

# Implication de la voie JAK-STAT dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

## Involvement of the JAK-STAT pathway in the pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases

Camille Meunier<sup>1</sup>  
Aurore Rozières<sup>2</sup>  
Rémi Duclaux-Loras<sup>2,3</sup>  
Claire Gay<sup>1</sup>  
Mathias Faure<sup>2</sup>  
Bernard Flourié<sup>1,2</sup>  
Stéphane Nancey<sup>1,2</sup>  
Gilles Boschetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, Service de Gastroentérologie, Lyon

<sup>2</sup> INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, Université de Lyon, Lyon

<sup>3</sup> Hôpital Femme-Mère-Enfants de Lyon, Bron, Hospices Civils de Lyon et Université Claude Bernard Lyon 1, Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique, Lyon

Correspondance : G. Boschetti  
gilles.boschetti@chu-lyon.fr

### ▼ Résumé

La voie JAK-STAT (*Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription*) est essentielle à la signalisation intracellulaire provenant d'une cinquantaine de ligands (cytokines), en particulier les interleukines (IL) et les interférons qui se lient aux récepteurs cytokiniques membranaires. La voie JAK-STAT, par son caractère redondant et ubiquitaire, est un élément central dans la modulation de la réponse immunitaire, notamment au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Le rôle de la voie JAK-STAT dans la dysfonction immunitaire au cours des MICI concerne aussi bien l'immunité adaptative que l'immunité innée. L'inhibition pharmacologique des STAT est plus difficile à obtenir que celle des JAK, en raison de l'importance des séquences communes et redondantes entre les différents types de STAT. La complexité du fonctionnement de STAT3 qui peut avoir des rôles opposés selon le type de cellules (épithéliales ou lymphocytaires) dans laquelle elle s'exprime. Cibler la voie JAK-STAT est un défi pharmacologique au vu de la complexité de cette voie de signalisation. Il paraît important de pouvoir prédire les potentiels effets indésirables des inhibiteurs de JAK, par exemple à l'aide d'études précliniques. Le tofacitinib est une petite molécule orale dont l'effet inhibiteur cible principalement JAK1 et JAK3, et dans une moindre mesure JAK2 et TYK2. Le tofacitinib a récemment fait la preuve de son efficacité contre placebo en traitement d'induction et de maintenance dans la RCH.

• **Mots clés** : immunité des MICI, voie JAK-STAT, rectocolite ulcérée

### ▼ Abstract

*The JAK-STAT (Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription) pathway is essential for intracellular signaling from about fifty ligands (cytokines), particularly interleukins (IL) and interferons that bind to membrane cytokine receptors. The JAK-STAT pathway, by its redundant and ubiquitous character, is a central element in the modulation of the immune response, especially during IBD. The role of the JAK-STAT pathway in immune dysfunction in IBD involves both adaptive and innate immunity. The pharmacological inhibition of STAT is more difficult to obtain than that of JAK, because of the importance of common and redundant sequences between different types of STAT. The complexity of the functioning of STAT3 which can have opposite roles according to the type of cells (epithelial or lymphocytic) in which it is expressed. Targeting the JAK-STAT pathway is therefore a pharmacological challenge given the complexity of this signaling pathway. It therefore seems important to be able to predict the potential adverse effects of JAK inhibitors, for example using preclinical studies. Tofacitinib is a small oral molecule whose inhibitory effect mainly targets JAK1 and JAK3, and to a*

Pour citer cet article : Meunier C, Rozières A, Duclaux-Loras R, Gay C, Faure M, Flourié B, Nancey S, Boschetti G. Implication de la voie JAK-STAT dans la pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 937-946. doi : 10.1684/hpg.2019.1856

*lessen extent JAK2 and TYK2. Recently, tofacitinib has been shown to be effective against placebo in induction therapy and maintenance in UC.*

• **Key words:** *immunity of IBD, JAK-STAT pathway, ulcerated ulcerative colitis*

## Introduction

La pathogénie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) met en jeu de nombreux mécanismes distincts mais intriqués. Ainsi, la survenue de la maladie de Crohn (MC) et de la rectocolite hémorragique (RCH) résulte de facteurs environnementaux, génétiques, d'anomalies de la barrière intestinale et de la réponse immune et inflammatoire. Une réponse immunitaire inadaptée vis-à-vis des constituants de la flore intestinale survenant sur un terrain génétique prédisposé, correspondant à une rupture de tolérance orale à certains antigènes bactériens de la flore commensale digestive, constitue l'hypothèse physiopathologique la plus couramment admise.

Il existe ainsi un déséquilibre entre médiateurs pro- et anti-inflammatoires, qui active une réaction du système immunitaire envers la flore commensale. Il en résulte une infiltration de la *lamina propria* par des cellules de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles) et de l'immunité adaptative [1-4]. Ces cellules sécrètent un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires qui déséquilibrent l'immunité locale, entretiennent l'inflammation, altèrent la perméabilité de la barrière épithéliale et pérennisent ainsi la rupture de la tolérance muqueuse intestinale.

Parmi les médiateurs de l'inflammation, les cytokines jouent un rôle prépondérant. Ces protéines solubles de faible poids moléculaire exercent leurs propriétés pro- ou anti-inflammatoires sur les cellules effectrices via l'activation des *Janus kinases* (JAK) puis des protéines de type STAT (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). Les JAK sont des protéines kinases intracellulaires activées par un grand nombre de stimuli extracellulaires, et impliquées dans des processus variés tels que la croissance et la survie cellulaire, la prolifération, la différenciation et l'apoptose.

Dans cette mini-revue, nous nous intéresserons au rôle de la voie JAK-STAT dans la physiopathologie des MICI. En effet, l'implication de la voie JAK-STAT, et donc l'intérêt thérapeutique de son inhibition, ont déjà été bien étudiés dans diverses maladies inflammatoires ou auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis ou le lupus. Nous exposerons enfin brièvement les résultats des inhibiteurs de JAK dans le traitement des MICI.

## La voie de signalisation JAK-STAT

### Mode d'activation et de transduction du signal

Les protéines JAK appartiennent à une famille de tyrosines kinases intracellulaires qui comprend quatre

membres : JAK1, JAK2, JAK3, et la tyrosine kinase 2 (TYK2). Les protéines STAT sont des transducteurs du signal et comprennent sept membres : STAT1 à 4, STAT5a/b et STAT6.

La voie JAK-STAT est essentielle à la signalisation intracellulaire provenant d'une cinquantaine de ligands (cytokines), en particulier les interleukines (IL) et les interférons qui se lient aux récepteurs cytokiniques membranaires de type I et II, respectivement. Ces récepteurs sont constitués de deux chaînes distinctes, dont chacune est associée spécifiquement à une protéine JAK intracytoplasmique [5]. La liaison entre une cytokine et son récepteur déclenche la dimérisation du récepteur membranaire. Celle-ci entraîne l'auto- et la trans-phosphorylation des protéines JAK associées, augmentant ainsi leur activité kinase et permettant la phosphorylation d'un domaine intracytoplasmique du récepteur. Les protéines STAT viennent se fixer sur ces domaines phosphorylés du récepteur aux cytokines, où elles sont activées sous forme d'homo- ou d'hétérodimères [6]. Ces dimères transloquent enfin dans le noyau pour induire la transcription du gène cible [7].

Les gènes cibles de la voie JAK-STAT codent pour des protéines impliquées dans la différenciation et la prolifération cellulaire, la synthèse de cytokines, mais aussi pour des protéines régulatrices qui exercent un rétro-contrôle négatif sur la voie JAK-STAT elle-même. Ainsi, les protéines de la famille SOCS (*Suppressor Of Cytokine Signaling*) permettent la régulation de la voie JAK-STAT et préviennent ainsi l'emballement de la réponse cytokinique (figure 1).

La spécificité de la réponse cellulaire à la stimulation cytokinique est liée à l'association entre un récepteur aux cytokines et une protéine JAK. En effet, chaque récepteur est constitué de plusieurs sous-unités, dont certaines sont communes à plusieurs récepteurs (et donc à plusieurs cytokines). Chacune de ces sous-unités s'associe spécifiquement avec un type de JAK. Par exemple, la plupart des récepteurs aux cytokines de type I, liant l'IL-2, l'IL-7, l'IL-9, l'IL-4, l'IL-15 et l'IL-21, possèdent une chaîne  $\gamma$ . Cette chaîne  $\gamma$  va se lier spécifiquement à JAK1 et à JAK3 après activation du récepteur.

Ainsi, la combinaison des sous-unités d'un récepteur conditionne l'activation d'une ou plusieurs protéines JAK distinctes pour la transduction du signal. C'est la diversité de ces combinaisons qui permet à un petit nombre de protéines JAK différentes, la transduction d'un signal spécifique venant de très nombreux ligands distincts.

/// La famille des protéines JAK comprend quatre membres : JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2 ///

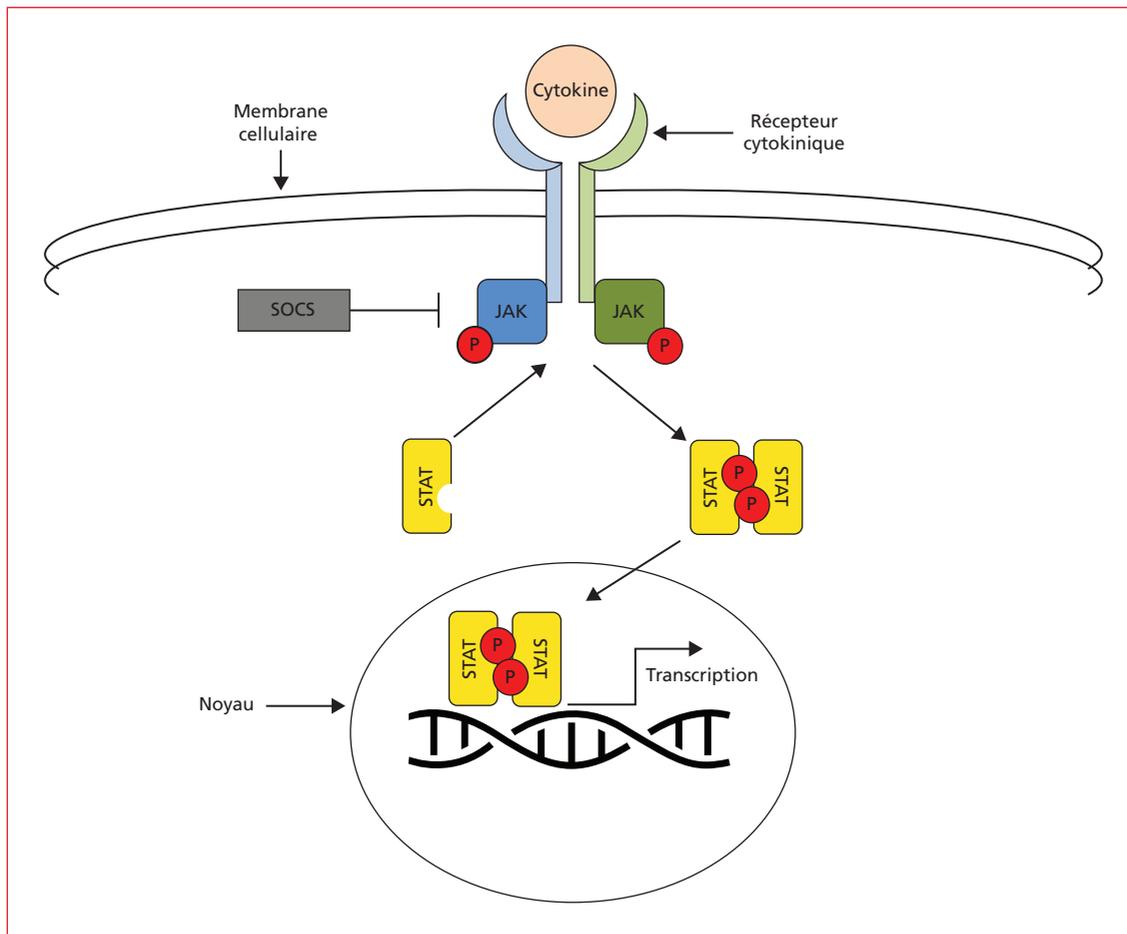


Figure 1 • La voie de signalisation JAK-STAT (*Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription*). SOCS : *Suppressor Of Cytokine*

### /// La voie JAK-STAT est essentielle à la signalisation intracellulaire provenant d'une cinquantaine de ligands différents ///

#### Un rôle central dans la réponse cytokinique

La voie JAK-STAT est au carrefour de multiples voies de signalisation cytokinique dont certaines sont redondantes comme cela a été démontré lors d'études génétiques à partir de modèles animaux [8-10]. Chez l'homme, il n'existe pas de description de phénotype déficient de JAK1 et/ou JAK2, comme l'explique probablement un effet létal précoce d'une perte de fonction de ces protéines. En effet, JAK1 est exprimée non seulement dans les cellules immunitaires, mais aussi dans les précurseurs cellulaires du système nerveux central. Des études dans des modèles murins ont permis de montrer qu'une inactivation de JAK1 conduisait au décès de la souris à un stade embryonnaire [11]. De même, JAK2 est

impliquée dans les voies de signalisation induites par l'érythropoïétine et la thrombopoïétine jouant ainsi un rôle majeur dans l'érythropoïèse. Son inactivation chez la souris entraîne également un décès au stade embryonnaire.

JAK3 est en revanche exprimée majoritairement dans les cellules immunitaires. Ainsi, un déficit en JAK3 est compatible avec la vie chez l'homme, mais est à l'origine d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) [12]. Les patients porteurs d'une kinase JAK3 non fonctionnelle ne présentent pas de manifestations cliniques autres que celles du DICS. Cela conforte l'hypothèse d'une expression spécifique de JAK3 dans les cellules du système immunitaire, faisant de cette protéine une cible privilégiée pour un traitement à visée immunologique.

#### Voie JAK-STAT et MICI

Comme nous l'avons vu précédemment, la pathogenèse des MICI implique une réponse immunitaire aberrante

vis-à-vis de la flore intestinale, entraînant une inflammation muqueuse et une destruction tissulaire. Or la voie JAK-STAT, par son caractère redondant et ubiquitaire, est un élément central dans la modulation de la réponse immunitaire, notamment au cours des MICI. Plusieurs études sur le génome humain (*Genome-Wide Association Studies* – GWAS) ont décrit l'existence de polymorphismes de JAK2, TYK2 et STAT3 associés à une majoration du risque de développer une MICI [13-15]. Le rôle de la voie JAK-STAT dans la dysfonction immunitaire au cours des MICI concerne aussi bien l'immunité adaptative que l'immunité innée.

**/// La voie JAK-STAT, par son caractère redondant et ubiquitaire, est un élément central dans la modulation de la réponse immunitaire, notamment au cours des MICI ///**

### Profil immunitaire et cytokinique dans les MICI

De nombreuses voies de signalisation activant la réponse immunitaire sont communément impliquées dans la MC et à la RCH. Néanmoins, il existe des différences de profils cytokiniques entre les deux maladies, notamment en ce qui concerne les lymphocytes CD4 auxiliaires (dits lymphocytes T « helpers »).

Les lymphocytes T CD4 naïfs s'activent et se différencient en lymphocytes T helpers (Th) suite à la présentation d'un antigène par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2 (CMH II) exprimé à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. On distingue classiquement les lymphocytes Th1, dont la différenciation dépend de l'IL12 et qui produisent de l'interféron (IFN)- $\gamma$  et de l'IL2, et qui sont impliqués dans la réponse cellulaire adaptative et la clairance des pathogènes intracellulaires. Les lymphocytes Th2 se différencient en réponse à une stimulation par l'IL4 et produisent de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IL-13 ; ils sont impliqués dans la réponse humorale, dans les réactions d'hypersensibilité et la défense contre certains pathogènes extracellulaires. Mais la complexité de la réponse inflammatoire, et notamment sa régulation, ne peut être expliquée uniquement par cette classification dichotomique. Ainsi, au début des années 1990 a été décrite une nouvelle population de lymphocytes T auxiliaires appelés *T régulateurs*, impliqués dans la tolérance, le contrôle des réactions immunitaires et de l'inflammation. Ces lymphocytes T régulateurs se différencient à partir des lymphocytes T CD4 naïfs sous l'influence de l'IL-2 et du TGF $\beta$ . Ils sont caractérisés par l'expression du facteur de transcription Foxp3, leur sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF $\beta$  et leur capacité à contrôler la prolifération des lymphocytes T activés [16].

En 2005, une nouvelle classe de lymphocyte T auxiliaire a été décrite, appelée *lymphocyte Th17*, caractérisée par sa capacité à sécréter de l'IL-17 et dont la différenciation est sous le contrôle de l'IL-6 et du TGF $\beta$ . Le maintien et l'expansion clonale de ces lymphocytes Th17 sont sous le contrôle de l'IL-21 et surtout de l'IL-23. Les Th17 produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-17, l'IL-21, l'IL-22 et le TNF $\alpha$ . Ces cytokines « Th17 » entraînent la sécrétion de chimiokines et favorisent la production par les cellules épithéliales de peptides anti-microbiens, ce qui participe au recrutement des neutrophiles dans les muqueuses et à la défense anti-infectieuse. Elles déclenchent également la sécrétion en cascade d'autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 ou l'IL-6, activent la cyclo-oxygénase 2 et des métalloprotéases (*figure 2*).

Classiquement, la MC est caractérisée par une réponse excessive des lymphocytes Th1 qui produisent de grandes quantités d'IFN $\gamma$  et d'IL-2 sous le contrôle de l'IL-12, tandis que la RCH est plutôt associée à un profil de cytokines de type Th2 avec un excès de production d'IL-4 et d'IL-13 [17-21]. Toutefois dans certains modèles animaux de colite, le profil de sécrétion de cytokines varie en fonction de l'ancienneté des lésions intestinales. En effet, les lésions aiguës sont plutôt associées à une augmentation de la sécrétion de cytokines Th1 tandis que les lésions chroniques sont caractérisées par un profil Th2 [22]. Chez l'homme, cette variation de la sécrétion préférentielle des cytokines existe même si elle est inversée par rapport à celle chez l'animal comme l'ont montré Desreumaux *et al.* dans le modèle post-opératoire de la MC [23]. En effet, les lésions aiguës survenant trois mois après une résection intestinale sont associées à des cytokines de type Th2 alors que les lésions chroniques chez les mêmes patients sont caractérisées par un profil cytokinique de type Th1/17. Ceci suggère que les mécanismes immunologiques diffèrent entre l'induction et la chronicisation des lésions, mais également que les stratégies thérapeutiques entre une maladie « récente » ou plus ancienne pourraient être différentes.

De même, les lymphocytes Th17 sont présents de façon excessive chez les patients atteints de MICI. Chez l'homme, la première étude impliquant les Th17 dans les MICI a rapporté des niveaux élevés de LT Th17 produisant de l'IL-17 dans le sérum et la *lamina propria* de l'intestin inflammatoire chez des patients atteints de MC et de RCH en poussée comparativement à ceux observés chez des patients souffrants de colite ischémique [24]. Le nombre de cellules exprimant le facteur de transcription ROR $\gamma$ t, essentiel à la différenciation et à la fonction des lymphocytes Th17, est aussi accru dans l'intestin des patients présentant une MC [22, 23]. Les concentrations d'autres cytokines de la famille Th17 comme l'IL-21, l'IL-22 et l'IL-26 sont également élevées dans l'intestin des patients atteints de MICI [24]. Toutefois, les cytokines Th17 ont plusieurs « facettes » et les anticorps bloquant l'IL-17 n'ont pas montré d'efficacité dans les MICI [25, 26].

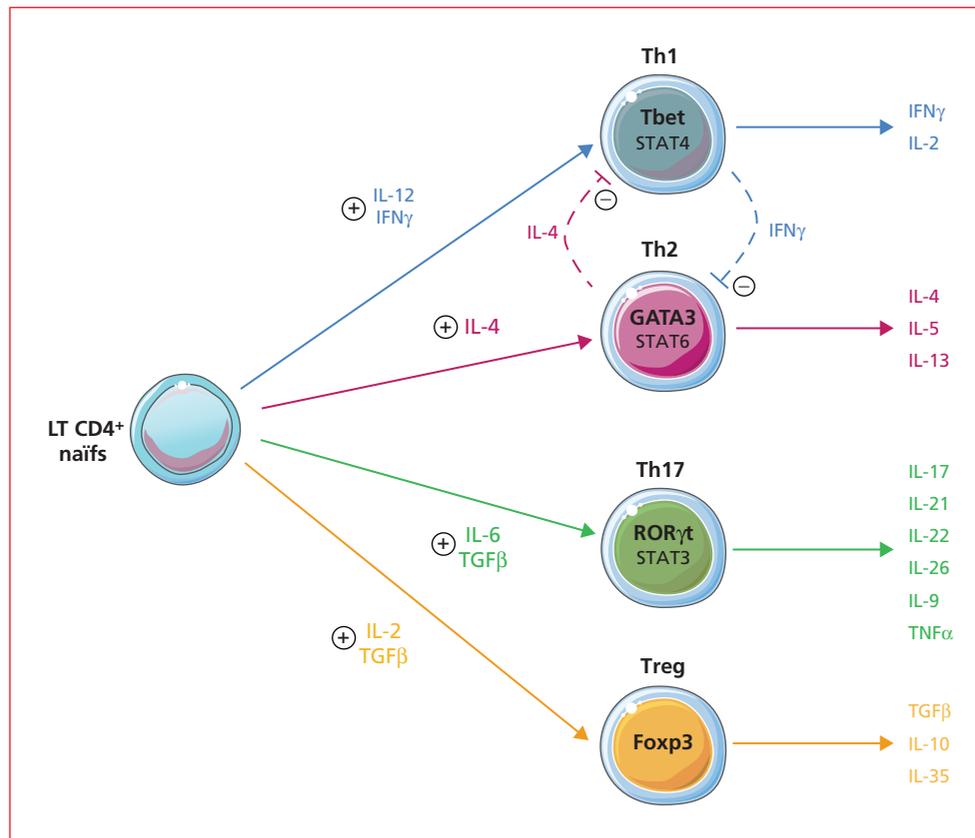


Figure 2 • Différenciation des lymphocytes T auxiliaires (ou « helper ») et T régulateurs et profils de sécrétion de cytokines.

**Les mécanismes immunologiques diffèrent probablement entre l'induction et la chronicisation des lésions**

### Rôle de JAK-STAT dans la réponse immunitaire T

La voie de signalisation JAK-STAT est impliquée à différents niveaux dans la réponse immunitaire dysfonctionnelle des MICI. Au cours de la MC, on observe une hyperactivation des lymphocytes Th1, qui se différencient à partir de lymphocytes T CD4 naïfs sous le contrôle de l'IL-12. Le signal de différenciation déclenché par l'IL-12 transite via JAK2 et TYK2, puis via l'activation de STAT4. De même, l'IL-27, qui permet l'expansion clonale des Th1, transmet son signal via JAK1, JAK2 et TYK2 puis via STAT1 et STAT3.

Dans la RCH, la différenciation des CD4 naïfs vers des lymphocytes Th2 se fait grâce à l'IL-4, avec une transduction du signal via JAK1 et JAK3, activant ensuite STAT6. L'IL13, impliquée dans le maintien de la réponse Th2, entraîne la dégradation des jonctions serrées entre les cellules épithéliales de la muqueuse digestive,

favorisant ainsi la formation des ulcérations. La voie de signalisation de l'IL-13 implique également JAK1, JAK2 et TYK2 puis STAT6.

La différenciation des lymphocytes CD4 en lymphocytes Th17 se fait notamment grâce à l'IL-6, qui active le facteur de transcription ROR $\gamma$ t via JAK1, JAK2 puis STAT3. Chez un individu sain, l'emballage de la réponse immunitaire liée aux cytokines pro-inflammatoires produites par les lymphocytes T auxiliaires est prévenue notamment grâce aux lymphocytes T régulateurs qui produisent l'IL-10, cytokine à activité anti-inflammatoire. Ces lymphocytes T régulateurs se différencient sous l'action de l'IL-2, via JAK 1 et JAK3 puis STAT5 (figure 3).

Le rôle de STAT3 dans la dysfonction immunitaire liée au MICI a été largement documenté [27, 28]. Chez l'homme, des travaux ont montré que l'activation et le niveau d'expression de STAT3 étaient corrélés à l'activité de la maladie chez les patients atteints de MICI [29, 30]. En effet, un taux élevé de STAT3 phosphorylé (donc activé) a pu être détecté dans les cellules T issues de la muqueuse colique de patients en poussée de MC [31]. Ces résultats ont été confirmés dans des modèles animaux où une hyperactivation de STAT3 dans les cellules T muqueuses

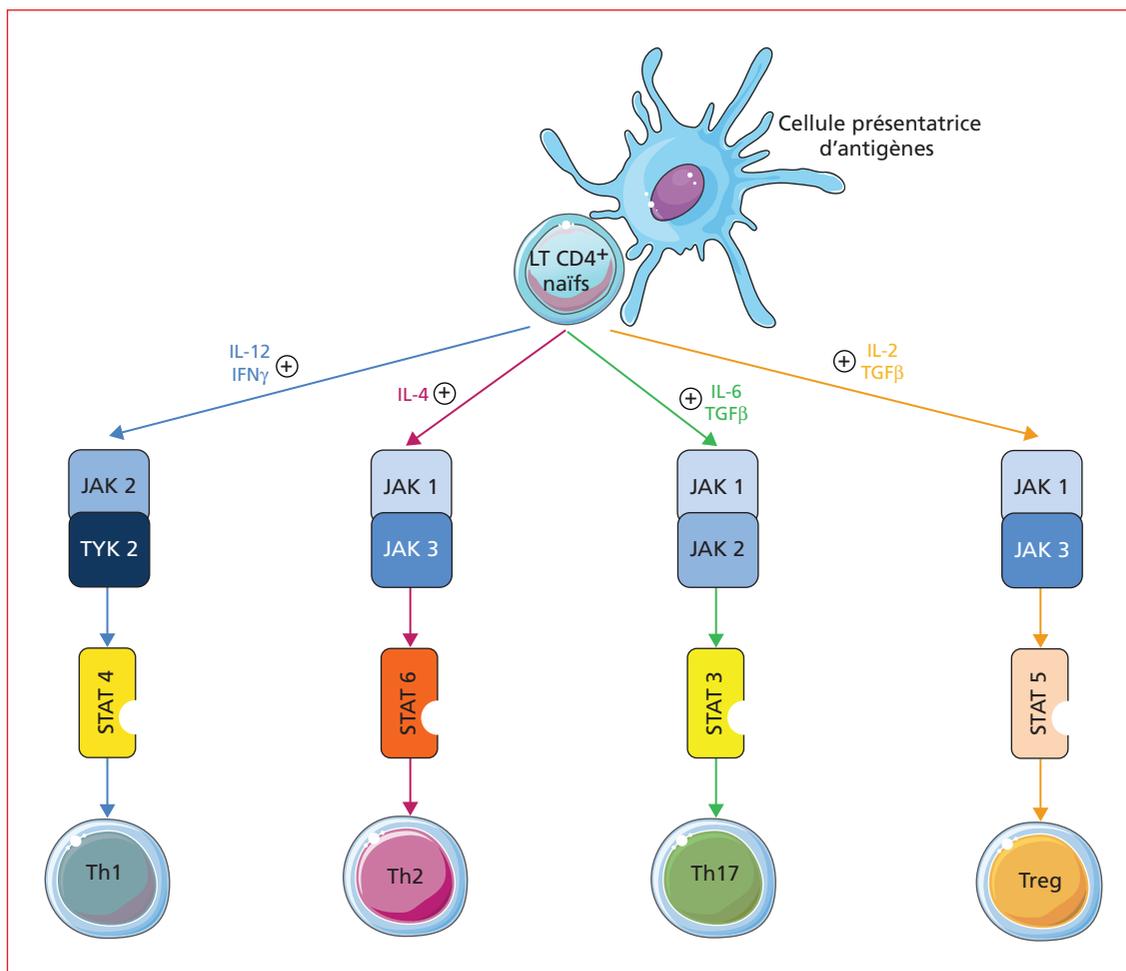


Figure 3 • Rôle de JAK-STAT (*Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription*) dans la différenciation des Lymphocytes Th1, Th2, Th17 et T régulateurs.

induisait une colite sévère chez la souris [32]. De façon intéressante, des souris déficientes en STAT3 ont permis de montrer son rôle clé dans la voie de signalisation de l'IL-6 qui induit une diminution des capacités apoptotiques des cellules T et une prolifération des cellules T [33]. Ainsi, la voie IL-6/STAT3 est associée à la survie et à l'expansion clonale de cellules T pathologiques. Le blocage de la voie IL6/STAT3 entraînait une résolution de l'inflammation colique dans des modèles de colite expérimentale chez la souris [34].

Ainsi la voie JAK-STAT est impliquée dans l'initiation et le maintien d'une réponse immunitaire dysfonctionnelle, en entraînant une réponse cellulaire T excessive à la stimulation par des cytokines pro-inflammatoires. Les différents profils immunitaires pathologiques liés à la MC et à la RCH sont étroitement liés à l'expression de protéines STAT suractivées dans les cellules T muqueuses.

**/// La voie JAK-STAT est impliquée dans l'initiation et le maintien d'une réponse immunitaire dysfonctionnelle, en entraînant une réponse cellulaire T excessive ///**

### Rôle de JAK-STAT dans la réponse immunitaire innée

La voie JAK-STAT joue également un rôle critique dans le maintien de la barrière épithéliale et de l'immunité innée muqueuse intestinale. En effet, les cellules épithéliales intestinales n'ont pas uniquement un rôle de barrière physique et d'absorption, elles ont également une fonction de barrière immunitaire et contribuent à l'homéostasie intestinale. Ce rôle dans l'immunité muqueuse est permis par l'expression à leur surface des *Toll-Like Receptors* (TLR) qui reconnaissent des antigènes

bactériens en particulier les lipopolysaccharides. La stimulation de ces récepteurs TLR active différents mécanismes de l'immunité innée (phagocytose, recrutement des macrophages et des neutrophiles) et de l'immunité adaptative (synthèse de cytokines).

Chez un individu sain, la cellule épithéliale permet donc de maintenir un état de tolérance vis-à-vis de la flore commensale. Par exemple, l'IL-25 sécrétée par la cellule épithéliale inhibe la production de l'IL-12 et de l'IL-23 par les cellules dendritiques, alors qu'elle induit la production de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire permettant entre autre la différenciation des lymphocytes T régulateurs. Cette fonction de barrière immunitaire et de tolérance vis-à-vis du microbiote est altérée au cours des MICI.

Plusieurs travaux ont montré le rôle de STAT3 dans le maintien de ce rôle de barrière immunitaire de la muqueuse intestinale. En effet, les souris présentant un déficit en STAT3 sont plus susceptibles de développer une colite chimio-induite par l'usage de dextran sodium sulfate [35]. De même, une inactivation spécifique de STAT3 dans les cellules épithéliales intestinales et dans les macrophages chez la souris entraîne un décès par entérocolite sévère en quelques semaines [36]. Il semblerait donc que STAT3 soit essentielle au maintien de l'homéostasie intestinale et de la barrière épithéliale, et qu'elle ait un rôle protecteur contre l'inflammation dans la muqueuse. Les résultats divergents entre les études sur le rôle de STAT3 dans les cellules épithéliales et dans les lymphocytes suggèrent que le rôle de STAT3 dépend du type cellulaire dans lequel elle s'exprime.

**/// La voie JAK-STAT joue un rôle critique dans le maintien de la barrière épithéliale et de l'immunité innée muqueuse intestinale ///**

## Perspectives thérapeutiques

### Potentiel thérapeutique des inhibiteurs de JAK

Le caractère ubiquitaire de la voie JAK-STAT dans les voies de signalisation impliquées dans les MICI en fait une puissante cible thérapeutique potentielle, bien qu'à risque d'effets indésirables. En effet, certaines chaînes des récepteurs aux cytokines peuvent se lier à différentes protéines JAK, c'est le cas par exemple de la sous-unité gp130 qui peut se lier à JAK1, JAK2 et TYK2. De même, il a été montré que l'inhibition d'une seule protéine JAK ou STAT peut être compensée par l'activation d'autres JAK/STAT compensatrices. Ces caractéristiques de redondance et de synergie compromettent la spécificité des inhibiteurs de JAK.

Un autre exemple du caractère ubiquitaire et aspécifique des JAK est la voie de signalisation de l'IL-6, qui utilise JAK1 et STAT3, tout comme la voie de l'IL-10. Or ces deux cytokines exercent des effets respectivement pro- et

anti-inflammatoires, en utilisant pourtant la même voie intracellulaire de transduction du signal. Par conséquent, une inhibition de JAK1 inhibera simultanément les voies de l'IL-6 et de l'IL-10 et pourra théoriquement faire basculer l'équilibre de l'inflammation dans un sens ou dans l'autre.

L'inhibition pharmacologique des STAT est plus difficile à obtenir que celle des JAK, en raison de l'importance des séquences communes et redondantes entre les différents types de STAT. Des travaux ont toutefois été menés pour utiliser STAT3 comme cible thérapeutique dans les MICI. Une étude a montré que l'usage d'un agoniste du récepteur *mu* aux opiacés (appelé DALDA) permettait, *via* STAT3, un renforcement de la barrière intestinale et ainsi la protection contre les colites chimio-induites [37]. D'autres travaux ont montré que la réponse inflammatoire Th17 médiée par STAT3 pouvait être inhibée par l'icariine extraite d'une plante nommée *epimedium*. Il en résultait une suppression de l'activité de STAT3 et de l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans les cellules CD4, avec au niveau clinique une protection contre la colite chimio-induite [38]. L'exemple de ces deux travaux montre la complexité du fonctionnement de STAT3 qui peut avoir des rôles opposés selon le type de cellules (épithéliales ou lymphocytaires) dans laquelle elle s'exprime.

Cibler la voie JAK-STAT est donc un challenge pharmacologique au vu de la complexité de cette voie de signalisation. Il paraît donc important de pouvoir prédire les potentiels effets indésirables des inhibiteurs de JAK, par exemple à l'aide d'études précliniques. Cependant, il existe relativement peu de données précliniques sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des inhibiteurs de JAK dans les MICI, et les données ayant servi aux études cliniques sont principalement extrapolées des études menées en rhumatologie et en dermatologie. Les travaux sur les inhibiteurs de JAK se sont rapidement focalisés sur l'inhibition de JAK3 car JAK3 s'exprime spécifiquement dans les cellules hématopoïétiques et son inhibition est donc théoriquement moins à risque d'effets indésirables graves que l'inhibition des autres types de JAK [39].

### Inhibiteurs de JAK dans les MICI : tofacitinib

Le tofacitinib est une petite molécule orale dont l'effet inhibiteur cible principalement JAK1 et JAK3, et dans une moindre mesure JAK2 et TYK2. En 2012, le tofacitinib a été le premier inhibiteur de JAK à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Le tofacitinib a récemment fait la preuve de son efficacité contre placebo en traitement d'induction dans la RCH, dans les études de phase III OCTAVE I et II. Une troisième étude sur 593 patients a été également conduite pour évaluer l'intérêt du tofacitinib en traitement d'entretien.

Les essais OCTAVE I et II étaient des essais thérapeutiques randomisés contre placebo, menés chez des patients naïfs ou non de traitements anti-TNF, et ayant inclus respectivement 598 et 541 patients. Le tofacitinib était donné à la dose de 10 mg deux fois par jour. Le critère de jugement principal était la rémission clinique selon le score Mayo à la huitième semaine. Les critères secondaires comprenaient notamment la rémission endoscopique selon Mayo à la huitième semaine. Dans l'étude OCTAVE I, la rémission clinique à huit semaines a été atteinte pour 18,5 % des patients dans le groupe tofacitinib contre 8,2 % dans le groupe placebo ( $p = 0,007$ ). La rémission endoscopique était également significativement plus importante dans le groupe tofacitinib (31 % contre 16 % dans le groupe placebo,  $p < 0,001$ ). L'étude OCTAVE II a montré des résultats sensiblement similaires.

Les patients répondeurs à la semaine 8 pouvaient être inclus dans l'étude d'entretien OCTAVE III dont le critère de jugement principal était la rémission clinique à la 52<sup>e</sup> semaine. La randomisation était faite en trois bras : un groupe placebo, un groupe à la dose de 5 mg deux fois par jour, un groupe à la dose de 10 mg deux fois par jour. La rémission clinique à la 52<sup>e</sup> semaine était atteinte pour 11,1 % des patients dans le groupe placebo, 34,3 % des patients dans le groupe 5 mg et 40,6 % des patients dans le groupe 10 mg. Les critères de jugement secondaires comportaient entre autres la rémission endoscopique à la 52<sup>e</sup> semaine et le maintien de la rémission clinique sans corticothérapie chez les patients en rémission à l'inclusion. Ces deux critères étaient significativement plus importants dans les groupes tofacitinib que dans le groupe placebo.

En termes de sécurité, des effets secondaires sont apparus chez 57 % des patients dans le groupe tofacitinib et chez 60 % des patients dans le groupe placebo (OCTAVE I). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les rhinopharyngites, les arthralgies et les céphalées. À noter également un nombre plus élevé de cas de zona dans le groupe tofacitinib (10 cas) par rapport au groupe placebo (1 cas), sans critère de gravité toutefois. Une élévation des taux de cholestérol et triglycérides a été observée mais sans conséquence cardiovasculaire sous réserve d'une durée courte de suivi (12 mois). Des effets indésirables graves sont survenus chez 3 % des patients dans le groupe tofacitinib et chez 4 % des patients dans le groupe placebo [40]. Le tofacitinib vient d'obtenir une nouvelle AMM européenne dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance soit au traitement conventionnel, soit à un agent biologique. Le remboursement par la Sécurité sociale dans cette indication vient d'être accordé. Récemment, les autorités du médicament aux États-Unis et en Europe ont émis une alerte sur la survenue potentielle d'accidents thromboemboliques veineux graves chez des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde avec des facteurs de risque cardiovasculaires et prenant au long cours du tofacitinib à la dose de 10 mg matin et soir. Le profil précis des patients, la description des cas et les situations à haut risque restent à préciser plus clairement.

Concernant la MC, les résultats sont moins encourageants. Deux études de phase II randomisées contre placebo, menées chez 139 et 280 patients respectivement, n'ont pas permis de mettre en évidence une

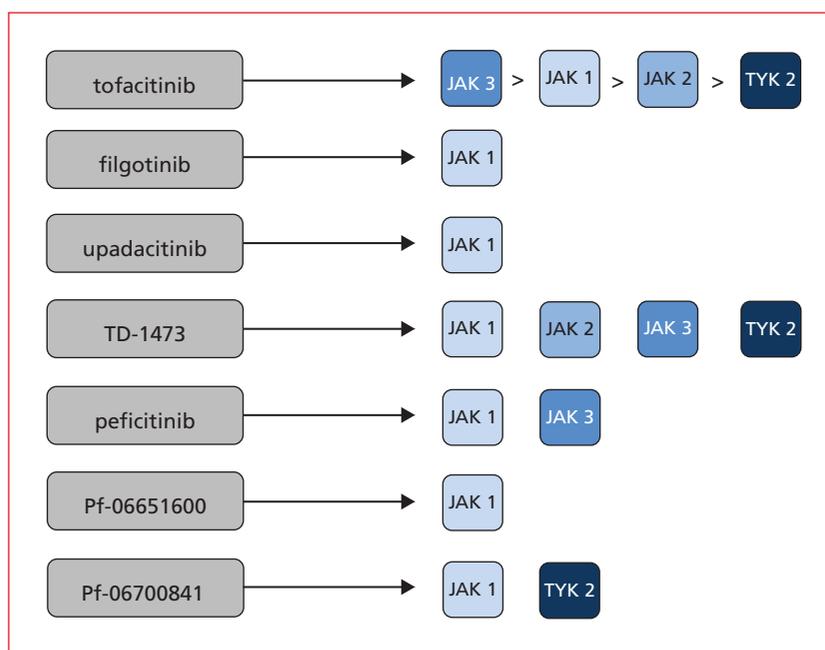


Figure 4 • Principaux inhibiteurs de JAK (Janus Kinases) et leurs cibles.

**TAKE HOME MESSAGES**

- La voie JAK-STAT (*Janus kinases-Signal Transducer and Activator of Transcription*) est essentielle à la signalisation intracellulaire provenant d'une cinquantaine de ligands différents.
- Chez l'homme, l'activation et le niveau d'expression de STAT3 sont corrélés à l'activité de la maladie chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- STAT3 est essentiel au maintien de l'homéostasie intestinale et de la barrière épithéliale, et a un rôle protecteur contre l'inflammation dans la muqueuse.
- L'inhibition d'une seule protéine JAK ou STAT peut être suppléée par l'activation d'autres JAK/STAT compensatrices et cette redondance compromet la spécificité des inhibiteurs de JAK.
- La complexité du fonctionnement de STAT3 qui peut avoir des rôles opposés selon le type de cellules (épithéliales ou lymphocytaires) dans laquelle elle s'exprime.
- Les travaux sur les inhibiteurs de JAK se sont initialement focalisés sur l'inhibition de JAK3 car JAK3 s'exprime spécifiquement dans les cellules immunitaires et son inhibition est donc théoriquement moins à risque d'effets indésirables graves que l'inhibition des autres types de JAK.
- Le tofacitinib est une petite molécule orale dont l'effet inhibiteur cible principalement JAK1 et JAK3.
- Le tofacitinib vient d'obtenir une nouvelle autorisation de mise sur le marché européenne dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes non répondeurs ou intolérants au traitement conventionnel ou à un agent biologique.
- D'autres inhibiteurs de JAK sont actuellement en cours d'étude

meilleure réponse au tofacitinib comparativement au placebo [41, 42].

**/// Le tofacitinib a une autorisation de mise sur le marché européenne dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère ///**

### Autres inhibiteurs de JAK

Le filgotinib est un inhibiteur sélectif de JAK1. Il a été évalué en traitement d'induction dans la maladie de Crohn et semble permettre une amélioration significative du taux de rémission clinique à la 10<sup>e</sup> semaine de

traitement contre placebo (étude de phase II FITZROY) [43]. En revanche, les données en phase d'entretien ne montrent pas de différence significative concernant le taux de rémission clinique à la 20<sup>e</sup> semaine de traitement entre les patients traités par filgotinib ou par placebo. Les données d'une étude de phase III dans la MC ainsi qu'une étude de phase IIb/III dans la RCH sont en attente.

L'upadacitinib est un inhibiteur de JAK1 sélectif dont l'efficacité a été testée lors d'une étude de phase II (CELEST) chez des patients souffrants de MC et résistant ou intolérant à au moins un traitement par biothérapie. Les premiers résultats après 16 semaines de traitement semblent indiquer notamment une proportion significativement plus importante de patients en rémission clinique dans le groupe upadacitinib (6 mg) vs. le groupe placebo. Les résultats complets de l'étude n'ont pas encore été publiés mais une étude de phase III est en cours dans la MC ainsi qu'une étude de phase II/III dans la RCH.

D'autres inhibiteurs de JAK sont actuellement en cours d'étude, notamment le TD-1473 (inhibiteur pan-JAK), le peficitinib (inhibiteur de JAK1 et JAK3), le Pf-06651600 (inhibiteur de JAK1) et le Pf-06700841 (inhibiteur de JAK1 et TYK2) (figure 4).

### Conclusion

La plupart des thérapeutiques existantes jusqu'ici dans les MICI ciblent spécifiquement une voie de signalisation dysfonctionnelle : la voie du TNF-alpha par exemple. Une nouvelle génération de molécules se développe ces dernières années, dont la cible se situe au carrefour de nombreuses voies de signalisation. Le ciblage de ces molécules clés permettrait une inhibition plus vaste de la réponse immunitaire dysfonctionnelle. Les inhibiteurs de JAK poursuivent ce paradigme, en ciblant une voie de signalisation ubiquitaire, mise en jeu dans de nombreuses cascades inflammatoires et d'activation immunitaire, et offriront probablement rapidement une nouvelle ligne de traitement dans les MICI. Ces molécules pourraient permettre de répondre à un certain nombre de besoins non satisfaits dans la prise en charge des MICI même si leur place dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

#### Liens d'intérêts :

CG : a participé à des essais cliniques en qualité de co-investigateur (Pfizer), interventions ponctuelles : Pfizer. SN : a participé à des essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Pfizer), en qualité de co-investigateur (Pfizer, AbbVie, Gilead), interventions ponctuelles : Pfizer, AbbVie, Gilead. GB : a participé à des essais cliniques en qualité de co-investigateur (Pfizer, AbbVie, Gilead), Interventions ponctuelles : Pfizer, AbbVie, Gilead. CM, AR, RDL, MF et BF déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2066-78.
- 2 • Weber B, Saurer L, Mueller C. Intestinal macrophages: Differentiation and involvement in intestinal immunopathologies. *Semin Immunopathol* 2009 ; 31 : 171-84.
- 3 • Steel AW, Mela CM, Lindsay JO, *et al.* Increased proportion of CD16(+) NK cells in the colonic lamina propria of inflammatory bowel disease patients, but not after azathioprine treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 33 : 115-26.
- 4 • Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ, *et al.* Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 50-65.
- 5 • Jatiani SS, Baker SJ, Silverman LR, *et al.* JAK/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: Approaches for targeted therapies. *Genes Cancer* 2010 ; 10 : 979-93.
- 6 • Matsuda T, Feng J, Witthuhn BA, *et al.* Determination of the transphosphorylation sites of Jak2 kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 325 : 586-94.
- 7 • Banerjee S, Biehl A, Gadina M, *et al.* **JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects.** *Drugs* 2017 ; 77 : 521-546.
- 8 • Igaz P, Toth S, Falus A. Biological and clinical significance of the JAK-STAT pathway; Lessons from knockout mice. *Inflamm Res* 2001 ; 50 : 435-41.
- 9 • Ivashkiv LB, Hu X. Signaling by STATs. *Arthritis Res Ther* 2004 ; 6 : 159-68.
- 10 • Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* 2012 ; 30 : 88-106.
- 11 • Rodig SJ, Meraz MA, White JM, *et al.* Disruption of the Jak1 genes demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998 ; 93 : 373-83.
- 12 • Russell SM, Tayebi N, Nakajima H, *et al.* Mutation of Jak3 in a patient with SCID: Essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science* 1995 ; 270 : 797-800.
- 13 • Franke A, McGovern DP, Barrett JC, *et al.* Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 1118-25.
- 14 • Anderson CA, Boucher G, Lees CW, *et al.* Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet* 2011 ; 43 : 246-52.
- 15 • Jostins L, Ripke S, Weersma RK, *et al.* Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012 ; 491 : 119-24.
- 16 • Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995 ; 155 : 1151-64.
- 17 • Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, *et al.* Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996 ; 157 : 1261-70.
- 18 • Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, *et al.* Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 1490-7.
- 19 • Korn T, Bettelli E, Oukka M, *et al.* IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009 ; 27 : 485-517.
- 20 • Brand S. **Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: New immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease.** *Gut* 2009 ; 58 : 1152-67.
- 21 • Beltran CJ, Nunez LE, Diaz-Jimenez D, *et al.* Characterization of the novel ST2/IL-33 system in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010 ; 16 : 1097-107.
- 22 • Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, *et al.* Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 94-105.
- 23 • Desreumaux P, Brandt E, Gambiez L, *et al.* Distinct cytokine patterns in early and chronic ileal lesions of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 118-26.
- 24 • Fujino S, Andoh A, Bamba S, *et al.* Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003 ; 52 : 65-70.
- 25 • Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, *et al.* Secukinumab in Crohn's Disease Study Group. Secukinumab, a human anti-IL17a monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease : unexpected results of a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Gut* 2012 ; 61 : 1693-700.
- 26 • Colombel JF, Sendid B, Jouhant T, *et al.* Secukinumab failure in Crohn's disease: The yeast connection. *Gut* 2013 ; 62(5) : 800-1.
- 27 • Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, *et al.* Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD) : upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 437-45.
- 28 • Sugimoto K. Role of STAT3 in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 5110-4.
- 29 • Li Y, de HC, Peppelenbosch MP, *et al.* **New insights into the role of STAT3 in IBD.** *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 1177-83.
- 30 • Musso A, Dentelli P, Carlino A, *et al.* Signal transducers and activators of transcription 3 signaling pathway : an essential mediator of inflammatory bowel disease and other forms of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 91-8.
- 31 • Lovato P, Brender C, Agnholt J, *et al.* Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 16777-81.
- 32 • Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, *et al.* CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 471-81.
- 33 • Takeda K, Kaisho T, Yoshida N, *et al.* Stat3 activation is responsible for IL-6-dependent T cell proliferation through preventing apoptosis: Generation and characterization of T cell-specific Stat3-deficient mice. *J Immunol* 1998 ; 161 : 4652-60.
- 34 • Atreya R, Mudter J, Finotto S, *et al.* Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation : evidence in Crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med* 2000 ; 6 : 583-8.
- 35 • Bollrath J, Pheesse TJ, von Burstin VA, *et al.* gp130-mediated Stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis. *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 91-102.
- 36 • Alonzi T, Newton IP, Bryce PJ, *et al.* Induced somatic inactivation of STAT3 in mice triggers the development of a fulminant form of enterocolitis. *Cytokine* 2004 ; 26 : 45-56.
- 37 • Goldsmith JR, Uronis JM, Jobin C. Mu opioid signaling protects against acute murine intestinal injury in a manner involving Stat3 signaling. *Am J Pathol* 2011 ; 179 : 673-83.
- 38 • Tao F, Qian C, Guo W, *et al.* Inhibition of Th1/Th17 responses via suppression of STAT1 and STAT3 activation contributes to the amelioration of murine experimental colitis by a natural flavonoid glucoside icaritin. *Biochem Pharmacol* 2013 ; 85 : 798-807.
- 39 • Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. **Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease.** *Gut* 2017 ; 66 : 199-209.
- 40 • Sandborn WJ, Su C, Sands BE, *et al.* **Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.** *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 1723-1736.
- 41 • Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, *et al.* A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1485-93.
- 42 • Panes J, Sandborn WJ, Schreiber S, *et al.* Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease : Results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. *Gut* 2017 ; 66 : 1049-59.
- 43 • Sandborn WJ, Feagan BG, Panes J, *et al.* Safety and efficacy of ABT-494 (Upadacitinib), an oral Jak1 inhibitor, as induction therapy in patients with Crohn's disease: Results from Celest. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : S1308-9.