tête, diarrhée et nausées
	Ritlecitinib	JAK3 et kinase TEC	30 mg, 50 mg ou 200 mg une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Maux de tête, acné, folliculite, dermatite, diarrhée

	Inhibiteur de kinase	Sélectivité	Formulation pertinente en dermatologie	Utilisations en dermatologie	Essais pivots	Efficacité	Effets indésirables
Plusieurs kinases de la famille JAK ciblées	Tofacitinib	JAK1 et JAK3 > TYK2 > JAK2	5 mg 2 f.p.j. jusqu'à 25 mg par jour	Hors indication : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Transaminite, taux élevés d'enzymes hépatiques
			Pommade ou crème à 2 %	Non approuvé par Santé Canada : psoriasis, dermatite atopique, vitiligo, pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Acné, folliculite
	Ruxolitinib	JAK1 et JAK2 > TYK2 > JAK3	20 mg 2 f.p.j. ou 25 mg/m ² de surface corporelle/ jour	Hors indication : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/ zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
			Crème à 0,75 % ou 1,5 % 2 f.p.j.	Non approuvé par Santé Canada : dermatite atopique, vitiligo chez patients ≥ 12 ans	TRuE AD1 TRuE AD2 TRuE V1 TRuE V2	Score EASI-75 à la semaine 8 : Crème à 0,75 % (54 %) Crème à 1,5 % (62 %)	Nasopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures
	Baricitinib	JAK1 et JAK2 > TYK2 > JAK3	2 mg, 4 mg	Hors indication : dermatite atopique chez patients ≥ 18 ans, pelade	BREEZE-AD5 sur la dermatite atopique, seulement essai de phase II sur la pelade	Score EASI-75 à la semaine 16 : 2 mg (30 %) Placebo (8 %) Score SALT-20 à la semaine 36 : 2 mg (33 %) 4 mg (52 %) Placebo (4 %)	Infections des voies respiratoires supérieures, acné, herpès simplex/ zona, cytopénie, élévation des taux de lipides, nausées
	Delgocitinib	pan-JAK	Pommade à 0,25 % ou 0,5 % 2 f.p.j.	Non approuvé par Santé Canada : dermatite atopique chez patients ≥ 2 ans	Études de phase III terminées	Réponse EASI-75 modifiée à la semaine 4 : Pommade à 0,5 % (26 %) Véhicule (6 %)	Nasopharyngite, eczéma herpétique, folliculite, acné, papillome cutané
Brepocitinib	JAK1 et TYK2	30 mg ou 60 mg une fois par jour	Non approuvé par Santé Canada : pelade	Aucun essai de phase III	Aucun essai de phase III	Rhabdomyolyse, infections des voies respiratoires supérieures, acné, douleur abdominale, douleur oropharyngée	

*Efficacité moyenne des essais en monothérapie évaluant un seul agent (si plusieurs essais ont été menés). Remarque : l'efficacité ne peut pas être comparée entre les différents agents en raison des différences dans la conception des essais et les populations étudiées.

Tableau 2 : Différents inhibiteurs de kinases de la famille JAK, leur sélectivité, leurs formulations, leurs utilisations et leurs essais pivots.

Inhibiteur de kinase	Cible	Remarques
Filgotinib	JAK1	Approuvé pour la polyarthrite rhumatoïde dans l'UE et au Japon, mais les essais cliniques ont été interrompus en raison des inquiétudes sur le cancer des testicules soulevées par la FDA
Itacitinib	JAK1	En cours d'évaluation pour la maladie du greffon contre l'hôte; essai de phase II sur le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde
Oclacitinib	JAK1	Utilisé en médecine vétérinaire pour traiter le prurit chez le chien
Solcitinib	JAK1	Arrêt du développement en raison de l'interaction avec les statines
Momélotinib	JAK1, JAK2, ACVR1	En cours d'évaluation pour la myélofibrose
Fédératinib	JAK2	Approuvé par Santé Canada pour la myélofibrose
Gandotinib	JAK2, STAT3	En cours d'évaluation pour les néoplasmes myéloprolifératifs dus à la mutation V617F de JAK2
Pacritinib	JAK2, FLT3, IRAK1, et CFS1R	En cours d'évaluation pour la myélofibrose
Décernotinib	JAK3	Évalué pour la polyarthrite rhumatoïde et la maladie du greffon contre l'hôte, mais le développement a été interrompu
Péficitinib	Pan-JAK	Approuvé au Japon comme traitement oral de la polyarthrite rhumatoïde

Tableau 3 : Autres médicaments inhibiteurs de JAK actuellement utilisés pour des affections non dermatologiques ou dans le cadre de la science fondamentale.

Le tofacitinib (Xeljanz, Pfizer Inc.) est un inhibiteur de JAK1 et JAK3 qui présente également une activité inhibitrice contre JAK2 (30 fois) et TYK2 (10 fois)²². Sa formulation orale est approuvée au Canada pour la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite psoriasique et la colite ulcéreuse. Il a été utilisé hors indication pour traiter la pelade réfractaire²³, et des rapports de cas semblent indiquer son efficacité dans le vitiligo lorsqu'il est associé à une photothérapie²⁴. La formulation orale est associée à des infections, des tumeurs malignes et des thromboses, ce qui limite son utilisation généralisée.

Sous forme de pommade à 2 %, il a été étudié comme traitement du psoriasis en plaques chronique²⁵, de la dermatite atopique légère à modérée²⁶, du vitiligo (en association avec une photothérapie) et de la pelade²⁷. Les effets indésirables signalés sont similaires à ceux du véhicule seul, bien que la survenue d'acné

et de folliculite soit plus fréquente.

Ruxolitinib

Le ruxolitinib (Jakavi, Novartis Inc.) est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 ayant une activité plus faible contre JAK3 (100 fois) et TYK2 (> 10 fois) que les autres iJAK mentionnés dans cet article²⁸. Sa formulation orale est approuvée au Canada pour le traitement de la polycythémie vraie (maladie de Vaquez) réfractaire et de la splénomégalie associée à une myélofibrose. Il a été utilisé hors indication comme traitement de la pelade étendue²⁹ et il présente une mise en garde à encadré noir concernant les infections graves. Des rapports de cas semblent indiquer qu'il peut causer le sarcome de Kaposi^{30,31}.

Sous forme de crème à 1,5 % ou 0,75 % appliquée deux fois par jour, il a été utilisé pour traiter la dermatite atopique chez des patients âgés de 12 ans et plus (TRuE-AD)³². Il a également été évalué pour le traitement du vitiligo (TRuE-V), bien que ces

résultats ne soient pas encore publiés (NCT04057573). Les effets indésirables localisés qui ont été signalés sont moins fréquents qu'avec la crème servant de véhicule.

Baricitinib

Le baricitinib (Olumiant, Eli Lilly and Company) est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 ayant une plus faible activité contre JAK3 (70 fois) et TYK2 (10 fois) que les autres iJAK mentionnés dans cet article³³. Sa formulation orale (comprimé à 2 mg) est approuvée au Canada pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association avec le méthotrexate. Il a été évalué chez des adultes atteints de dermatite atopique modérée à grave (BREEZE-AD5 et AD7)³⁴ et chez des adultes atteints de pelade grave³⁵.

Les effets indésirables sont notamment des infections des voies respiratoires supérieures, la rhinopharyngite et la folliculite. Il présente une mise en garde à encadré noir concernant les

infections graves, les tumeurs malignes et la thrombose. Les contre-indications sont : grossesse, hypersensibilité au baricitinib ou infection évolutive.

Delgocitinib

Le delgocitinib (LEO Pharma and Japan Tobacco) est un pan-inhibiteur de JAK : JAK1 (1 fois), JAK2 (1 fois), JAK3 (4 fois) et TYK2 (19 fois)³⁶. Des formulations topiques de pommade de delgocitinib à 0,25 % ou 0,5 % sont actuellement évaluées au Japon chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus, atteints de dermatite atopique légère à modérée^{37,38}. Les effets indésirables signalés sont : eczéma herpétique, rhinopharyngite, folliculite, acné et papillome cutané.

Brépocitinib

Le brépocitinib (Pfizer Inc.) est un inhibiteur de TYK2 et de JAK1²¹. Les premières études sont en cours d'achèvement pour le traitement du psoriasis en plaques, la pelade et l'alopecie cicatricielle.

Conclusions et orientations futures

Les inhibiteurs de JAK sont de plus en plus utilisés dans l'arsenal dermatologique. Ils deviennent des traitements oraux et topiques d'intérêt pour les affections immunologiques de la peau, telles que la dermatite atopique, la pelade et le psoriasis, et leur utilisation pourrait s'élargir à d'autres maladies cutanées à médiation immunitaire telles que la maladie du greffon contre l'hôte, le lupus érythémateux cutané et la dermatomyosite. Étant donné l'élargissement des bibliothèques moléculaires et des conceptions rationnelles découlant de la cristallographie appliquée à l'analyse du complexe inhibiteur-protéine, les iJAK peuvent être adaptés pour cibler une protéine JAK spécifique par le biais de

divers mécanismes tels que compétition, liaison covalente ou allostérie.

Outre leur rôle dans la modulation du système immunitaire, les iJAK sont anti-prolifératifs³⁹. Cette propriété n'a pas été pleinement utilisée en dermatologie, probablement en raison de l'importance du système immunitaire dans la prévention des tumeurs malignes et de la mise en garde à encadré noir attribuée à certains iJAK par les autorités de réglementation vis-à-vis de leur potentiel d'induire des tumeurs malignes. Néanmoins, les iJAK ont des effets anti-prolifératifs in vitro sur le mélanome⁴⁰ et les lymphomes cutanés⁴¹, mais on ignore si ces résultats se traduisent par une amélioration s'ils sont appliqués à des organismes modèles, voire des patients. En fait, les mélanomes qui acquièrent une résistance à l'immunothérapie présentent des mutations entraînant une perte de fonction dans la voie JAK-STAT⁴². L'application des iJAK en dermatologie en est encore à ses premiers pas et il reste beaucoup d'utilisations cliniquement pertinentes à découvrir.

Références :

1. Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, Mohsenzadegan M, Sedighi G, Bahar M. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. *Cell Commun Signal*. 2017;15(1):23.
2. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*. 2018;27(12):1984-2009.
3. Krolewski JJ, Lee R, Eddy R, Shows TB, Dalla-Favera R. Identification and chromosomal mapping of new human tyrosine kinase genes. *Oncogene*. 1990;5(3):277-82.
4. Wilks AF, Harpur AG, Kurban RR, Ralph SJ, Zürcher G, Ziemiecki A. Two novel protein-tyrosine kinases, each with a second phosphotransferase-related catalytic domain, define a new class of protein kinase. *Mol Cell Biol*. 1991;11(4):2057-65.
5. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014;462(1):1-13.

6. Miyazaki T, Kawahara A, Fujii H, Nakagawa Y, Minami Y, Liu ZJ, et al. Functional activation of Jak1 and Jak3 by selective association with IL-2 receptor subunits. *Science*. 1994;266(5187):1045-7.
7. Hubbard SR. Mechanistic Insights into Regulation of JAK2 Tyrosine Kinase. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:361.
8. Lim CP, Cao X. Structure, function, and regulation of STAT proteins. *Mol Biosyst*. 2006;2(11):536-50.
9. Pharmacoeconomic Review Report: Tofacitinib (Xeljanz): (Pfizer Canada Inc.):. 2019.
10. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23.
11. Clinical Review Report: Upadacitinib (Rinvoq): (AbbVie):. 2020.
12. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397(10290):2151-68.
13. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2169-81.
14. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156(8):863-73.
15. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10246):255-66.
16. Crowley EL, Nezamololama N, Papp K, Gooderham MJ. Abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(10):955-62.
17. Armstrong A, Gooderham M, Warren RB, Papp K, Strober B, Thaçi D, et al. POS1042 EFFICACY AND SAFETY OF DEUCRAVACITINIB, AN ORAL, SELECTIVE TYROSINE KINASE 2 (TYK2) INHIBITOR, COMPARED WITH PLACEBO AND APREMILAST IN MODERATE TO SEVERE PLAQUE PSORIASIS: RESULTS FROM THE PHASE 3 POETYK PSO-1 STUDY. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(Suppl 1):795-6.
18. Chimalakonda A, Burke J, Cheng L, Catlett I, Tagen M, Zhao Q, et al. Selectivity Profile of the Tyrosine Kinase 2 Inhibitor Deucravacitinib Compared with Janus Kinase 1/2/3 Inhibitors. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(5):1763-76.
19. Wroblewski ST, Moslin R, Lin S, Zhang Y, Spergel S, Kempson J, et al. Highly Selective Inhibition of Tyrosine Kinase 2 (TYK2) for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of the Allosteric Inhibitor BMS-986165. *J Med Chem*. 2019;62(20):8973-95.

20. Papp K, Gordon K, Thaçi D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 Trial of Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition in Psoriasis. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1313-21.
21. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E, Banerjee A, Sinclair R, Pavel AB, 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(2):379-87.
22. Dhar TGM, Dyckman AJ. 5.12 - Evolution of Small-Molecule Immunology Research—Changes Since CMC II. In: Chackalamannil S, Rotella D, Ward SE, editors. *Comprehensive Medicinal Chemistry III*. Oxford: Elsevier; 2017. p. 395-419.
23. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, Piliang M, Bergfeld WF. Treatment of Alopecia Areata With Tofacitinib. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):600-2.
24. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):675-82.e1.
25. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, Feldman SR, Iversen L, Soung J, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2b randomized clinical trial. *BMC Dermatol*. 2016;16(1):15.
26. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):902-11.
27. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):167-70.
28. Zhou T, Georgeon S, Moser R, Moore DJ, Cafilisch A, Hantschel O. Specificity and mechanism-of-action of the JAK2 tyrosine kinase inhibitors ruxolitinib and SAR302503 (TG101348). *Leukemia*. 2014;28(2):404-7.
29. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89790.
30. Loscocco GG, Vannucchi M, Paoli C, Franci A, Pieri L, Annunziato F, et al. Kaposi sarcoma in a patient treated with ruxolitinib. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1670-1.
31. Tournalaki A, Benzecry V, Veraldi S, Brambilla L. Iatrogenic Kaposi sarcoma in a patient treated with ruxolitinib: A case report. *J Dermatol*. 2020;47(2):e38-e9.
32. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: Results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):863-72.
33. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *J Immunol*. 2010;184(9):5298-307.
34. Simpson EL, Forman S, Silverberg JL, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(1):62-70.
35. Olamiji B, Friedmann A, King B. Treatment of severe alopecia areata with baricitinib. *JAAD Case Rep*. 2019;5(10):892-4.
36. Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, Kimoto Y, Nozawa K, Amano W, et al. Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res*. 2015;64(1):41-51.
37. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(4):823-31.
38. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):854-62.
39. Li B, Wan Q, Li Z, Chng WJ. Janus Kinase Signaling: Oncogenic Criminal of Lymphoid Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20).
40. Wu KJ, Huang JM, Zhong HJ, Dong ZZ, Vellaisamy K, Lu JJ, et al. A natural product-like JAK2/STAT3 inhibitor induces apoptosis of malignant melanoma cells. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177123.
41. Pérez C, González-Rincón J, Onaindia A, Almaráz C, García-Díaz N, Pisonero H, et al. Mutated JAK kinases and deregulated STAT activity are potential therapeutic targets in cutaneous T-cell lymphoma. *Haematologica*. 2015;100(11):e450-3.
42. Zaretsky JM, Garcia-Diaz A, Shin DS, Escuin-Ordinas H, Hugo W, Hu-Lieskovan S, et al. Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2016;375(9):819-29.
43. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):323-37.