

**Étude de l'efficacité et de la tolérance des inhibiteurs de JAK
au cours des pneumopathies interstitielles diffuses
associées à la sclérodermie systémique
(étude SCLEROJAKI)**

Investigateurs :

Dr Paul DECKER – Assistant Chef de Clinique - Assistant hospitalier universitaire

Pr Roland JAUSSAUD – Professeur universitaire et praticien hospitalier

Département de médecine interne et immunologie clinique – Bâtiment Philippe Canton – CHRU Nancy

Brabois

Rue du Morvan – 54500 Vandoeuvre Lès Nancy

Tel : +33(0)3.83.15.72.40, Fax : +33 (0)3.83.15.79.41

Mail : p.decker@chru-nancy.fr

Contexte :

La sclérodémie systémique est une maladie auto-immune complexe, avec une présentation clinibiologique et un pronostic hétérogène (1). Au cours de la sclérodémie systémique, les manifestations sont liées à l'association variable d'une vasculopathie, d'une fibrose tissulaire et d'une inflammation avec auto-immunité (2).

La pneumopathie interstitielle diffuse (PID) touche jusqu'à 50% des patients et représente la 1^{ère} cause de mortalité (2,3). Les traitements actuellement recommandés dans la prise en charge des patients sévères ou « progresseurs » (mycophenolate mofetil, cyclophosphamide, nintedanib) sont peu efficaces, permettant uniquement le plus souvent une stabilisation ou un ralentissement de la progression de la PID (4–6).

Les molécules inhibant les Janus kinases (JAK), représentent de nouvelles thérapies prometteuses dans le domaine des maladies auto-immunes et sont déjà utilisées dans la polyarthrite rhumatoïde. Les JAK kinases (JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2) sont des enzymes intracellulaires associées aux récepteurs des cytokines, essentielles dans la transduction du signal cellulaire via l'activation des facteurs de transcription STAT. Les inhibiteurs de JAK bloquent de façon plus ou moins sélective le système JAK/STAT, voie de signalisation majeure des cellules de l'immunité innée et adaptative (macrophages, lymphocytes T et B) (7,8).

Au cours de la sclérodémie systémique, les inhibiteurs de JAK présentent un intérêt thérapeutique double via une action anti-inflammatoire et anti-fibrosante. Lescoat et al ont démontré le rôle inhibiteur du ruxolitinib in-vitro sur les macrophages pro-inflammatoires et pro-fibrosants, et in-vivo dans un modèle murin de sclérodémie induite par acide hypochloreux avec amélioration de la fibrose cutanée et pulmonaire (9). Plus récemment, Aung et al ont rapporté une amélioration de la fibrose cutanée et pulmonaire sous tofacitinib dans un modèle murin de sclérodémie induite par la bléomycine, avec une diminution des réponses Th2 et Th17, des lymphocytes B producteurs d'IL-6 et une diminution des macrophages tissulaires, de la matrice extracellulaire et des cytokines pro-fibrosantes au sein de la peau et du parenchyme pulmonaire (10). Chez l'Homme, deux études cliniques récentes ont rapporté une amélioration significative et rapide de la fibrose cutanée sous tofacitinib (11,12), et quelques case reports ont également souligné l'efficacité du tofacitinib sur l'atteinte articulaire et la prévention d'ulcère digital au cours de la sclérodémie systémique (13,14). A ce jour, il n'existe pas de données cliniques concernant l'efficacité des inhibiteurs de JAK sur l'atteinte pulmonaire interstitielle de la sclérodémie systémique.

Objectifs :

L'objectif principal de cette étude est de décrire l'utilisation des inhibiteurs de JAK en vraie-vie au cours des PID associées à la sclérodémie systémique. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de JAK au cours des PID associées à la sclérodémie systémique.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée via un appel à observations national par l'intermédiaire de la SNFMI (société nationale française de médecine interne), du GFRS (groupe francophone de recherche sur la sclérodémie) et de la Fai2r (filière de santé des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares). Ce projet a fait l'objet d'une déclaration auprès de la DRCI du CHRU de Nancy pour la protection des données (accord du comité d'éthique/DPO en attente). Les critères inclusion sont les patients avec sclérodémie systémique définie selon les critères de classification ACR/EULAR 2013, porteurs d'une PID définie sur les données du scanner thoracique, avec une atteinte d'au moins 10 % au scanner thoracique, CVF \geq 40 % et DLCO entre 30 et 90 % et ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteurs de JAK quelle que soit l'indication. Les patients avec un alternatif de PID associée à la sclérodémie systémique (silicose pulmonaire, sarcoïdose pulmonaire, cancer broncho-pulmonaire ou autre anomalie pulmonaire significative pour le médecin) ou une hypertension pulmonaire définie sur les données du cathétérisme cardiaque droit seront exclus.

Un groupe contrôle sera utilisé avec des patients porteurs d'une sclérodémie systémique avec PID répondant aux mêmes critères d'inclusion en dehors de l'utilisation d'un traitement par inhibiteurs de JAK, avec appariement sur l'âge, l'ethnie, le sexe, la durée d'évolution de la maladie (< 3 ans ou \geq 3 ans), le caractère limité ou diffus de l'atteinte cutanée et le caractère limité ou extensif de la PID selon les critères de Goh.

Le critère de jugement principal sera la variation relative de la CVF (Δ CVF) avant et après 12 mois de traitement par inhibiteurs de JAK. Les critères de jugement secondaires seront : la variation relative de la DLCO (Δ DLCO) avant et après 12 mois de traitement par inhibiteurs de JAK, la variation absolue du score de Rodnan (Δ mRSS) avant et après traitement par inhibiteurs de JAK, la variation absolue du nombre d'articulations douloureuses (NAD), du nombre d'articulations gonflées (NAG), du taux de CPK, de la CRP et de la ferritinémie avant et après 12 mois traitement par inhibiteurs de JAK et les données de tolérance sous traitement par inhibiteurs de JAK.

Les données recueillies via eCRF, anonymisé, sont: données socio-démographiques (sexe, origine ethnique), habitudes de vie (tabac), poids, indication des inhibiteurs de JAK, données EFR (CVF, DLCO) avant et après inhibiteurs de JAK (à 3, 6, 12 et 24 mois), nature et extension des lésions au scanner thoracique avant et après inhibiteurs de JAK (à 3, 6, 12 et 24 mois), classe fonctionnelle de dyspnée NYHA avant et après inhibiteurs de JAK (à 3, 6, 12 et 24 mois), données du test de marche des 6 min avant et après inhibiteurs de JAK (à 3, 6, 12 et 24 mois), score de Rodnan avant et après inhibiteurs de JAK (à 3, 6, 12 et 24 mois), NAD et NAG avant et inhibiteurs de JAK (à 3, 6, 12 et 24 mois), données biologiques avant et après inhibiteurs de JAK (CPK, CRP, ferritinémie), effets secondaires sous inhibiteurs de JAK, pattern radiologique de la PID au scanner, date du 1^{er} symptôme

du phénomène de Raynaud, date du 1^{er} symptôme hors phénomène de Raynaud, durée d'évolution (durée entre date du 1^{er} symptôme hors phénomène de Raynaud et le diagnostic de PID), caractère limité ou diffus de la sclérodermie systémique, télangiectasies, calcinose, ulcère digital, atteinte articulaire, atteinte musculaire, atteinte cardiaque, hypertension pulmonaire (et caractère pré- ou post-capillaire), atteinte gastro-intestinale, crise rénale, auto-anticorps spécifiques ou associés (AAN, ACA, ATA, RNAPIII, RNP, PmScl, Th/To, Ku, Ro52), NT-proBNP et/ou BNP, autres traitements reçus, décès.

Définitions :

L'atteinte articulaire est définie par : arthralgies inflammatoires, gonflement articulaire ou arthrite, synovite en imagerie. L'atteinte musculaire est définie par : CPK \geq 2N, atteinte myogène en EMG, myosite en IRM ou biopsie musculaire. L'atteinte cardiaque est définie par : dysfonction VG (FEVG < 45 %) à l'imagerie (échocardiographie ou IRM cardiaque), épanchement péricardique à l'imagerie (échocardiographie ou IRM cardiaque), trouble de rythme ou de conduction. L'atteinte gastro-intestinale est définie par : RGO, gastroparésie, troubles du transit, POIC, malabsorption, anomalies à manométrie œsophagienne (apéristaltisme œsophagien) ou FOGD (oesophagite, télangiectasies, estomac pastèque). L'ulcère digital est défini par : antécédent ou ulcère pulpaire, cicatrice pulpaire, ischémie digitale. L'hypertension pulmonaire est définie par une PAP moyenne > 25 mmHg au repos par cathétérisme cardiaque droit (le caractère précapillaire est définie par une PCP \leq 15 mmHg, postcapillaire par une PCP > 15 mmHg). La crise rénale sclérodermique est définie par une HTA récente \geq 150/85 mmHg et insuffisance rénale avec baisse \geq 10 % du DFG.

Analyse statistique :

Des analyses comparatives entre les 2 groupes seront réalisées via un test de Student ou un test de Mann Whitney pour les variables quantitatives et un test exact de Fischer pour les variables qualitatives. Des analyses de survie seront également réalisées via des courbes de survie de Kaplan Meier et test de régression de Cox.

Retombées attendues et perspectives :

Utilisation à l'avenir des inhibiteurs de JAK au cours des PID associées à la sclérodermie systémique. Développement d'essais cliniques avec inhibiteurs de JAK au cours des PID associées à la sclérodermie systémique.

Bibliographie :

1. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. sept 2019;71(9):1553-70.
2. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. mars 2020;8(3):304-20.
3. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 3 avr 2019;21(1):86.
4. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 22 juin 2006;354(25):2655-66.
5. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.
6. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 27 2019;380(26):2518-28.
7. Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science*. 3 juin 1994;264(5164):1415-21.
8. Liu C, Kieltyka J, Fleischmann R, Gadina M, O'Shea JJ. A Decade of Jakinibs: what have we learned and what may be the future. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 27 juin 2021;
9. Lescoat A, Lelong M, Jeljeli M, Piquet-Pellorce C, Morzadec C, Ballerie A, et al. Combined anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of JAK-inhibitors on macrophages in vitro and in vivo: Perspectives for scleroderma-associated interstitial lung disease. *Biochem Pharmacol*. août 2020;178:114103.
10. Aung WW, Wang C, Xibei J, Horii M, Mizumaki K, Kano M, et al. Immunomodulating role of the JAKs inhibitor tofacitinib in a mouse model of bleomycin-induced scleroderma. *J Dermatol Sci*. mars 2021;101(3):174-84.
11. You H, Xu D, Hou Y, Zhou J, Wang Q, Li M, et al. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 14 mai 2021;60(5):2472-7.
12. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int*. oct 2021;41(10):1743-53.
13. Komai T, Shoda H, Hanata N, Fujio K. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. nov 2018;47(6):505-6.
14. Deverapalli SC, Rosmarin D. The use of JAK inhibitors in the treatment of progressive systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. août 2018;32(8):e328.

