

À PROPOS DE L'AUTRICE



Marisa G. Ponzo, MD-PhD, FRCPC, FAAD

La D^{re} Marisa Ponzo est certifiée aux États-Unis et au Canada et est dermatologue à Toronto, en Ontario. Elle a obtenu son diplôme de médecine et de doctorat à l'Université McGill et a effectué sa résidence en dermatologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle travaille actuellement à la *North York Dermatology Clinic* et possède un cabinet médical, esthétique et d'essais cliniques très actif. Avant de s'installer à Toronto, elle était chef de division en dermatologie à l'hôpital Saint-Paul de Vancouver, en Colombie-Britannique. En outre, elle dirigeait des cliniques spécialisées, notamment la clinique Medsafe, où les patients présentant de graves réactions cutanées indésirables aux médicaments étaient évalués et les médicaments coupables étaient identifiés grâce à des examens spécialisés. Elle a également dirigé une clinique de dépistage du cancer de la peau pour les patients ayant subi une greffe d'organe solide.

Affiliations de l'autrice : North York Dermatology Clinic, North York, Ontario, Canada.

Alopécies cicatricielles et rôle des inhibiteurs de Janus kinase : une nouvelle approche et un aperçu complet d'un problème complexe

Marisa G. Ponzo, MD-PhD, FRCPC, FAAD

Les alopécies cicatricielles (AC) constituent un groupe d'affections qui entraînent une perte définitive des cheveux due à la destruction des follicules pileux et à leur remplacement par du tissu cicatriciel. Récemment, les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) se sont révélés être des traitements potentiels pour diverses alopécies, y compris de type cicatriciel. Dans cette revue, nous aborderons les AC, leur physiopathologie, leur diagnostic et le rôle croissant des inhibiteurs de JAK dans leur traitement.

Physiopathologie de l'alopecie cicatricielle

La prévalence des alopécies cicatricielles (AC) est en augmentation et représenterait 7 % de l'ensemble des cas d'alopecie.¹ Ces affections comprennent l'alopecie fibrosante frontale (AFF), le lichen plan pilaire (LPP), l'alopecie cicatricielle

centrifuge centrale (ACCC), le lupus érythémateux discoïde (LED) et la folliculite décapante.

Toutefois, dans le cadre de cette revue, nous nous concentrerons sur l'AFF, le LPP et l'ACCC.

Contrairement aux alopécies non cicatricielles (par exemple, la pelade, l'alopecie androgénétique ou l'effluvium télogène), les AC entraînent des lésions folliculaires irréversibles dues à une attaque lymphocytaire du renflement folliculaire

et à la formation de tissu cicatriciel, qui empêche la repousse des cheveux en raison de lésions irréversibles des cellules souches épithéliales. Un diagnostic et un traitement précoces sont indispensables pour prévenir les cicatrices et le fardeau psychologique qui y est associé.

Le tableau clinique des AC varie en fonction de chaque affection. Cependant, les patients présentent généralement une perte de cheveux progressive, des cicatrices, une inflammation, un érythème périfolliculaire, une hyperkératose périfolliculaire et un bouchon folliculaire. Ils peuvent présenter une dysesthésie du cuir chevelu et un prurit. Les zones du cuir chevelu touchées prennent un aspect brillant et lisse, sans ostium folliculaire visible. L'AFF touche principalement les femmes ménopausées et provoque une perte des sourcils et un recul de la ligne frontale des cheveux. Bien que distinct, le LPP semble correspondre à une pathologie dont les signes cliniques se chevauchent et donc présenter des résultats histologiques similaires. Le LPP touche tous les sexes et tous les groupes d'âge, entraînant une perte de cheveux par plaques sur l'ensemble du cuir chevelu. En raison de l'inflammation, le prurit et la dysesthésie du cuir chevelu peuvent être davantage présents chez les patients atteints de LPP que chez ceux atteints d'AFF. L'ACCC touche principalement les femmes afro-américaines et se traduit par une perte de cheveux et une sensibilité du cuir chevelu au sommet du crâne.

Le processus inflammatoire est au cœur de la pathogenèse de ces affections. Quelques éclairages peuvent être apportés sur ce processus physiopathologique complexe. La voie inflammatoire impliquerait la régulation positive des lymphocytes T auxiliaires (Th) de type 1 et des interférons (IFN) γ , ainsi que des marqueurs associés à la fibrose.²⁻³ Des études ont montré que les voies Th1 et JAK/STAT (Janus Kinase/transducteurs de signal et activateurs de transcription) sont régulées positivement dans l'AFF.⁴ La peau lésée des patients atteints d'AC présente une fibrose accrue et une augmentation des gènes liés à la voie STAT.⁵

Inhibiteurs de JAK : mode d'action et rôle dans l'alopécie cicatricielle

Le traitement des AC est difficile et vise à contrôler l'inflammation et à prévenir la chute des cheveux. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement approuvé par Santé Canada ou la Food and Drug Administration. Bien qu'une revue exhaustive des protocoles de traitement standard des AC soit présentée ailleurs,⁶ la présente revue se concentre sur l'utilisation novatrice des inhibiteurs de JAK (JAK) dans ces affections. Les paradigmes thérapeutiques précédents ont montré une efficacité inégale, ce qui met en évidence un besoin non comblé en matière de traitements des AC.

Les inhibiteurs de JAK sont une classe de médicaments qui ciblent des voies de signalisation intracellulaires spécifiques essentielles à la réponse immunitaire. Les JAK sont des enzymes qui régulent l'activité des cytokines impliquées dans les réponses immunitaires. Plus précisément, elles jouent un rôle essentiel dans la signalisation des interleukines et des interférons, qui sont impliqués dans l'inflammation et l'auto-immunité. Les inhibiteurs de JAK les plus connus sont le tofacitinib, le ruxolitinib, l'upadacitinib, l'abrocitinib et le baricitinib. Ces médicaments sont approuvés et disponibles dans le commerce pour d'autres affections dermatologiques, notamment le vitiligo non segmentaire, la dermatite atopique et la pelade. En bloquant la signalisation des cytokines pro-inflammatoires, ils contribuent à réduire l'inflammation à médiation immunitaire observée dans diverses affections, notamment dans les maladies cutanées auto-immunes telles que l'alopécie. Dans les maladies telles que les AC, en particulier en présence de mécanismes auto-immuns ou inflammatoires, comme c'est le cas pour le LPP et le LED, les inhibiteurs de JAK ont montré des résultats prometteurs en tant que nouveaux traitements grâce à leur capacité à cibler directement les voies inflammatoires.

Données cliniques relatives à l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans les alopécies cicatricielles

Les données issues d'analyses rétrospectives, de séries de cas et d'études de cas montrent des résultats prometteurs dans le blocage de la voie JAK dans les AC. Plusieurs programmes d'essais cliniques sont en cours afin de fournir des ensembles de données à plus grande échelle.

Il est intéressant de noter que certaines études préliminaires ont fait état de l'utilisation d'inhibiteurs de JAK topiques comme option thérapeutique efficace pour les AC. Compte tenu de la toxicité potentielle des inhibiteurs de JAK systémiques, cette option constitue un ajout précieux à notre arsenal thérapeutique. Une étude rétrospective des dossiers de 41 patients a montré que le tofacitinib topique, un inhibiteur de JAK-1/3, appliqué sous forme de crème à 2 % deux fois par jour chez des patients atteints de LPP et d'AFF, entraînait une diminution de 48 % du score LPPAI (*Lichen Planopilaris Activity Index*, indice d'activité du lichen plan pileux) à 9 mois.⁶

En 2024, Desai et coll. ont publié une étude de cas sur l'utilisation d'une crème topique de ruxolitinib à 1,5 % chez un homme de 55 ans atteint d'AFF.⁷ Le ruxolitinib est un inhibiteur sélectif des JAK1 et JAK2, approuvé au Canada et aux États-Unis pour le traitement de la dermatite atopique et du vitiligo non segmentaire. Dans cette étude de cas, le patient présentait depuis 4 ans une sensibilité et un recul de la ligne frontale des cheveux, suivis d'un prurit et d'une perte des sourcils, accompagnés de papules faciales. Le patient a appliqué généreusement une crème topique à base de ruxolitinib à 1,5 % sur le cuir chevelu et le front pendant 3 mois. Il a signalé une diminution de la douleur, une stabilisation de la ligne frontale des cheveux et la disparition des papules faciales. Ces résultats ont été confirmés par une évaluation clinique et une trichoscopie. En 2023, une série de cas a montré des résultats similaires.⁸ En 2025, une étude de cohorte

rétrospective a montré une amélioration moyenne de 34 % du score LPPAI après une période d'utilisation moyenne de 8,5 mois.⁹

Dans un essai clinique randomisé de phase II, des patients atteints d'AC (LPP, AFF ou ACCC) ont été répartis selon un rapport de 3:1 pour recevoir soit du brépocitinib, un inhibiteur oral de JAK1/2, à une dose de 45 mg une fois par jour pendant 24 semaines, soit un placebo. Après cette période, tous les participants ont été à nouveau randomisés pour recevoir du brépocitinib pendant 24 semaines supplémentaires.¹⁰ Les critères d'évaluation principaux étaient les changements dans l'expression lésionnelle du ligand des chimiokines à motif C-C (CCL5) et des marqueurs associés à la fibrose, ainsi que l'innocuité après 24 semaines. Les patients recevant le brépocitinib ont présenté une régulation négative significative de l'expression du CCL5 après 24 semaines. L'analyse des données des patients sous placebo a montré une augmentation des marqueurs liés à la fibrose. Le brépocitinib a été bien toléré. Les principaux critères d'évaluation secondaires de l'efficacité clinique ont montré une amélioration significative des scores de gravité clinique. Les patients atteints de LPP traités par brépocitinib ont présenté une variation moyenne significative du score LPPAI de -51 % (IC à 90 % de -79,5 à -30,2) par rapport à la valeur initiale à la semaine 24. Une amélioration supplémentaire a été constatée à la semaine 48, avec une variation moyenne de -79,2 % (IC à 90 % de -100 à -53,6). Des améliorations similaires ont été remarquées dans les groupes présentant une AFF ou une ACCC. Les essais de phase III sont en cours et devraient fournir des informations utiles.

Dans l'ensemble, les données émergentes suggèrent que les inhibiteurs de JAK pourraient jouer un rôle dans le traitement des AC. Cependant, il n'est pas certain que les résultats puissent être maintenus après l'arrêt du traitement par les inhibiteurs de JAK topiques ou systémiques.

Défis et orientations futures

Bien que les inhibiteurs de JAK semblent être une option thérapeutique prometteuse dans le traitement des AC, plusieurs défis et domaines de recherche supplémentaires demeurent. Les inhibiteurs de JAK peuvent entraîner des effets indésirables, notamment une immunosuppression pouvant augmenter le risque d'infections. Ils peuvent également s'associer à des effets indésirables potentiels sur le cholestérol et la fonction hépatique. L'efficacité à long terme des inhibiteurs de JAK dans le traitement des AC est encore à l'étude. Compte tenu de la nature chronique de nombreuses AC, il est essentiel de poursuivre les essais cliniques afin de déterminer si les inhibiteurs de JAK peuvent offrir des avantages durables. En raison de la nature hétérogène des AC, les approches thérapeutiques personnalisées, y compris l'utilisation des inhibiteurs de JAK, doivent être adaptées à l'état de santé et à la réponse au traitement de chaque patient.

Coordonnées

Marisa G. Ponzo, MD-PhD, FRCPC, FAAD
Courriel : Marisa.Ponzo@vch.ca

Divulgence de renseignements financiers

M. P. : Aucun déclaré.

Références

1. Whiting DA. Cicatricial alopecia: clinico-pathological findings and treatment. *Clin Dermatol*. 2001;19(2):211-225. [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(00\)00132-2](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(00)00132-2)
2. Meyer KC, Tiede S, Harries MJ, Kloepper JE, Paus R. IFN-gamma induces bulge immunoprivilege collapse and may cause epithelial stem cell exhaust. *J Invest Dermatol*. 2010;130:S42-S42.
3. Moretti S, Amato L, Massi D, Bianchi B, Gallerani I, Fabbri P. Evaluation of inflammatory infiltrate and fibrogenic cytokines in pseudopelade of Brocq suggests the involvement of T-helper 2 and 3 cytokines. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):84-90. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05976.x
4. Del Duca E, Ruano Ruiz J, Pavel A, Sanyal RD, Song T, Gay-Mimbrera J, et al. Frontal fibrosing alopecia shows robust T helper 1 and Janus kinase 3 skewing. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1083-1093. doi:10.1111/bjd.19040
5. Dubin C, Glickman JW, Del Duca E, Chennareddy S, Han J, Dahabreh D, et al. Scalp and serum profiling of frontal fibrosing alopecia reveals scalp immune and fibrosis dysregulation with no systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):551-562. doi:10.1016/j.jaad.2021.05.016
6. Chen LC, Ogbutor C, Kelley KJ, Senna MM. Topical tofacitinib for patients with lichen planopilaris and/or frontal fibrosing alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(6):1260-1262. doi:10.1016/j.jaad.2024.01.060
7. Desai D, Nohria A, Lo Sicco K, Shapiro J. The use of topical ruxolitinib 1.5% cream in frontal fibrosing alopecia: a case report. *JAAD Case Rep*. 2024;50:141-143. doi: 10.1016/j.jdcr.2024.04.034
8. Dunn C, Griffith V, Coican A, Dane A, Chow W, Aneja S, et al. Janus kinase inhibition for the treatment of refractory frontal fibrosing alopecia: a case series and review of the literature. *JAAD Case Rep*. 2023; 40:47-52. doi:10.1016/j.jdcr.2023.07.037
9. Williams KN, Perez SM, Burroway B, Tosti A. Topical ruxolitinib in the management of frontal fibrosing alopecia and/or lichen planopilaris: a single-center retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2025;92(1):170-172. doi: 10.1016/j.jaad.2024.09.032.
10. David E, Shokrian N, Del Duca E, Meariman M, Dubin C, Hawkins K, et al. A phase 2a trial of brepocitinib for cicatricial alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Oct 24:S0190-9622(24)03043-3. doi: 10.1016/j.jaad.2024.09.073.