

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2019

THESES 2019/TOU3/2046

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

BACH JULES

**Retour des petites molécules dans le traitement des maladies inflammatoires
chroniques : exemple des inhibiteurs de Janus-Kinases**

Le 12 Juillet 2019

Directeur de thèse : Pr GAIRIN JEAN-EDOUARD

JURY

Président : Pr GAIRIN, JEAN-EDOUARD
1er assesseur : Mr CHEMIN, CHARLES-OLIVIER
2ème assesseur : Dr VALETTE, OLIVIER

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019**

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. GESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

Remerciements

En premier lieu, je tiens à adresser mes remerciements aux membres de mon jury :

Professeur Gairin, pour m'avoir enseigné à quel point la pharmacologie pouvait être une discipline fascinante, pour sa bienveillance ainsi que pour son accompagnement dans la rédaction de ce travail.

Charles-Olivier Chemin, pour m'avoir accompagné lors de mes premiers pas dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons eu l'occasion de partager beaucoup de choses : le meilleur souvent, le pire parfois. Je suis ravi de t'avoir eu à mes côtés.

Monsieur Valette, pour m'avoir accueilli en stage au sein de son officine lors de mes études et pour m'avoir par la suite permis de continuer à découvrir ce beau métier qu'est la pharmacie d'officine. Pour votre pédagogie et vos conseils d'orientation, merci.

A tous les trois, je ne saurais assez vous remercier de l'honneur que vous me faites de participer à cette étape qui marquera la fin de mon cursus universitaire.

Je tiens également à remercier mes rencontres professionnelles, si importantes étant donné la proportion de notre temps que l'on passe au travail :

Merci à ma première équipe, la bien nommée *dream team* Infla : Guilhem, Anne, Sabrina, Olivier, Stéphane et Charles-Olivier (encore lui). Je suis fier d'avoir appris à « *working together for a healthier world* » à vos côtés. Je ne sais pas si cette collaboration aura permis au monde d'être en meilleure santé mais il est sûr que l'industrie des spiritueux ne se sera jamais aussi bien portée.

Merci à Jérôme de m'avoir fait confiance pour mon premier poste mais surtout pour ses mantras et expressions si personnelles : on n'oubliera jamais que « se justifier c'est s'accuser », que « la préparation c'est le succès » ou encore la trop fameuse auberge...

Merci à ceux qui rendent ou ont rendu mon quotidien professionnel si agréable : Hedi Directeur-à-29-ans, Marine la maman de Morceau, Anne la RH la plus sensible du monde, Myriam Yam mon *work couple*, Olivier, Clémentine, Farah, Estellou et

Caroliyyiyine, la formidable brochette médicale : Salim, Meriem, Amira, et tant d'autres que j'oublie.

Merci également à mes amis de fac et d'ailleurs, que je ne m'épuiserai pas à citer ; dans la mesure où ils ne liront jamais ce travail, ils ne m'en voudront pas.

Je dois enfin par-dessus tout adresser mes remerciements à ma famille, pour leur soutien tout au long de ces années universitaires :

A mes grands-parents qui ont, me semble-il, vécu mes études avec plus d'intensité que moi-même : merci. A Mamie Denise C. « un-peu-sorcière » pour m'avoir envoyé ses bonnes ondes lors de chaque épreuve, à Mamie Denise B. pour son calme si appréciable en période de stress. A Papy Raymond pour toutes ces passions que nous avons pu partager, à Papy Yvan pour m'avoir si souvent répété la valeur du travail.

A mes frères Léopold et Yanis, auxquels j'ajouterai mon cousin Raphael : vous n'avez pas servi à grand-chose d'un point de vue universitaire mais au moins on ne s'ennuyait jamais à la maison.

A mon père, pour m'avoir transmis la culture scientifique qui m'a conduit jusqu'ici et pour sa patience lors de mes débuts laborieux dans l'enseignement supérieur : tu mérites une auréole Papa.

Enfin, à ma mère, pour son soutien dont seule une mère est capable. Mais aussi pour cette plaisanterie, si anodine en apparence, qui fut à l'origine de mon choix d'étudier la Pharmacie : merci Maman, tu n'auras finalement pas autant d'échantillons de crèmes que prévu mais j'ai quand-même trouvé ma voie.

Sommaire

- I) **Les cytokines** p.7
 - A) Définition
 - B) Classification
 - C) Effets biologiques
 - D) Production
 - E) Mode d'action
 - F) Les récepteurs
 - G) Moyens de blocage de l'action des cytokines

- II) **La voie JAK-STAT** p.20
 - A) Découverte
 - B) Mécanisme
 - C) Structure des JAK et des STAT
 - D) Effets de l'activation des STAT
 - E) Rétrocontrôle négatif
 - F) Complexités
 - G) Relations entre les différents JAK et STAT et les récepteurs aux cytokines de type I et II.

- III) **Les inhibiteurs de JAK** p.32
 - A) Structure
 - B) Mode d'action
 - C) Sélectivité des inhibiteurs de JAK
 - D) Efficacité des inhibiteurs de JAK
 - 1) Rhumatologie
 - 2) Gastro-entérologie
 - 3) Dermatologie
 - 4) Conclusion sur l'efficacité
 - E) Tolérance des inhibiteurs de JAK

- IV) **Applications** p.53
 - A) Molécules approuvées
 - B) Molécules en développement
 - C) Utilisation dans d'autres aires thérapeutiques
 - D) Avenir

Abréviations

CIS : Cytokines Induced SRC homology 2 Protein

DA : Dermatite Atopique

DMARD : Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug

- csDMARD : Conventionnal Synthetic DMARD
- bDMARD : Biologic DMARD
- tsDMARD : Targeted Synthetic DMARD

DRESS syndrom : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrom

IFN : Interféron

IL : Interleukine

JAK : Janus Kinase

LDL : Low Density Lipoprotein

LPS : Lipo Poly Saccharides.

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

PTK : Protéines Tyrosines Kinases

PTP : Protéines Tyrosine Phosphates

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCPG : Récepteurs Couplés aux Protéines G

SH2 : Src Homology 2

SOCS : Suppressor Of Cytokines Signaling

STAT : Signal Transducing and Activating of Transcription protein.

TCS : Topical Cortico Steroids

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques sont un ensemble hétérogène de pathologies ayant pour point commun de présenter une composante inflammatoire auto-immune. On y retrouve par exemple la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la maladie de Crohn, le lupus érythémateux, les spondyloarthrites, la rectocolite hémorragique ou encore la dermatite atopique.

Si leur traitement a peu évolué au cours du XX^{ème} siècle, basé principalement sur des corticoïdes, des anti-inflammatoires ou des immunosuppresseurs chimiques comme le méthotrexate, les années 2000 ont vu arriver une véritable révolution dans la prise en charge de ces pathologies avec l'avènement des médicaments biologiques. Ces traitements ont permis pour la première fois de cibler des messagers biologiques précis, et de contrôler avec une efficacité jamais atteinte jusque-là ces pathologies réputées difficiles à traiter.

Ces traitements biologiques ont pu être développés grâce aux progrès du génie génétique et à une compréhension approfondie de la physiopathologie de ces maladies inflammatoires, et notamment l'identification du rôle clé des cytokines dans la biologie de l'inflammation chronique retrouvée dans ces pathologies.

Mais malgré l'efficacité indiscutée de ces traitements, la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques n'est pas optimale. En effet certains patients ne répondent pas aux médicaments biologiques disponibles, d'autres y échappent après une certaine durée de traitement et finissent par épuiser toutes les alternatives disponibles. Par ailleurs la nature protéique de ces médicaments biologiques oblige à une administration par injection intraveineuse ou sous-cutanée ainsi qu'à une conservation au froid, qui sont souvent perçues comme des contraintes par les patients.

Depuis maintenant presque 20 ans, nous avons vu ces médicaments biologiques se multiplier, ciblant de nouvelles molécules ou ayant des modes d'actions différents sur des molécules déjà ciblées par d'autres traitements.

Si ces 3 dernières décennies la recherche s'est très majoritairement concentrée sur ces protéines thérapeutiques, certains traitements très récents font exception à la règle. En effet, ces dernières années ont vu arriver sur le marché quelques traitements non biologiques, dont l'efficacité a poussé les firmes pharmaceutiques à se réintéresser au développement de traitements chimiques pour ces pathologies.

Nous allons nous intéresser ici à l'une de ces classes thérapeutiques : la classe des inhibiteurs de Janus Kinases.

I) Les cytokines

A) Définition

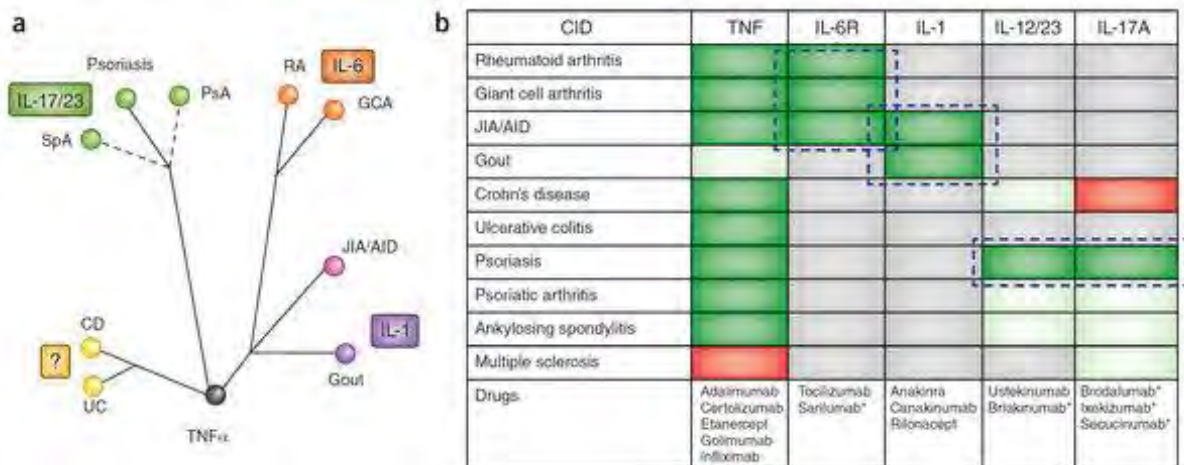
Les cytokines sont de petites protéines qui permettent une communication entre différentes cellules, et qui jouent un rôle central dans l'initiation, le maintien et la régulation des réponses immunitaires.

Cytokine est un nom générique, qui désigne un grand nombre de molécules hétérogènes. On peut toutefois regrouper les cytokines en plusieurs superfamilles : les lymphokines produites par les lymphocytes, les monokines produites par les monocytes, les chimiokines qui ont une activité chimiotactique, les interleukines qui sont produites par les leucocytes et ont une action sur d'autres leucocytes, etc...

B) Classification

Il existe à ce jour plus d'une centaine de cytokines identifiées, qui peuvent être classées de différentes manières :

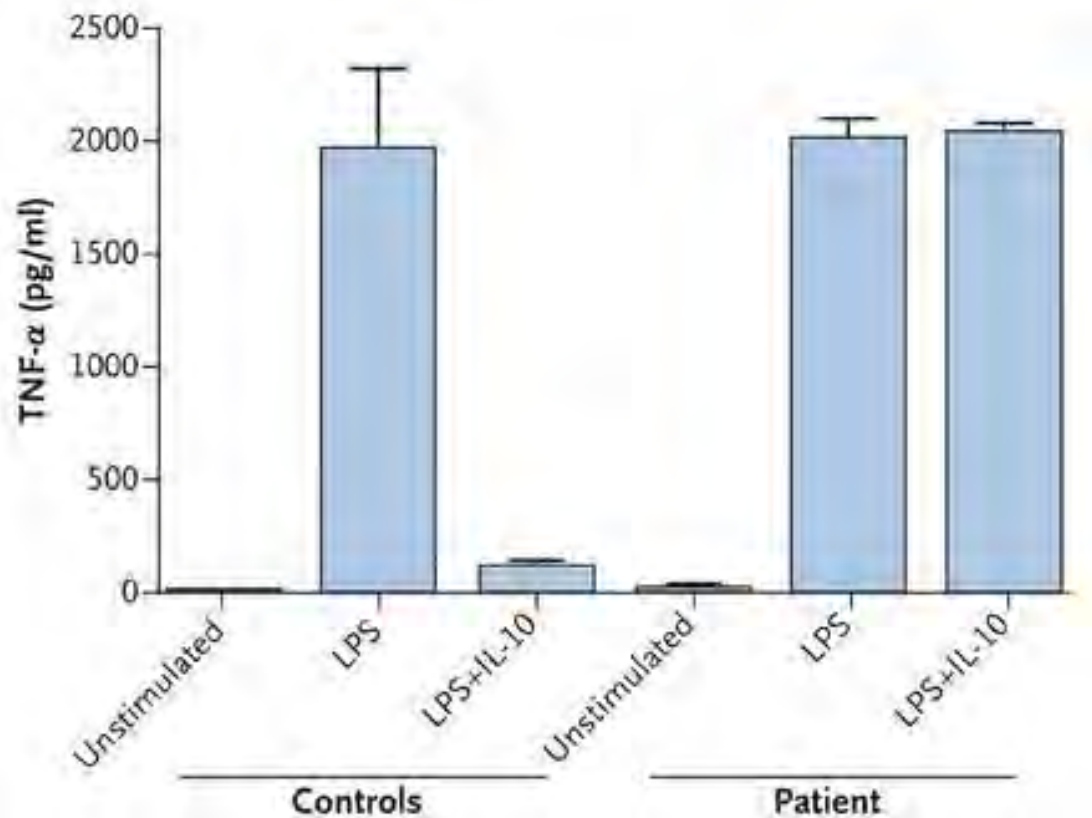
- 1) Classification selon des analogies de structure : cette classification permet de dégager des grandes familles, comme la famille des TNF, la famille des IL-17, des interférons etc... Ainsi au sein d'une même famille ces cytokines ayant des structures très proches, il est donc probable qu'elles se comporteront de manière similaire sur le plan biologique. Par exemple si l'on connaît la biologie des IL-17, on peut alors présumer que l'IL-17F se comportera de manière relativement similaire aux autres cytokines de cette famille.
- 2) Classification selon le lien avec différentes pathologies¹ : des liens plus ou moins solides ont été mis en évidence entre certaines cytokines et des pathologies spécifiques. Le TNF est par exemple lié à la majorité des pathologies inflammatoires, alors que l'IL-6 est plus spécifiquement liée à la polyarthrite rhumatoïde et n'est pas impliquée dans la spondyloarthrite ou la maladie de Crohn. Autre exemple, l'IL-17 est quant à elle plutôt impliquée dans le psoriasis et la spondyloarthrite mais ne joue pas de rôle dans la polyarthrite rhumatoïde.



A gauche (a) : Arbre taxonomique de l'implication de cytokines particulières dans certaines pathologies inflammatoires. A droite (b) : Tableau résumant l'efficacité de l'inhibition de certaines cytokines dans le traitement de diverses maladies inflammatoire (en vert amélioration, en gris neutre, en rouge aggravation)¹.

- 3) Classification selon l'effet pro ou anti inflammatoire : on associe souvent cytokines avec effet pro-inflammatoire et si c'est en effet le cas pour la majorité d'entre elles, certaines autres ont un rôle anti-inflammatoire. C'est par exemple le cas de l'IL-10. Ce rôle anti-inflammatoire est notamment démontré par les travaux d'une équipe allemande qui s'intéressent au cas de deux familles au sein desquelles les enfants en bas âge développaient des MICI. En analysant leurs génomes, ils se sont aperçus que ces enfants étaient porteur de mutations homozygotes sur le gène codant pour le récepteur de l'IL-10, mutations qui conduisaient à la production de récepteurs de l'IL-10 non fonctionnels, et donc à l'inhibition de cette voie de signalisation.²

Les conséquences de cette inactivation de l'effet de l'IL-10 sont illustrées par le graphe ci-dessous :



Mesure du taux de production de TNF-alpha par des cellules immunitaires stimulées par des LPS en présence ou pas d'IL-10, chez des patients contrôles ou porteurs d'une mutation inactivatrice de la voie de l'IL10.

Dans cette expérience les chercheurs ont stimulé des cellules immunitaires sanguines d'un groupe contrôle avec des LPS, conduisant à la production par ces cellules de TNF-alpha qui a un effet pro-inflammatoire. Si de l'IL-10 était introduite dans le milieu en même temps que les LPS, on constate que la production de TNF-alpha est inhibée. L'IL-10 inhibe donc la réponse pro-inflammatoire induite par les LPS.

Chez les patients atteints de la mutation inactivatrice de la voie de l'IL-10, on constate que même en présence d'IL-10 les cellules immunitaires stimulées par les LPS produisent du TNF-alpha, induisant une réponse inflammatoire. L'activation de la réponse inflammatoire est donc normale, mais l'inhibition est déficiente.²

L'IL-10 n'est pas la seule cytokine à avoir un effet anti-inflammatoire, c'est aussi le cas de l'IL-4 et de l'IL-13, entre autres.

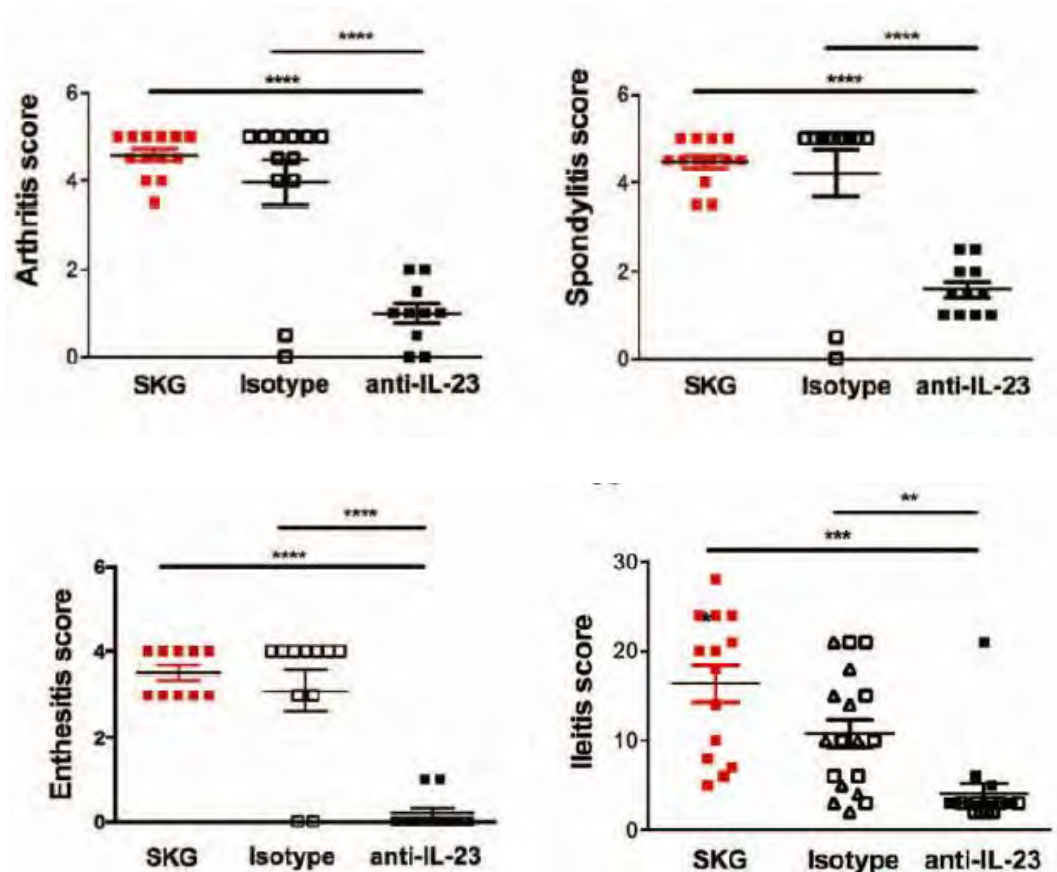
Ces 3 types de classifications permettent d'avoir une vision simple du rôle des cytokines, mais il est nécessaire de les considérer de manière croisée pour une compréhension plus profonde des rôles biologiques de ces cytokines.

C) Effets biologiques

La réalité physiologique de l'action pro ou anti-inflammatoire des cytokines est complexe et ne peut pas toujours être déduite de la classification développée précédemment. En effet, l'effet produit par une cytokine donnée dépend du tissu dans lequel elle se trouve, et même au sein d'un tissu donné l'action est dépendante de l'environnement dans lequel la cytokine se trouve.

La différence d'effets d'une même cytokine selon le tissu auquel on s'intéresse est illustrée par une expérience publiée en 2014³. Dans ce travail les chercheurs ont utilisé un modèle murin qui après injection de β -1,3-Glucane développe une polyarthrite, une spondyloarthrite, un enthésite, et une iléite proche de la maladie de Crohn (modèle murin *Curdlan induced arthritis in SKG Mice*).

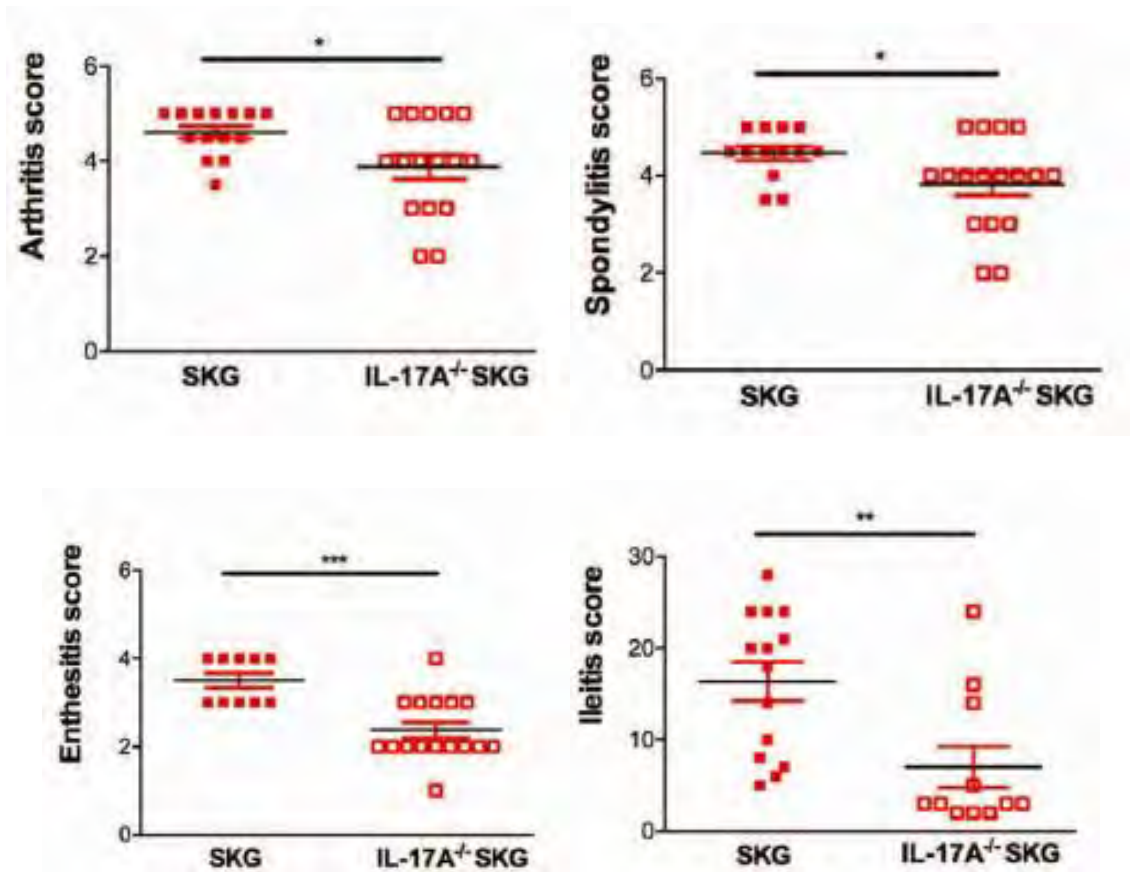
Ce modèle est dépendant de l'IL-23 ; en effet lorsque l'on inhibe l'action de l'IL-23 chez ces souris on diminue la polyarthrite, la spondyloarthrite, l'iléite et l'enthésite.



Effet de l'inhibition de l'IL-23 sur les scores histologiques de polyarthrite, de spondylarthrite, d'enthésite et d'iléite. ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$ ³

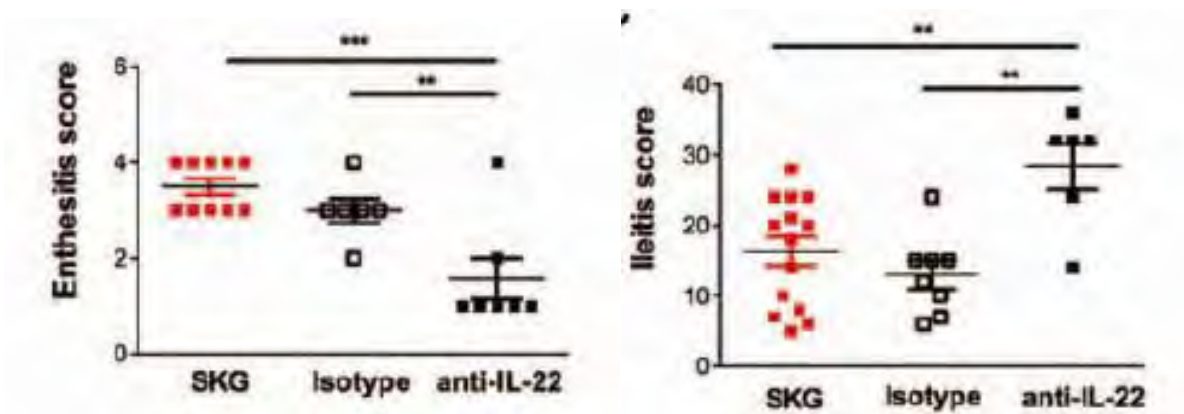
L'IL-23 est une cytokine responsable de l'activation d'autres cytokines comme l'IL-17 et l'IL-22. Les auteurs se sont alors intéressés aux rôles respectifs de ces cytokines induites par l'IL-23.

L'inhibition de l'IL-17 (par l'utilisation d'un modèle murin SKG IL-17^{-/-}) permet de diminuer la sévérité de la polyarthrite, de la spondyloarthrite, de l'iléite et de l'enthésite, comme celle lors de l'inhibition de l'IL-23 mais dans une moindre mesure.



Effet de l'absence d'IL-17A sur les scores histologiques de polyarthrite, de spondylarthrite, d'enthésite et d'iléite. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001^3$

En revanche, l'inhibition de l'IL-22 diminue bien la sévérité de l'enthésite mais n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la sévérité de la polyarthrite et de la spondyloarthrite. Quant à l'iléite, elle devient plus sévère.



Effet de l'inhibition de l'IL-22 sur les scores histologiques d'enthésite et d'iléite. ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001^3$

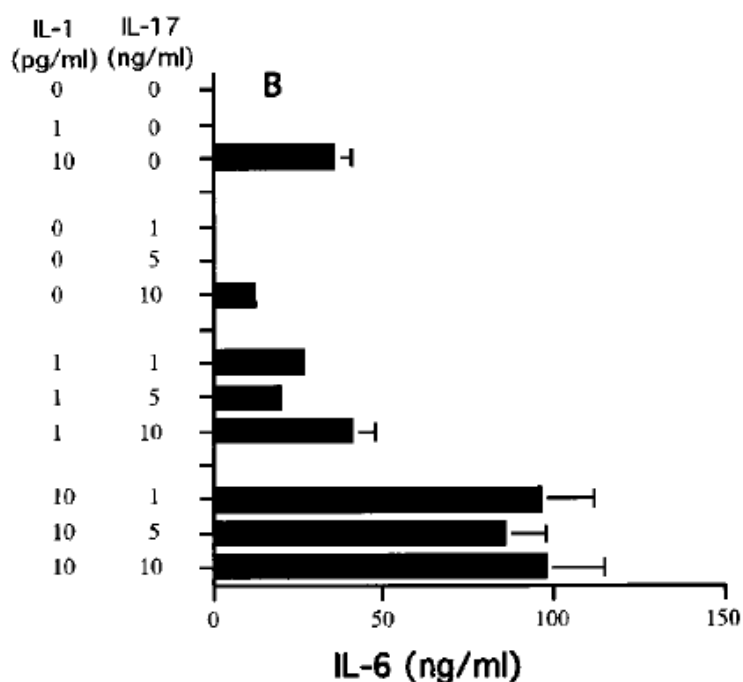
Les résultats obtenus avec l'inhibition de l'IL-22 démontrent donc que dans un même modèle animal, avec une même physiopathologie, les effets d'une cytokine peuvent être différents selon les tissus où elle se trouve.

Mais même au sein d'un même tissu, dans une même pathologie, l'effet d'une cytokine va aussi dépendre de l'environnement dans lequel elle se trouve.

Dans un travail d'une équipe française⁴, les chercheurs ont étudié *in vitro* l'effet inflammatoire de diverses cytokines sur des fibroblastes de la membrane synoviale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cet effet inflammatoire était quantifié via la production d'IL-6 en réponse à l'introduction de diverses cytokines dans le milieu de culture.

Les chercheurs ont observé que l'introduction d'IL-17 à la concentration de 1ng/ml dans le milieu de culture n'entraînait pas de production d'IL-6 par les fibroblastes. Même observation lors de l'introduction d'IL-1 à 1pg/ml.

En revanche, lorsque l'on introduit simultanément ces 2 cytokines à ces mêmes concentrations dans le milieu, on observe une production d'IL-6 par les fibroblastes.



Production d'IL-6 in vitro par des fibroblastes en réponse à l'introduction d'IL-1 et d'IL-17 dans le milieu de culture.⁴

Cet effet synergique a ainsi été observé avec d'autres cytokines au cours de cette expérience, notamment l'IL-4, l'IL-13 ou encore l'IL-10.

Cela démontre donc qu'au sein d'un même tissu, dans une même pathologie, l'effet d'une cytokine est dépendant du contexte inflammatoire et ainsi de l'environnement dans lequel elle se trouve.

D) Production

Les cytokines peuvent être produites par de nombreux types de cellules, mais les principaux producteurs sont les lymphocytes T auxiliaires et les macrophages.

Il est commun que plusieurs types de cellules produisent les mêmes cytokines, et qu'une même cytokine agisse sur différents types de cellules (action pléiotropique). De plus les cytokines sont redondantes dans leur activité, c'est-à-dire qu'une même réaction cellulaire peut-être déclenchée par différentes cytokines.⁵

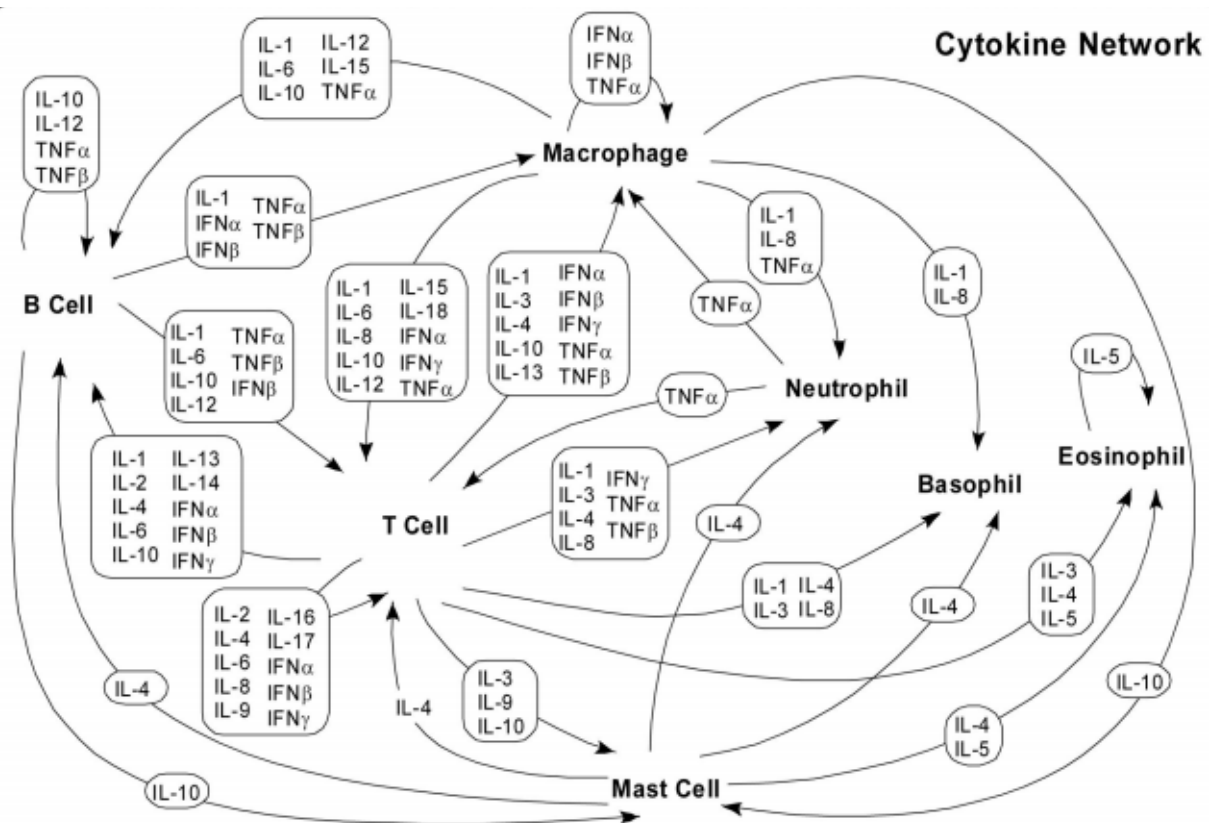


Illustration du réseau de production de diverses cytokines et de leurs cibles.⁵

Les cytokines sont souvent produites en cascade, une cytokine stimulant la production d'autres cytokines par les cellules sur lesquelles elle agit.

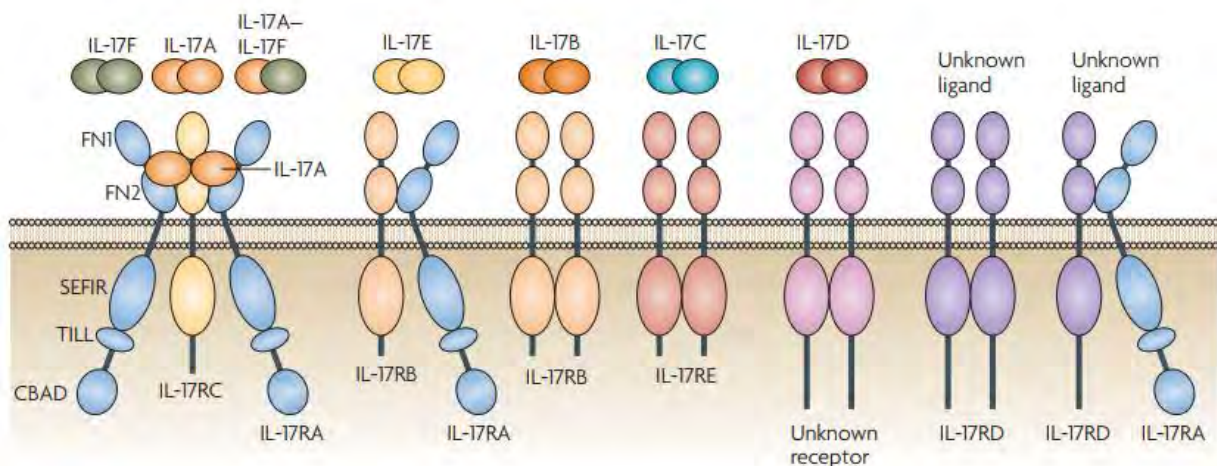
Les cytokines peuvent avoir une action autocrine (sur la cellule qui les produit), paracrine (sur une cellule proche de celle qui les produit) ou endocrine (à distance de la cellule productrice).

Leur action se fait notamment par fixation à divers récepteurs, qui entraîne leur activation et celle de diverses voies de signalisation intracellulaires.

E) Mode d'action

Pour agir sur leurs cellules cibles, les cytokines doivent se fixer à des récepteurs. Et si nous avons vu que la biologie des cytokines est complexe, la biologie de leurs récepteurs l'est aussi. Prenons le cas des cytokines de la famille l'IL-17 : cette famille est composée de plusieurs interleukines, les 6 principales sont : l'IL-17A, l'IL-17B, l'IL-17C, l'IL-17D, l'IL-17E et l'IL-17F. A ce jour ont été identifiés 5 différentes chaînes de récepteurs aux IL-17 : IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RDE et IL-17RE.⁶

Les liens entre les différentes IL-17 et les différentes chaînes de récepteurs aux IL-17 sont illustrés sur la figure suivante⁶ :



Ce cas des IL-17 est intéressant, car ces cytokines sont utilisées en clinique comme cibles thérapeutiques et plusieurs médicaments biologiques les ciblant sont

aujourd'hui autorisés (dans le traitement du psoriasis en particulier) : le Secukinumab et l'ixekizumab qui ciblent l'IL-17A et le Brodalumab qui cible l'IL-17RA.

Bien que ces 3 médicaments soient couramment rassemblés sur le dénominateur commun « les anti-IL17 », il apparaît de façon évidente que d'un point de vue biologique leurs effets ne seront pas les mêmes. Ainsi, si le Secukinumab et l'ixekizumab bloquent l'action de la seule IL-17A, le Brodalumab en bloquant l'IL-17RA va inhiber l'IL-17A, l'IL-17E, l'IL17F et potentiellement d'autres cytokines qui n'ont pas encore été identifiées comme liant cette chaîne de récepteurs à ce jour.

Ainsi, plusieurs cytokines peuvent lier le même type de récepteur et la réciproque est également valable : une cytokine peut lier différents récepteurs. L'exemple par excellence est le TNF, qui peut lier le TNF-receptor 1 et le TNF-receptor 2.

F) Les récepteurs

D'un point de vue plus général, on peut classer les récepteurs des cytokines selon leur structure en 7 familles⁷ :

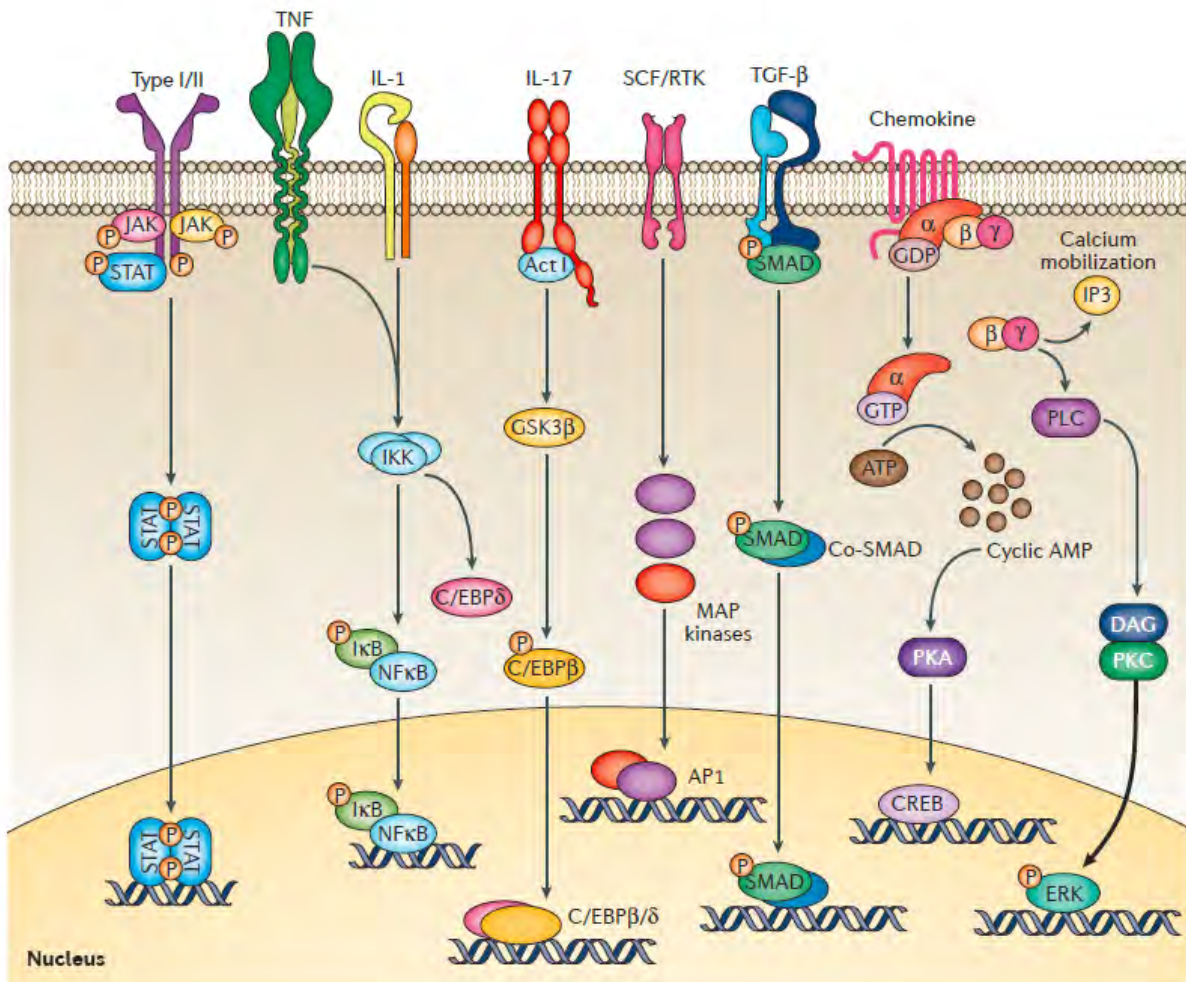
- Les récepteurs aux cytokines de type I ou II
- Les récepteurs des TNF
- Les récepteurs des IL-1
- Les récepteurs des IL-17
- Les récepteurs SCF/RTK (Stem Cell Factor Receptor Tyrosine Kinase)
- Les récepteurs des TGF- β
- Les récepteurs des chimiokines

La majorité de ces récepteurs ont des structures homo ou hétérodimériques, excepté les récepteurs aux chimiokines qui sont des RCPG.

Comme pour les cytokines, le fait de regrouper ces récepteurs par analogie de structure peut nous renseigner sur leur biologie, et la biologie de tous ces récepteurs est similaire : quand une cytokine se lie au récepteur, cela va entraîner l'activation de molécules intracellulaires qui vont permettre de transmettre un signal au noyau cellulaire, et ainsi avoir différents effets sur la cellule.

La différence réside dans les voies intracellulaires utilisées : les récepteurs des TGF- β vont tous utiliser des protéines SMAD pour transmettre le signal, alors que les

récepteurs des IL-17 utiliseront des protéines ACT I et que les récepteurs aux cytokines de type I ou II utiliseront la voie JAK-STAT.



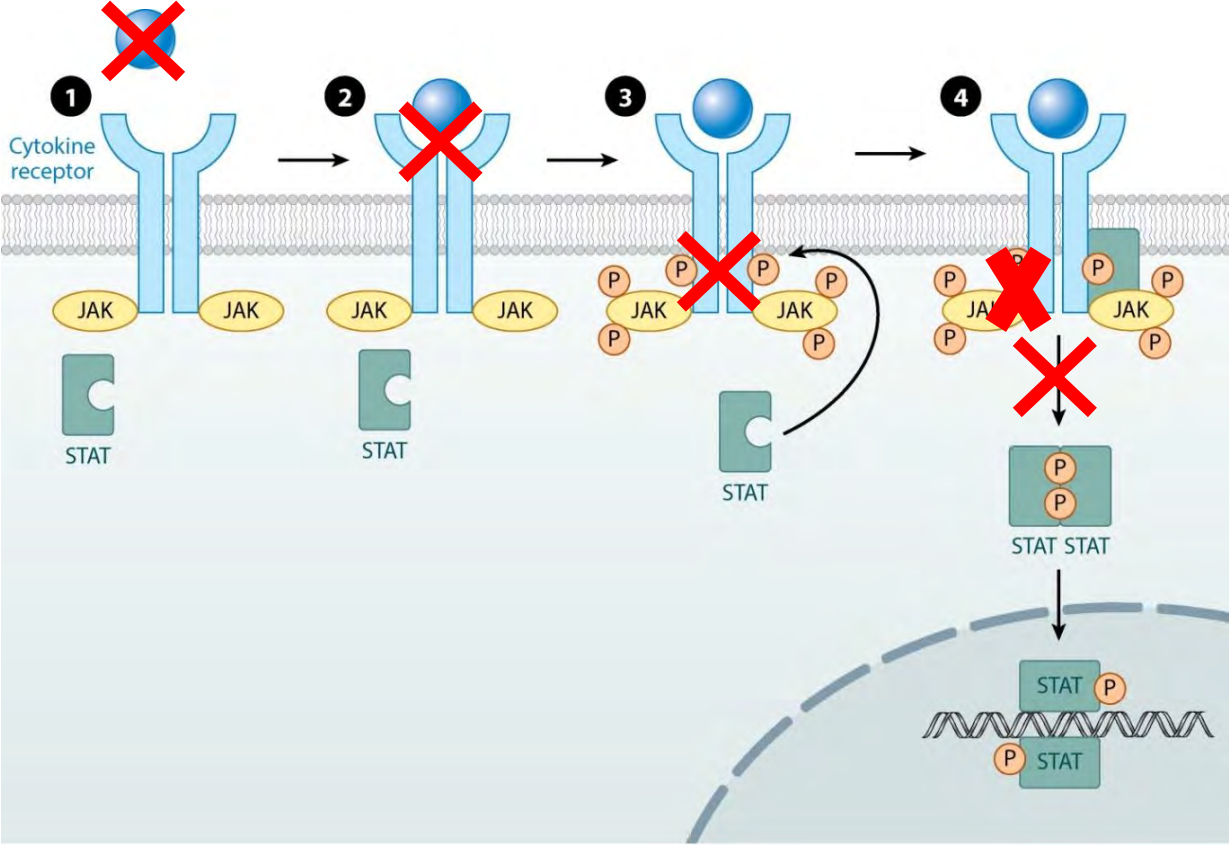
Les 7 familles de récepteurs des cytokines et les voies intracellulaires associées.⁷

G) Moyens de blocage de l'action de cytokines

Une fois que l'on connaît le mode d'action des cytokines, on peut en déduire les différents moyens d'inhiber leur action, qui sont au nombre de 4 :

- Inhiber la production d'une ou plusieurs cytokines. (ex : Apremilast)
- Inhiber la liaison des cytokines aux récepteurs (ex : Etanercept, Adalimumab)
- Inhiber l'activation du récepteur (ex : Tocilizumab, Brodalumab)
- Inhiber les voies de signalisation intracellulaires (ex : Inhibiteurs de JAK)

Ces 4 stratégies potentielles sont représentées par les croix rouges sur le schéma ci-dessous.



Cibles potentielles pour inhiber l'action d'une cytokine, représentées par les croix rouges⁸

II) La voie JAK-STAT

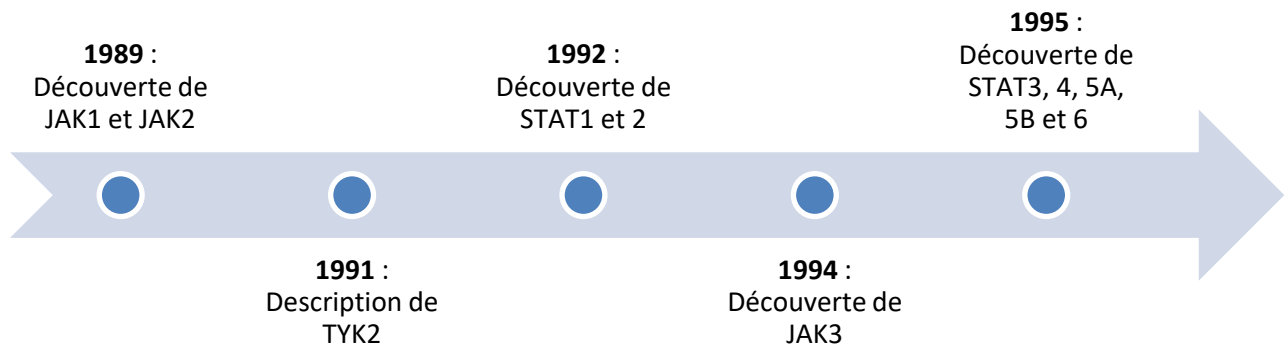
A) Découverte

Les Janus Kinases ont été décrites pour la première fois à la fin des années 80 par une équipe australienne. Lors de la découverte de ces kinases, les chercheurs ont remarqué une caractéristique inhabituelle : en plus de la présence d'un domaine kinase classique, ces protéines comportaient dans leur structure un autre domaine très similaire au domaine kinase, le domaine pseudo-kinase (Kinase like). C'est en raison de la présence de ces deux domaines très ressemblants sur la même protéine kinase que les chercheurs l'ont nommée Janus Kinase, en référence au dieu romain à deux visages.⁹

Pour la petite histoire, une version apocryphe raconte que le nom JAK a été choisi en premier lieu pour « Juste une Autre Kinase » (Just Another Kinase), par un chercheur lassé de séquencer des kinases à la chaîne, et que le nom Janus Kinase n'aurait été choisi que par la suite.

Quant aux STAT, les premières ont été décrites en 1992. Le nom de Signal Transducer and Activator of Transcription découle de la double fonction de ces protéines : transmission du signal et facteur de transcription. L'acronyme a lui été choisi en raison de la rapidité de cette voie de signalisation. En effet « stat » est un mot dérivé du latin *statim* qui est utilisé dans le jargon hospitalier anglo-saxon pour signifier l'urgence d'une situation, pour demander une action rapide.⁹

A ce jour, 4 types de JAK (JAK 1, JAK2, JAK3 et TYK2) et 7 types de STAT (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b et STAT6) ont été identifiés chez l'humain.



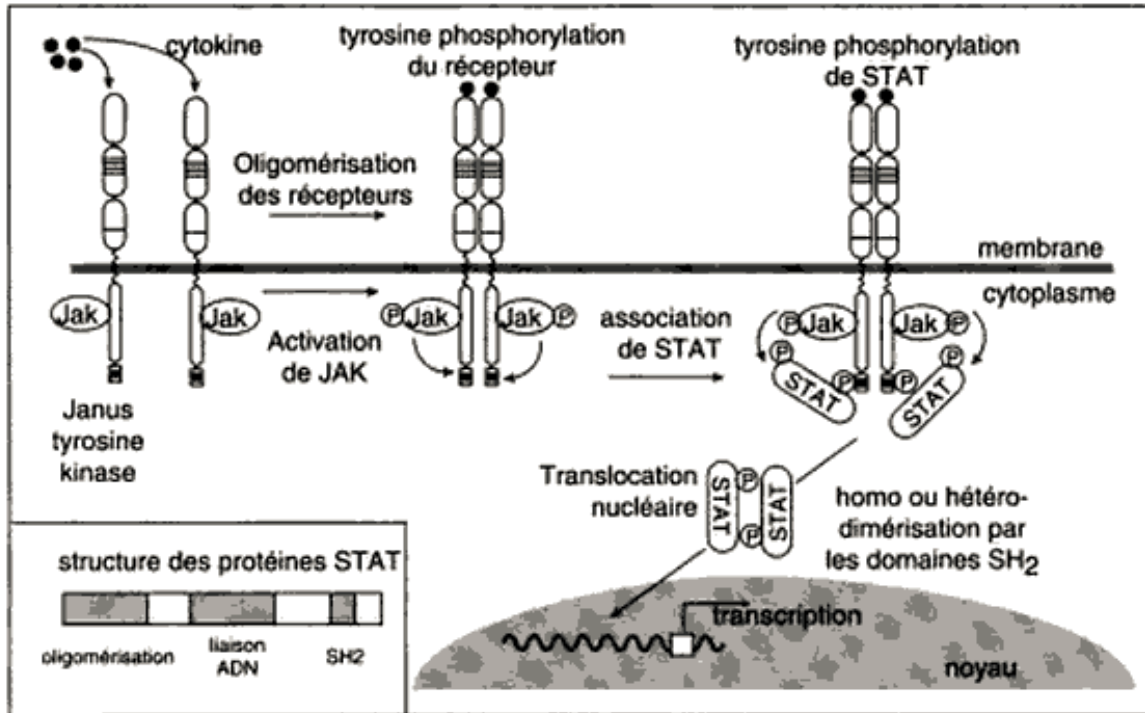
B) Mécanisme

Les JAK sont des protéines tyrosine kinases, ce qui signifie qu'elles ont la capacité de transférer des phosphates depuis des molécules d'ATP vers des résidus tyrosines présents sur leurs substrats. Les JAK ont de plus la possibilité de se phosphoryler elles-mêmes (autophosphorylation) ou de phosphoryler une autre JAK (transphosphorylation).

Les JAK sont associées aux régions cytoplasmiques des chaînes des récepteurs des cytokines de type I et II. Ces récepteurs peuvent être activés par une cinquantaine de cytokines différentes : des interleukines, des interférons, des facteurs de croissance...

La liaison des cytokines à ces récepteurs entraîne leur oligomérisation qui va permettre leur activation par phosphorylation des JAK associés, il peut s'agir d'une autophosphorylation ou d'une phosphorylation croisée. Les JAK phosphorylés sont activés et vont dans un premier temps phosphoryler les résidus tyrosines présents sur le récepteur, ce qui va permettre le recrutement de diverses protéines adaptatrices et de kinases comportant des motifs SH2, dont les facteurs de transcription STAT.

Les protéines STAT sont présentes sous forme monomérique inactive dans le cytoplasme, elles vont être recrutées par le récepteur phosphorylé et être elles-mêmes phosphorylés par les JAK activées, ce qui entraîne leur dimérisation. La forme dimérique active des STAT va alors transloquer à l'intérieur du noyau, se lier à des séquences ADN spécifiques et réguler l'expression de certains gènes.¹⁰



Modèle simplifié de signalisation par les récepteurs de cytokines associés

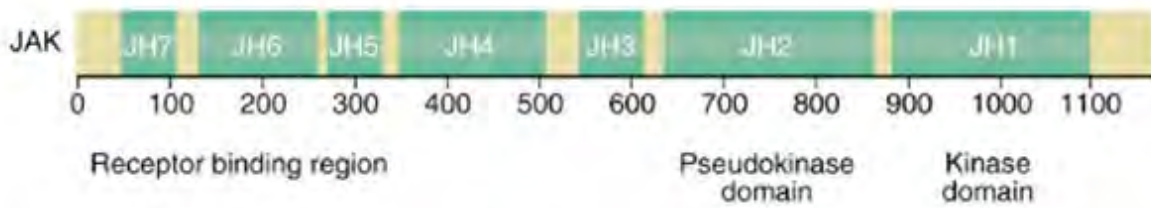
à la voie JAK-STAT

C) Structure des JAK et des STAT¹⁰

La voie JAK-STAT est une voie de signalisation hautement conservée au cours de l'évolution. Les JAK et les STAT ont ainsi été identifiés en premier lieu chez l'humain, mais ont par la suite été retrouvés chez des eucaryotes plus primitifs.

La multiplication des formes de JAK et des STAT au cours de l'évolution est liée au besoin croissant de communication cellulaire au fur et à mesure que les organismes vivants sont devenus plus complexes. Ainsi, les protéines JAK et STAT humaines proviennent très probablement d'un ancêtre unique pour chacune des deux, ce qui explique les grandes similarités structurelles au sein de ces deux familles de protéines.

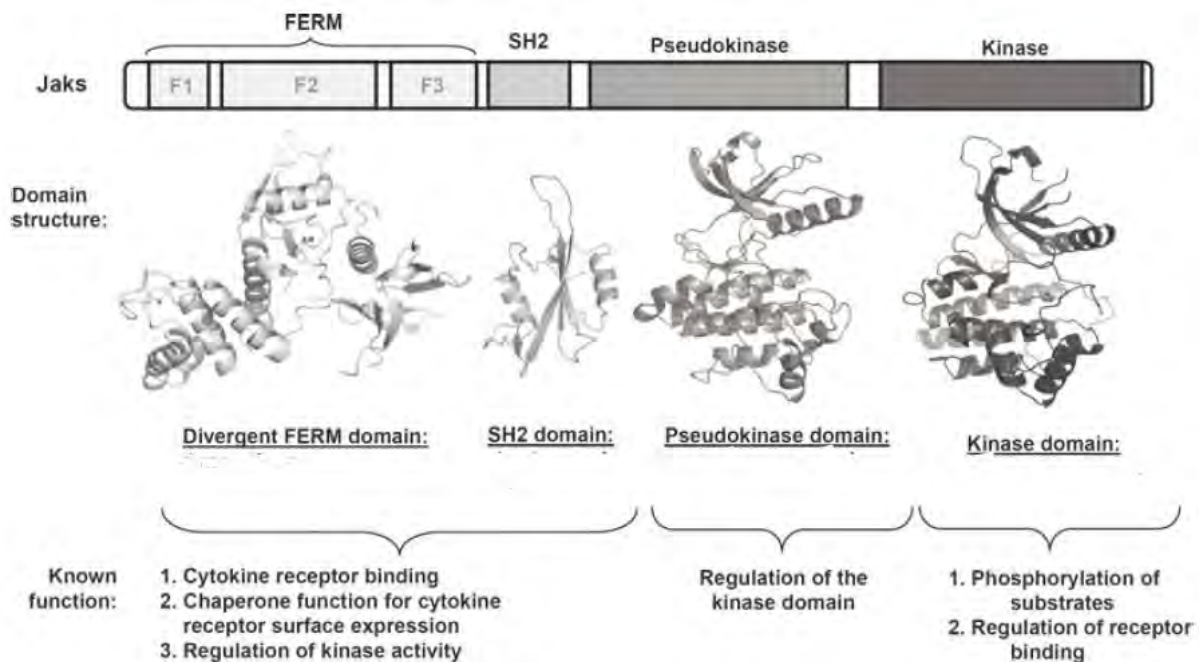
Les JAK sont composés de 7 séquences homologues nommées de JH1 jusqu'à JH7, pour JAK Homology.



Représentation de la structure des JAK¹⁰

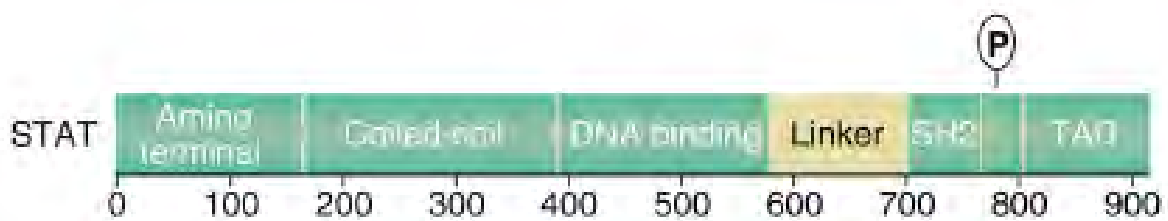
JH1 correspond au domaine tyrosine kinase, JH2 au domaine Kinase like qui distingue les JAK des autres tyrosine kinases, et joue un rôle dans la régulation de JH1. JH4 correspond à un domaine SH2. JH 5, 6 et 7 correspondent à un domaine FERM et sont impliqués dans la liaison au récepteur.

La région N-terminale des protéines JAK est donc impliquée dans la différenciation entre les différents types de JAK puisqu'elle est discriminante pour l'association de la protéine JAK avec certains types de récepteurs.



Représentation de la structure des Janus Kinases et fonctions connues des différents domaines.¹¹

Les STAT sont toutes composées d'une région N-terminale relativement conservée entre les différents types de STAT, d'une superhélice (composée de 4 hélices- α), d'un site de liaison à l'ADN (structure tonneau- β), d'un domaine liant (linker domain), d'un domaine SH2 extrêmement conservé entre les STAT puisque nécessaire pour le recrutement par le récepteur de cytokine activé, la liaison au JAK activé, ainsi que pour la dimérisation des STAT entre elles. Vient ensuite sur la partie C-terminale un domaine d'activation de la transcription (Transcriptional Activation Domain) qui varie beaucoup selon les STAT, ce qui explique la capacité respective de chaque STAT à entraîner des réponses transcriptionnelles différentes lors de sa liaison à l'ADN.



Représentation de la structure des JAK et des STAT. Amino terminal : N-terminal ; Coiled-coil : superhélice ; DNA binding : site de liaison à l'ADM ; Linker : domaine liant ; TAD : Transcriptional Activation Domain¹⁰

D) Effets de l'activation des STAT¹²

Avec les progrès de la génétique, les mécanismes par lesquels les STAT influent sur la transcription génique ont pu être étudiés. Il a ainsi été démontré que les STAT se lient à des dizaines de milliers de sites dans le génome et régulent la transcription de milliers de gènes codant pour des protéines, ainsi que pour des micro-ARN. Les STAT ont également une action sur la structure de la chromatine et l'expression qui peut en découler.

Cette activation de la transcription par les STAT activées va se traduire par la production de nombreux facteurs pro-inflammatoires par la cellule.

E) Rétrocontrôle négatif¹³

Les STAT peuvent donc activer divers gènes cellulaires conduisant à la production de facteurs pro-inflammatoires, mais elles peuvent aussi activer certains gènes

inhibiteurs de la signalisation induite par les cytokines, permettant ainsi un rétrocontrôle négatif de la voie JAK-STAT. Ces gènes codent pour des protéines appelées CIS (Cytokines Induced SRC homology 2 Protein) et SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling, 7 identifiés à ce jour, de SOCS1 à 7).

Les CIS et les SOCS vont inhiber les voies de signalisation par les cytokines via divers mécanismes :

- Certaines protéines SOCS vont inactiver directement les JAK en se fixant sur leurs résidus tyrosines phosphorylés.
- Les CIS vont inactiver les récepteurs là aussi via une fixation aux résidus tyrosines phosphorylés, empêchant la liaison avec des kinases ou autres protéines à domaine SH2 (dont les protéines STAT).
- Les SOCS peuvent aussi accélérer la dégradation des JAK, en s'y fixant et en y facilitant la fixation d'ubiquitine et l'orientation du complexe vers le protéasome.

Chacune de ces protéines inhibitrices (CIS et SOCS 1 à 7) peut donc agir sur un grand nombre de cibles différentes, ce système de rétrocontrôle apparaît alors comme très peu spécifique concernant les cytokines.

Par ailleurs, la voie des JAK peut être régulée par certaines Protéines Tyrosine Phosphates, qui ont la capacité de déphosphoryler les JAK et les STAT. Plusieurs PTP ont été identifiées comme ayant une action sur les JAK et les STAT : SHP1, SHP2, CD45, PTP1B... Certaines ciblant préférentiellement un type particulier de JAK ou de STAT.

F) Complexités¹²

La voie JAK-STAT constitue en résumé un moyen extrêmement direct pour des messagers extracellulaires de contrôler l'expression génétique : liaison de la cytokine au récepteur, activation des JAK, activation des STAT, activation de l'expression génique de la cellule.

Cependant, en parallèle de la simplicité remarquable de cette voie directe, il existe des complexités qu'il est important de garder à l'esprit.

Premièrement, la voie des STAT n'est pas exclusive : les cytokines peuvent activer d'autres voies de signalisation et les STAT peuvent être activées par d'autres voies de signalisation non cytokines-médiés, comme celle de l'Epidermal Growth Factor par exemple.

Par ailleurs, les STAT ont d'autres rôles que ceux expliqués précédemment. Il existe des fonctions des STAT inactivées, ainsi que des fonctions non-nucléaires. On retrouve notamment une action des STAT au niveau des mitochondries, où STAT3 influence l'oxydation phosphorylative et la perméabilité membranaire.

Enfin, les JAK peuvent avoir une action indépendamment des STAT, par exemple via la phosphorylation des histones.

En résumé, si le mécanisme direct de la voie JAK STAT permet de comprendre comment agissent les cytokines, les complexités parallèles des JAK et des STAT sont importantes à considérer, notamment pour les applications de cette voie en thérapeutique.

Par ailleurs, selon les cytokines et les récepteurs impliqués, différentes combinaisons de JAK et de STAT seront activées.

G) Relations entre les différents JAK et STAT et les récepteurs aux cytokines de type I et II. ^{12,14}

A ce jour, 4 types de JAK ont été identifiés : JAK 1, JAK2, JAK3 et TYK2.

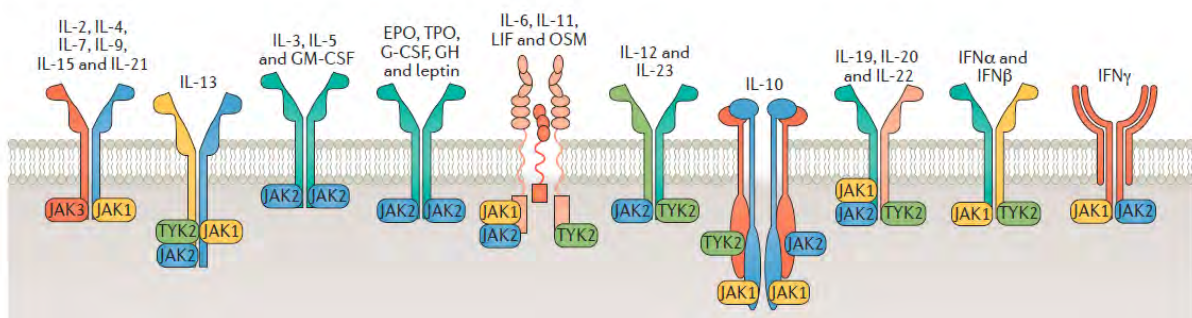
Pour ce qui est des STAT, 7 familles ont été identifiées : STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b et STAT6

L'association des différents types de JAK à différents types de récepteurs de cytokines de type I et II n'est pas aléatoire. Ainsi chaque type de JAK est associé à certains types de récepteurs seulement et n'est donc nécessaires à la signalisation que pour les cytokines qui utilisent les récepteurs en question.

Par exemple les IL 2, 7 et 15 qui sont importantes pour l'activation des lymphocytes emploient JAK 1 et JAK 3. Mais JAK 1 est aussi utilisé par l'IL-6, les interférons, ou l'IL-10, en association avec JAK2 ou TYK2. Par ailleurs l'IL-12 et 23 utilisent JAK2 et

TYK2 mais pas JAK1 ni JAK3. JAK2 est aussi utilisé par différents facteurs de croissance hématopoïétique.

Ainsi, on constate que malgré la spécificité des JAK vis-à-vis de certains récepteurs, on retrouve logiquement de nombreux chevauchements vis-à-vis des cytokines puisqu'il n'y a que 4 types de JAK pour plusieurs dizaines de cytokines qui lient les récepteurs de cytokines de type I et II.

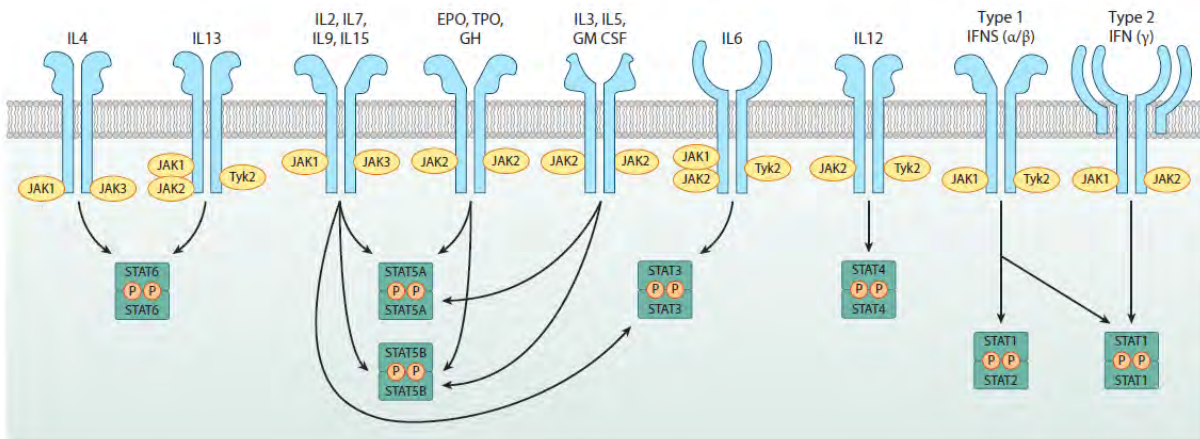


Relation entre les différents types de JAK et les différents types de récepteurs de cytokines de type I et II.¹⁴

De la même manière, chaque type de récepteur va activer spécifiquement certains types de STAT. Les récepteurs aux interférons vont activer STAT1 et STAT2, le récepteur de l'IL612 va activer STAT4, et ainsi de suite...

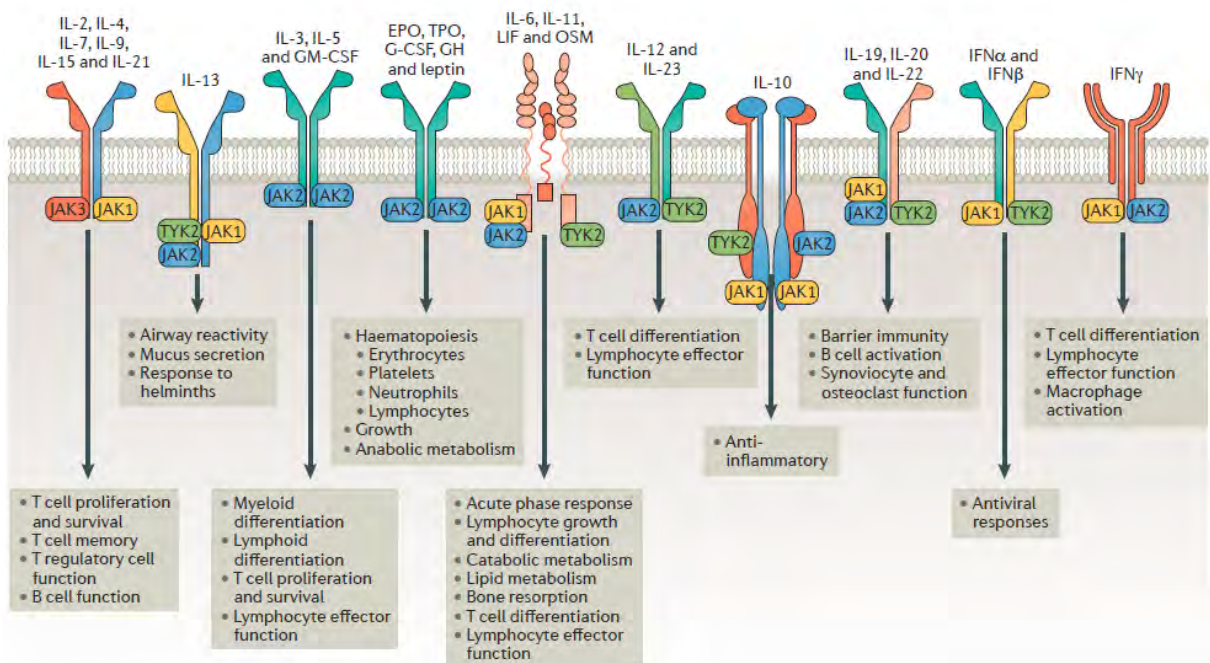
Ici encore on retrouve des chevauchements : STAT3 peut être activé par le récepteur à l'IL-6 mais aussi par celui à l'IL-2.

Si une même protéine STAT peut être activée par plusieurs types de récepteurs, la réciproque est aussi valable : un même récepteur peut activer différents types de STAT. Par exemple, le récepteur de l'IL-2 peut activer STAT5A, STAT5B et STAT3.



Relation entre les différents types de récepteurs de cytokines de type I et II et les différents types de STAT.¹²

Les différents couples récepteurs/JAK ont pu être associés à diverses fonctions biologiques soit en étudiant des modèles animaux, soit en observant des pathologies humaines dans lesquelles ces récepteurs/JAK sont mutés.



Relation entre les différents types de JAK et les différents types de récepteurs de cytokines de type I et II et fonctions physiologiques associées.¹⁴

Ainsi les IL 2, 7 et 15 qui sont importantes pour l'activation des lymphocytes emploient JAK 1, JAK 3 et STAT6 : la perte de fonction de l'une de ces 3 protéines devrait entraîner la production de lymphocytes non fonctionnels.

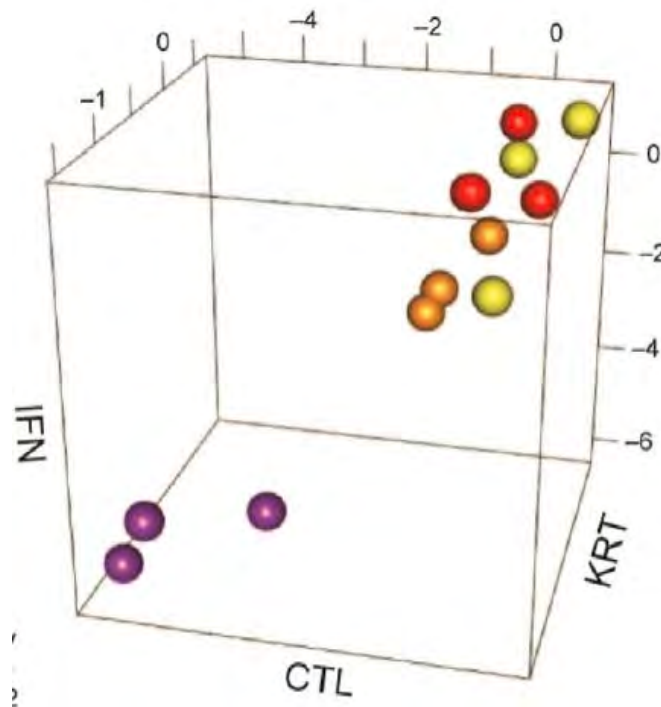
Autre exemple : le récepteur aux interférons de type I (α et β) qui est associé avec JAK1 et TYK2 et qui signale via STAT1 et STAT2 est associé à la réponse antivirale. On peut donc penser qu'une perte de fonction de JAK1, TYK2, STAT1 ou STAT2 aura pour conséquence une plus grande vulnérabilité aux infections virales.

Les couples JAK/STAT sont donc nécessaires au bon fonctionnement de nombreuses voies biologiques physiologiques, mais on comprend aussi qu'en inhibant ces voies de signalisation on pourrait potentiellement avoir un effet bénéfique sur certaines pathologies où les cytokines signalant via JAK/STAT sont impliquées.

Restons sur l'exemple du récepteur aux interférons de type I et intéressons-nous à une alopecie auto-immune, *Alopecia Areata*. Cette pathologie dont les mécanismes sont bien connus grâce aux modèles animaux est médiée par des lymphocytes CD8 cytotoxiques et est caractérisée par une très forte signature interférons. Si on suit notre raisonnement précédent : les IFN jouant un rôle important dans l'*Alopecia Areata*, on devrait pouvoir inhiber la pathologie en bloquant JAK1.

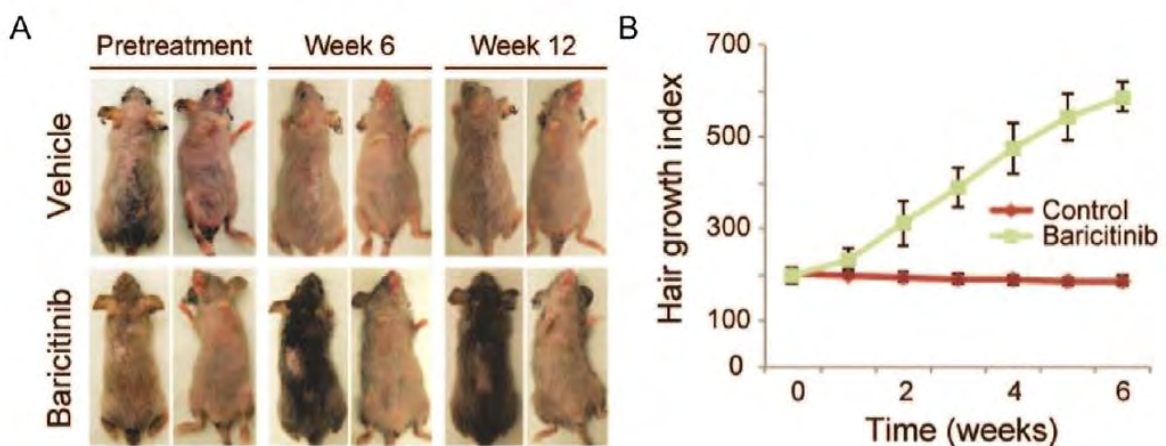
L'expérience a été réalisée sur un modèle murin¹⁵, des souris C3H/MeJ greffées qui développent spontanément une *Alopecia Areata*. Ces souris ont été traitées par placebo ou par Baricitinib, un inhibiteur préférentiel de JAK1/JAK2.

A la semaine 12 de traitement les chercheurs ont constaté une nette diminution de la signature interférons et de l'activité des lymphocytes cytotoxiques chez les souris traitées par Baricitinib, comme le montre la figure ci-après :



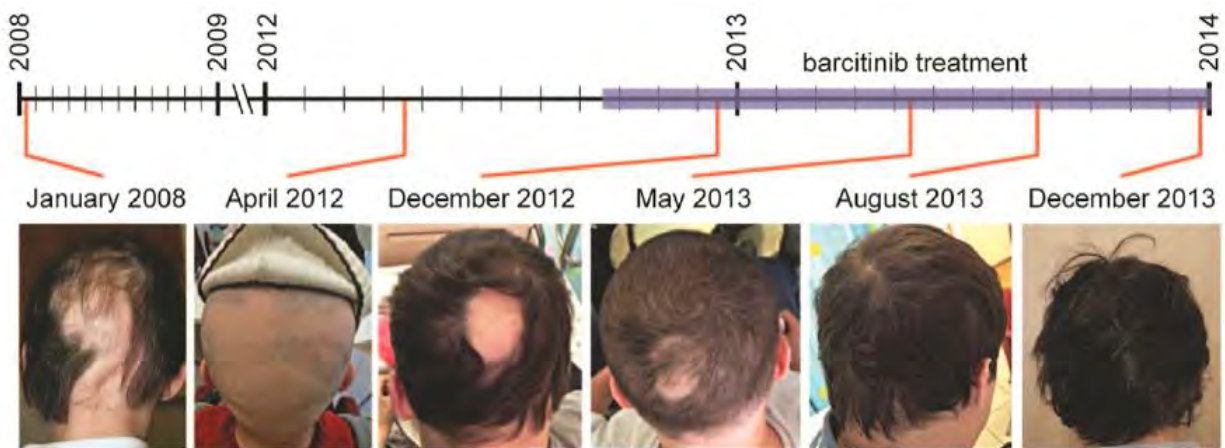
Résultat du score tridimensionnel ALADIN qui mesure l'infiltration de lymphocytes T cytotoxiques (CTL), la présence de marqueurs associés aux IFN (IFN) ainsi qu'un score de kératinisation (KRT). En jaune : Placebo à la semaine 0 ; en orange : placebo à la semaine 12 ; en rouge Baricitinib à la semaine 0 ; en violet : Baricitinib à la semaine 12.¹⁵

Par ailleurs les chercheurs ont observé à l'œil nu une nette repousse des poils sur les souris traitées par Baricitinib, confirmée par le calcul d'un index de repousse du pelage qui a montré une différence statistiquement significative dès la deuxième semaine de traitement.



A : Photographies des souris à la semaine 0, 6 et 12 (photo de gauche : dos ; photo de droite : ventre). **B** : Graphique des résultats du score Hair Growth Index pour chacun des groupes.

Le Baricitinib apparait donc efficace pour traiter l'*Alopecia Areata* sur un modèle murin, mais qu'en est-il chez l'Homme ? Il se trouve que cela semble aussi être le cas¹⁵ : au cours d'un essai clinique testant le Baricitinib chez des patients atteints du syndrome de CANDLE (Chronic Atypical Neutrophilic Dermatosi with Lipodystrophy and Elevated temperature), l'un des patients était atteint de façon concomitante d'*Alopecia Areata*. Lors du traitement par Baricitinib, il a été constaté une repousse nette des cheveux du patient, comme le montrent les photographies ci-dessous, prises à différents stades du traitement du patient (la bande violette sur la frise représente la période pendant laquelle le patient a reçu du Baricitinib) :



L'inhibition des voies JAK pourrait donc être une approche intéressante pour le traitement de diverses maladies médiées par des cytokines.

III) Les inhibiteurs de JAK

A) Structure :

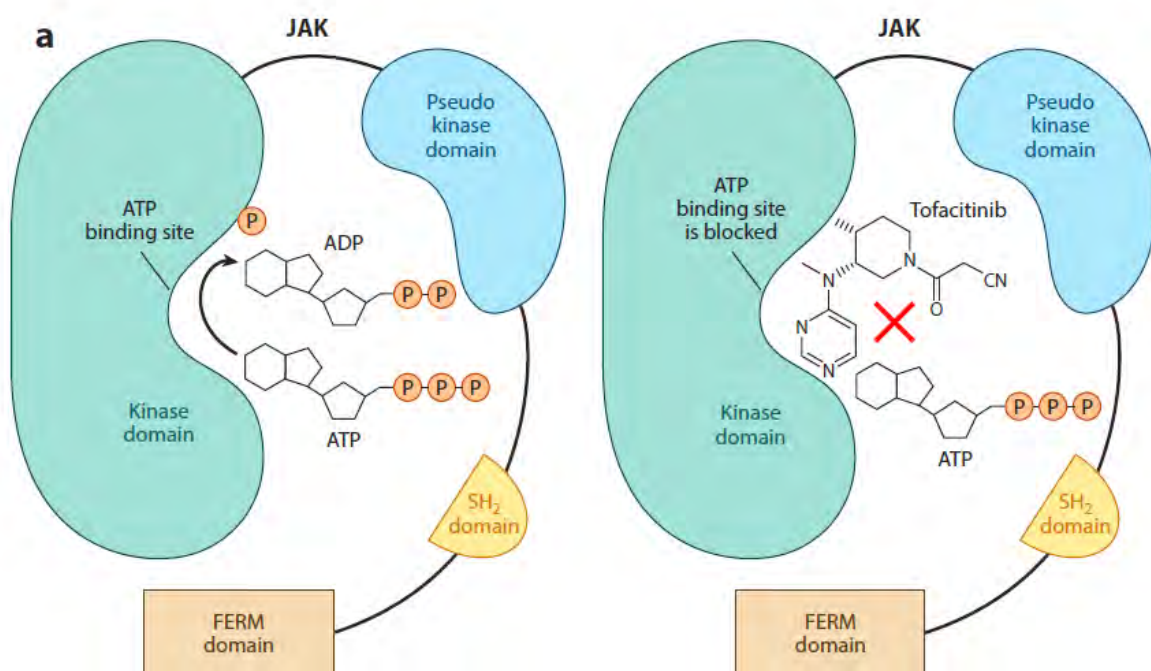
Les inhibiteurs de JAK sont de petites molécules chimiques, de faible poids moléculaire (<1kDa) ce qui implique plusieurs choses :

- Ces molécules peuvent être administrées par voie orale
- Ces molécules peuvent passer la membrane des cellules.

Les inhibiteurs de JAK ont une structure chimique proche de l'ATP. Ainsi on retrouve très souvent dans leur structure un hétérocycle azoté proche de l'adénine.

B) Mode d'action :

Du fait de leur structure, les inhibiteurs de JAK ont un mécanisme d'action extrêmement simple : ils agissent par liaison compétitive au site de fixation de l'ATP sur la kinase. Ils empêchent donc la fixation d'ATP, l'autophosphorylation des JAK et ainsi la phosphorylation des substrats de la kinase.



C) Sélectivité des inhibiteurs de JAK

La sélectivité des inhibiteurs de JAK présente un intérêt évident au vu de la physiologie de cette voie. En effet, nous avons vu que différentes cytokines sont impliquées selon la pathologie à laquelle on s'intéresse. Par ailleurs les effets indésirables des inhibiteurs de JAK seront en partie dus au blocage de l'action physiologique de certaines cytokines, comme par exemple le blocage des interférons et de leur rôle dans la défense antivirale que nous avons déjà évoqué.

Ainsi un inhibiteur de JAK sélectif permettrait de cibler les JAK dont dépendent les cytokines prépondérantes dans la pathologie que l'on souhaite traiter, tout en préservant au maximum les voies physiologiques dépendantes d'autres JAK.

Cependant une première difficulté est que les membres de la famille des JAK ont des structures très proches, en particulier dans la région du site de liaison ATP, où seulement deux résidus divergent entre les différents JAK. Dans JAK1, JAK2 et TYK2, ces résidus sont la sérine et la glycine, tandis que dans JAK3 ce sont la cystéine et l'alanine

Par ailleurs nous avons vu que les inhibiteurs de JAK agissent par fixation compétitive sur le domaine kinase avec les molécules d'ATP, dont ils ont une structure proche. Or, il est évident que si une molécule ressemble à l'ATP pour JAK1, elle y ressemblera aussi pour JAK2, JAK3 ou TYK2, voire même pour d'autres familles de kinases.

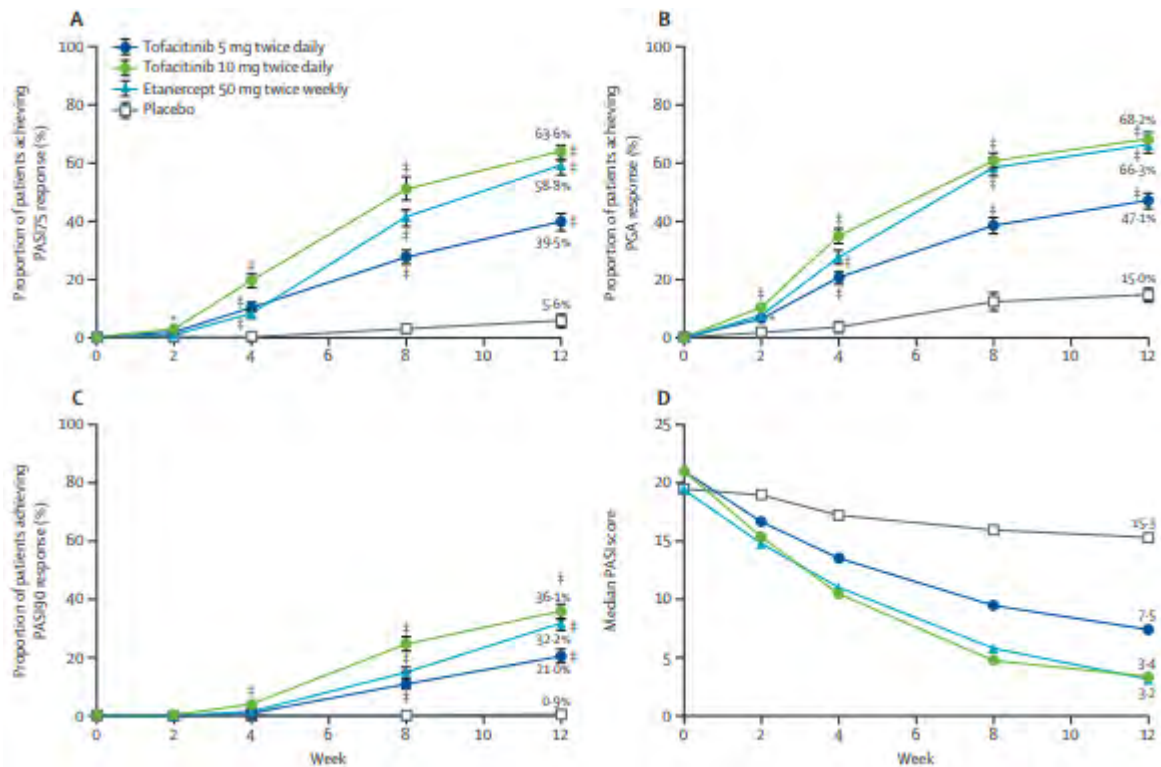
C'est pour cette raison qu'il est difficile d'obtenir un inhibiteur de JAK très sélectif ou spécifique. Ainsi, les inhibiteurs de JAK de première génération sont sélectifs mais pas spécifiques : ils ont des affinités préférentielles avec certains types de JAK, mais vont aussi lier dans une moindre mesure les autres types de JAK.¹⁶

On observe sur les modèles in vitro que l'inhibition perd en sélectivité au fur et à mesure que l'on augmente la dose d'inhibiteur de JAK.

Et ceci se vérifie en clinique : prenons pour exemple le Tofacitinib, un inhibiteur préférentiel de JAK 1 et 3. Il a été observé au cours de son développement qu'il inhibait aussi dans une moindre mesure le JAK 2. JAK 2 étant impliqué dans la signalisation par l'IL23 qui est une cytokine importante dans la physiopathologie du

psoriasis, on a pensé que le Tofacitinib pourrait être efficace dans le traitement du psoriasis.

Ainsi, une étude de phase 3 a comparé l'efficacité du Tofacitinib à celle de l'Etanercept, un anti-TNF α approuvé pour le traitement du psoriasis.¹⁷



A : Pourcentage de patients atteignant une réponse PASI75 (diminution de 75% du score Psoriasis Area and Severity Index) **B** : Pourcentage de réponse PGA (Physician's Global Assessment) **C** : Pourcentage de patients atteignant une réponse PASI90 (diminution de 90% du score Psoriasis Area and Severity Index). **D** : Evolution du score PASI médian.

* $p < 0,05$ vs placebo. † $p < 0,001$ vs placebo. ‡ $p < 0,0001$ vs placebo.

On constate au regard des résultats de cette étude qu'en effet le Tofacitinib a bien un effet sur le psoriasis, et que cet effet augmente lorsqu'on augmente la dose. Cet effet dose dépendant paraît logique, puisqu'en augmentant la dose de Tofacitinib on va augmenter l'inhibition de JAK2 et ainsi celle de l'IL23.

On pourrait penser qu'il suffit donc de continuer à augmenter la dose pour obtenir un effet plus marqué sur le psoriasis, néanmoins une limite apparaît rapidement : nous avons vu que JAK 2 est aussi important pour la signalisation par des facteurs de croissance hématopoïétiques, entre autres. Donc en augmentant la dose on

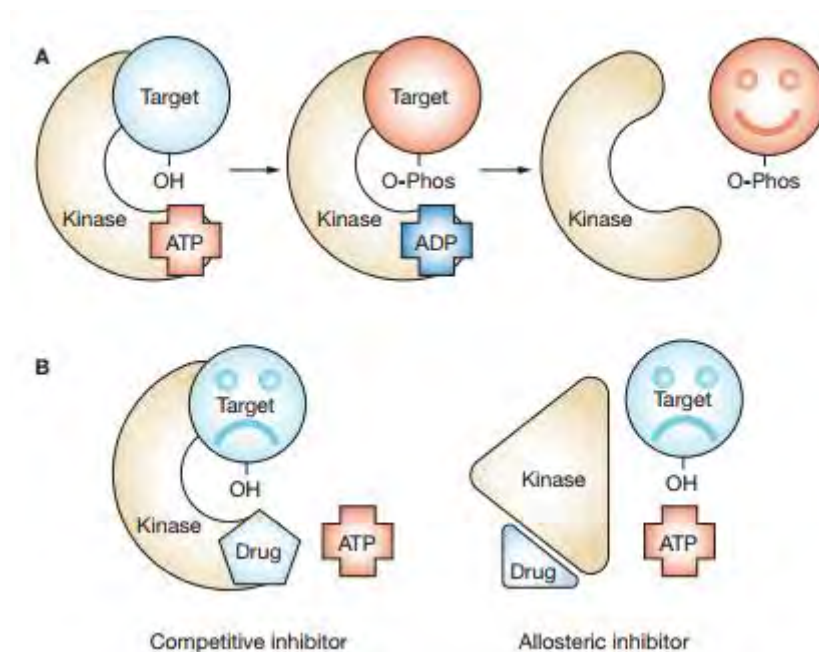
augmentera probablement aussi le risque de rencontrer des effets secondaires hématopoïétiques.

Ainsi la sélectivité des JAK est un enjeu important pour maîtriser au maximum la balance efficacité/tolérance de ces traitements, et la deuxième génération d'inhibiteurs de JAK en cours de développement présente des profils de sélectivité plus marqués que ceux des JAK de première génération.

La raison de la spécificité de ces nouveaux JAK n'est pas totalement expliquée, plusieurs hypothèses sont envisagées : des différences de formations de liaisons hydrogène ou de van der Waals, des blocages de changements conformationnels...

18

A l'avenir les recherches sur la structure des JAK, notamment sous leur forme inactive, et sur les interactions entre les différents domaines qui les composent permettront peut-être de développer des inhibiteurs allostériques ciblant des régions moins homogènes entre les différents JAK que le site de liaison à l'ATP.



A : La kinase fonctionne en transférant un groupement phosphate sur un substrat depuis une molécule d'ATP. **B** : un inhibiteur compétitif agit en prenant la place du substrat ou de l'ATP sur la kinase, alors qu'un inhibiteur allostérique agit en se liant à un autre site de la kinase, l'empêchant ainsi de lier l'ATP et/ou le substrat.¹⁹

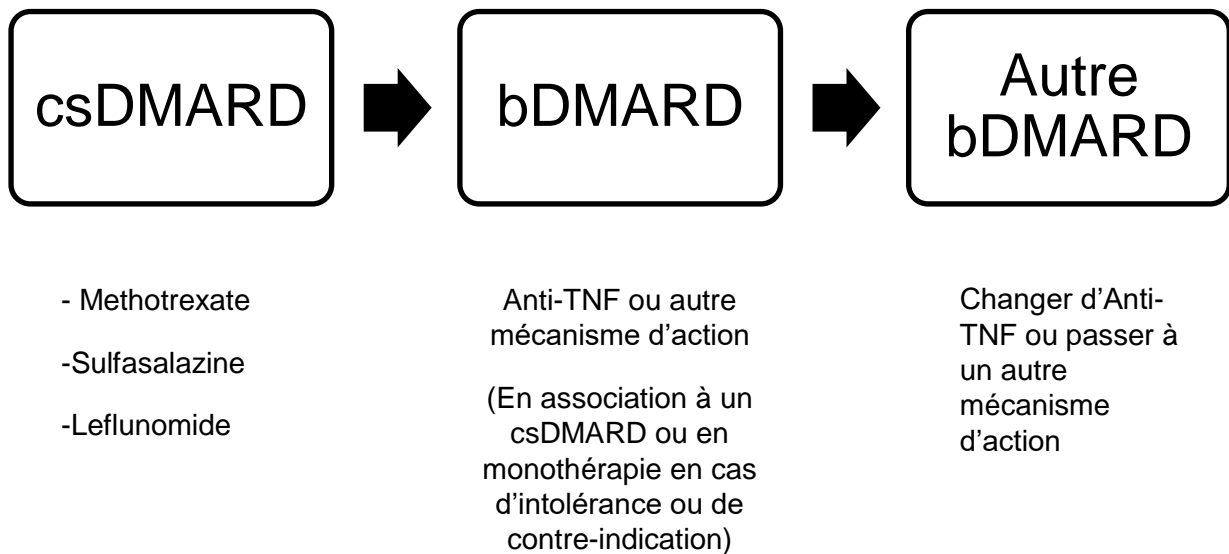
D) Efficacité des inhibiteurs de JAK

Nous avons abordé jusqu'ici plusieurs preuves de concept de l'efficacité des inhibiteurs de JAK, dans des modèles animaux simples ou des pathologies dans lesquelles une seule cytokine est majoritairement responsable. La question que l'on se pose maintenant est : qu'en est-il chez l'humain dans des pathologies plus complexes, où une multitude de cytokines est impliquée ?

1) Rhumatologie

Nous allons nous intéresser à la Polyarthrite Rhumatoïde, première pathologie inflammatoire chronique dans laquelle les inhibiteurs de JAK ont été étudiés.

Le paradigme de traitement actuel de la PR peut se résumer selon la chronologie suivante²⁰ :



La physiopathologie de la PR est complexe, et non totalement élucidée. Cependant, nous savons qu'un grand nombre de cytokines est impliqué dans le processus inflammatoire retrouvé dans cette pathologie, dont les principales sont :

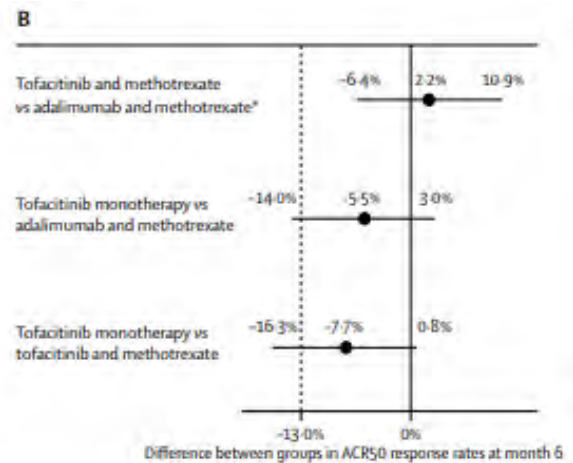
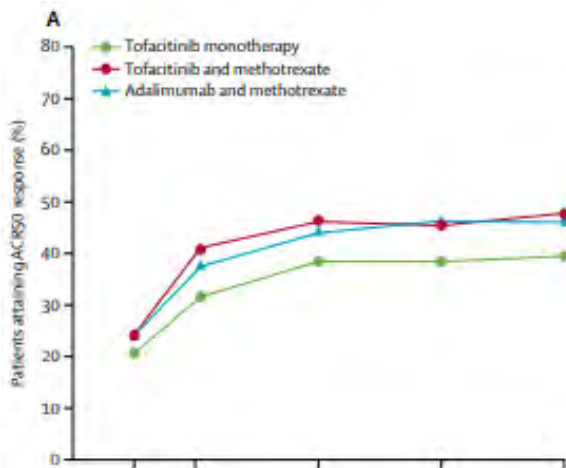
Cytokines majoritaires impliquées dans la PR ²¹	Cytokines utilisant la voie JAK/STAT ⁷
IFN α et IFN β	Oui
IL-6	Oui
IL-7	Oui
IL-10	Oui
IL-12	Oui
IL-15	Oui
IL-21	Oui
IL-23	Oui
IL-1	Oui
IL-17	Non
IL-18	Non
IL-23	Non
TGF- β	Non
TNF	Non

Ainsi une grande partie des cytokines impliquées dans la PR utilisent la voie JAK/STAT, ce qui explique que l'on a légitimement pensé que les inhibiteurs de JAK pouvaient être efficaces dans le traitement de cette pathologie.

Des inhibiteurs de JAK ont donc été testés dans la PR au cours d'essais cliniques de phase III, notamment le Tofacitinib et son programme d'études « ORAL » ou le Baricitinib et son programme d'études « RA ».

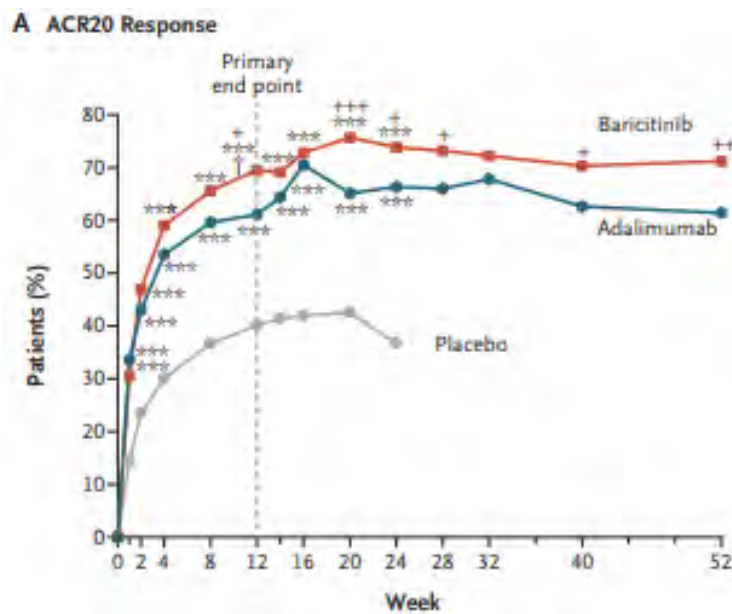
Dans ces vastes programmes d'études, les études ORAL-STRATEGY et RA-BEAM sont particulièrement intéressantes car elles ont comparé en *head to head* ces nouveaux inhibiteurs de JAK à un traitement anti-TNF de référence : l'adalimumab.

Ainsi, l'étude ORAL-STRATEGY a démontré la non infériorité de l'association Tofacitinib + MTX comparée au placebo et à l'association Adalimumab + MTX sur le critère ACR50 à 6 mois. Le score ACR50 correspond à une amélioration de 50% des symptômes selon les critères de l'*American College of Rheumatology*.²²



A : Réponses ACR50 sur 12 mois dans l'étude ORAL-STRATEGY. **B** : Comparaisons statistiques entre les 3 bras de l'étude.

L'étude RA-BEAM a quant à elle démontré la supériorité de l'association Baricitinib+MTX par rapport au placebo et à l'association Adalimumab +MTX sur le critère de l'ACR20 à 12 semaines. Le score ACR20 correspond à une amélioration de 20% des symptômes selon les critères de l'*American College of Rheumatology*.²³



Réponses ACR20 sur 52 semaines dans l'étude RA-BEAM

Sans détailler ces vastes programmes d'études, ces 2 inhibiteurs de JAK ont démontré leur efficacité dans des populations de patients à divers stades de traitement de la PR :

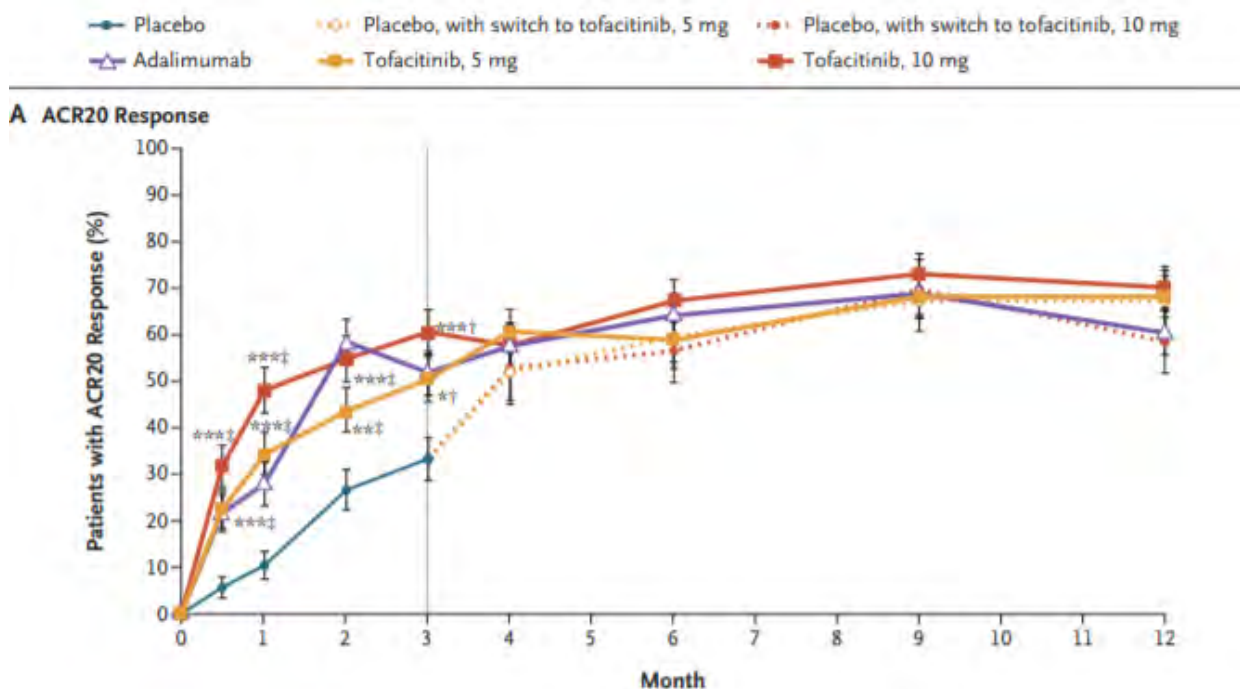
Tout d'abord, les inhibiteurs de JAK ont démontré une efficacité statistiquement supérieure au MTX chez des patients naïfs de MTX, efficacité qui n'a pas été démontrée par les traitements biologiques.

Les inhibiteurs de JAK ont aussi démontré leur efficacité chez les patients insuffisamment répondeurs aux csDMARD.

Enfin, les inhibiteurs de JAK ont démontré leur efficacité chez les patients en échec à un ou plusieurs bDMARD, point intéressant car cette population est réputée extrêmement difficile à traiter.

A la suite de la PR, les inhibiteurs de JAK ont été testés dans d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques comme le rhumatisme psoriasique, cette pathologie impliquant des cytokines comme l'interféron- γ , l'IL-12, l'IL-17, l'IL-6...

Le Tofacitinib a été comparé au placebo dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez des patients en échec aux csDMARDs au cours de l'étude de phase III OPAL BROADEN. Cette étude incluait également un bras témoin Adalimumab, un anti-TNF de référence approuvé dans le traitement du rhumatisme psoriasique²⁴.



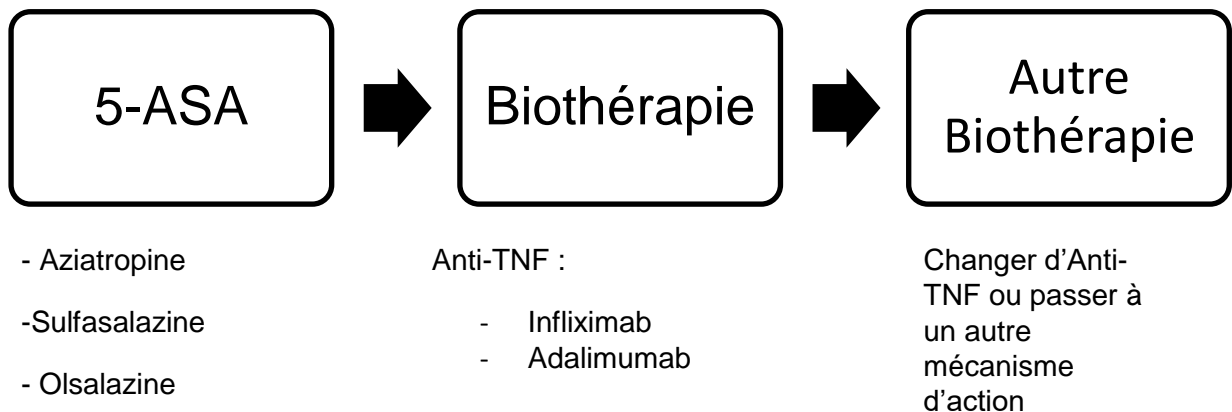
Réponses ACR20 sur 12 mois dans l'étude OPAL BROADEN

Le tofacitinib démontre donc son efficacité dans le traitement du rhumatisme psoriasique chez des patients en échecs de csDMARDs, avec des niveaux de réponse ACR20 comparables à ceux observés dans le bras Adalimumab. Comme en PR, le Tofacitinib a également démontré son efficacité chez des patients en échec à au moins un bDMARD dans une autre étude de phase III, OPAL BEYOND²⁵.

2) Gastro-entérologie

La Rectocolite Hémorragique fait partie, avec la maladie de Crohn, des MICI. Elle est caractérisée par une inflammation chronique du colon et du rectum, entraînant entre autres des diarrhées chroniques sanglantes, des hémorragies, des douleurs.

Le paradigme de traitement actuel est le suivant²⁶ :

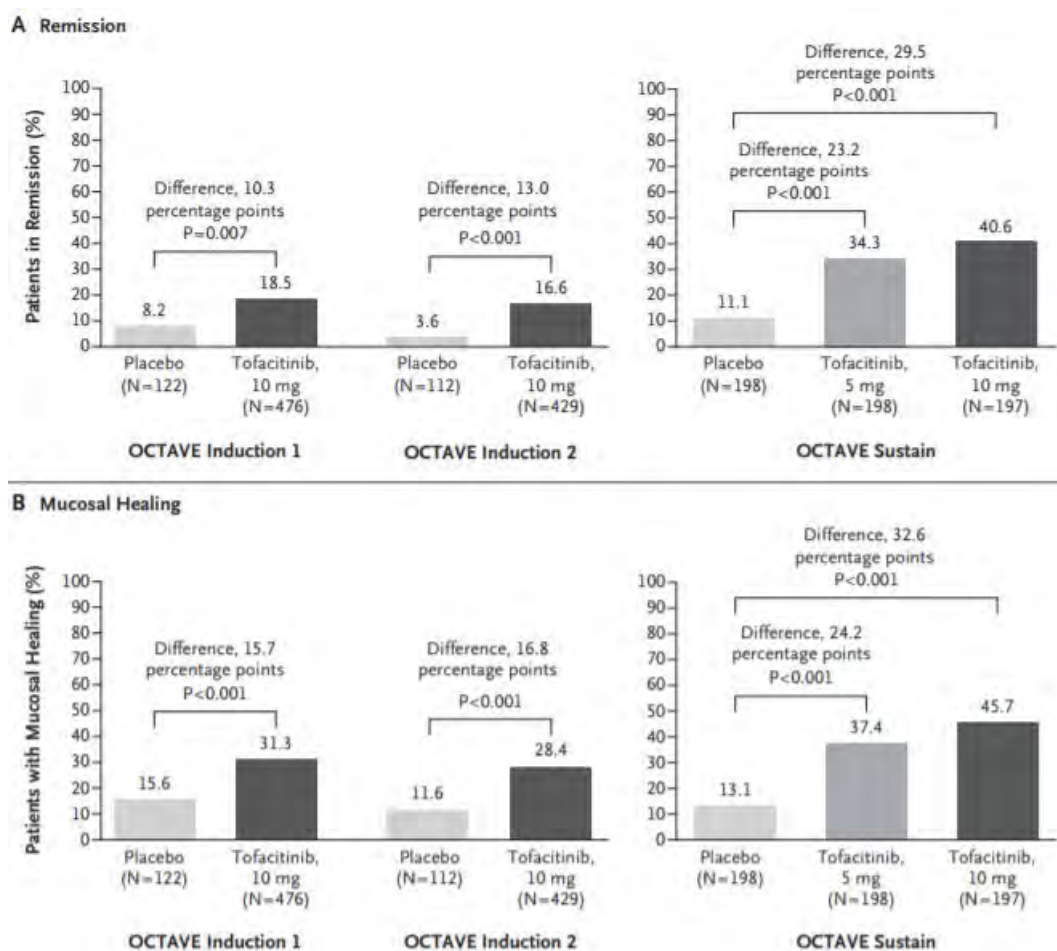


Comme pour la PR, un grand nombre de cytokines impliquées dans la physiopathologie de la RCH sont modulées par la voie JAK-STAT. Nous pouvons citer notamment : les interférons de type I, l'interféron- γ , les interleukines 2, 4, 6, 7, 9, 12, 15, 21, et 23. En théorie, les inhibiteurs de JAK pourraient donc avoir un intérêt dans le traitement de la RCH.

Ainsi, les études de phase III OCTAVE Induction 1 et 2 puis OCTAVE Sustain ont étudié l'efficacité et la tolérance du Tofacitinib dans le traitement de la RCH.²⁷

L'objectif était de démontrer l'efficacité (avec la rémission clinique comme critère principal) d'une phase d'induction de 8 semaines à la posologie de 10mg deux fois par jour puis d'une phase de maintenance sur 52 semaines à 5 mg deux fois par jour ou 10 mg deux fois par jour.

Les résultats sont présentés dans les graphes ci-dessous :

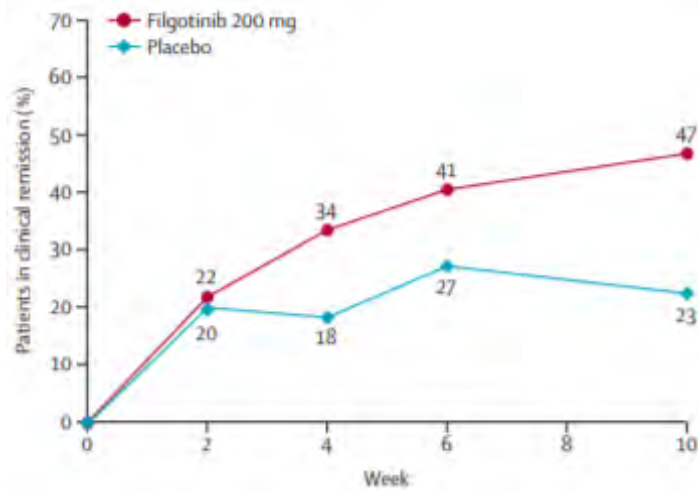


A : Taux de patients en rémission dans les études OCTAVE Induction et OCTAVE Sustain.

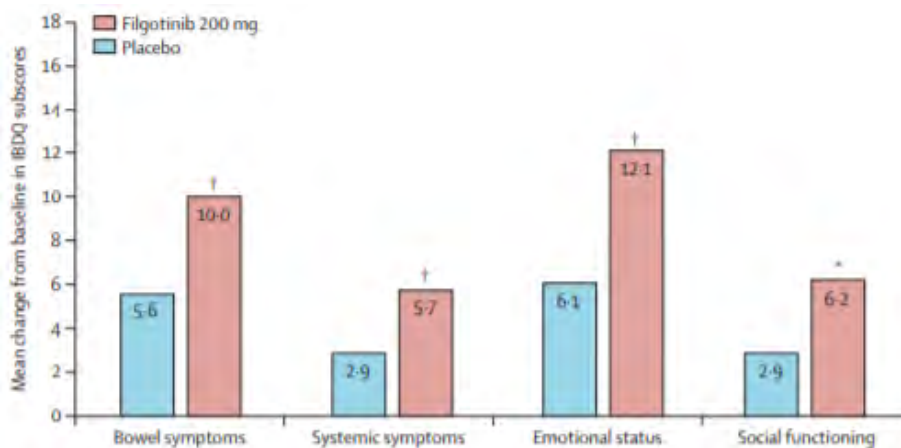
B : Taux de patient présentant une réparation de la muqueuse dans les études OCTAVE Induction et OCTAVE Sustain.

Comme en PR, cet inhibiteur de JAK a démontré son efficacité chez les patients naïfs d'anti-TNF mais aussi chez ceux en échecs aux anti-TNF (ces deux populations étaient représentées à proportions à peu près égales dans les études OCTAVE), offrant ainsi une nouvelle alternative de traitement dans une pathologie chronique où les patients finissent par épuiser tous les traitements disponibles.

Le Tofacitinib a parallèlement été testé dans le traitement de la maladie de Crohn, mais les résultats se sont montrés décevants. En revanche un autre inhibiteur de JAK, le Filgotinib, a fait l'objet d'une phase II dans cette pathologie : l'étude FITZROY²⁸.



Taux de patients en rémission dans l'étude FRITZROY



Impact du placebo et du Filgotinib à 10 semaines sur (de gauche à droite) : les symptômes digestifs, les symptômes systémiques, l'état psychologique et la vie sociale des patients inclus dans l'étude FRITZROY. * $p < 0,05$; † $p < 0,001$.

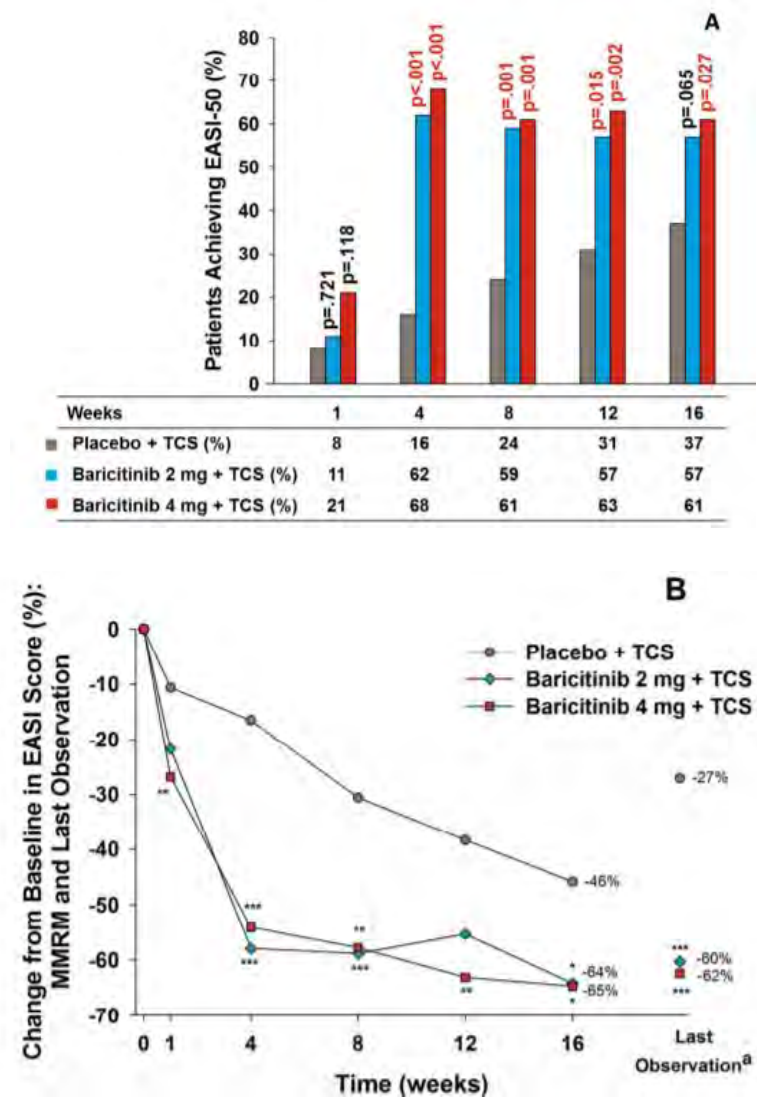
Dans cette étude le Filgotinib s'est montré supérieur au placebo sur plusieurs critères. A la suite de ces résultats concluants, le programme de développement a été poursuivi et une étude de phase III est en cours.

3) Dermatologie

La dermatite atopique, souvent désignée par le terme générique eczéma, est une pathologie inflammatoire cutanée. Elle est caractérisée par une sècheresse cutanée associée à des lésions (rougeurs et démangeaisons, vésicules, suintement et croûtes) qui évoluent par poussées.

Du côté de la physiopathologie de la DA, l'IL-4 joue un rôle central dans cette maladie. Là encore, les inhibiteurs de JAK ayant une action sur l'IL-4, ils ont été testés dans le traitement de cette pathologie²⁹.

Dans une étude de phase II, le Baricitinib associé aux corticoïdes topiques a été comparé au placebo associé aussi aux corticoïdes topiques.³⁰



A : Pourcentage de patients atteignant l'EASI-50 (diminution de 50% du score Eczema Area and Severity Index) **B** : Pourcentage d'amélioration du score EASI de départ. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Le Baricitinib semblait donc au cours de cette étude être une molécule efficace dans le traitement de la DA, ce qui a été confirmé par la suite dans une étude de phase III.

Ces résultats sont particulièrement intéressants car la dermatite atopique sévère souffre d'un arsenal thérapeutique restreint : à l'exception du Dupilumab, une biothérapie Anti-IL4/13 récemment développée, les seuls traitements systémiques utilisés étaient les corticoïdes à haute dose, la ciclosporine, ou encore le méthotrexate en hors AMM.

Le psoriasis est également une pathologie cutanée inflammatoire, impliquant notamment l'IL-23, IL-22, IL-15 and l'IFN γ . Toujours selon la même logique, ces cytokines utilisant la voie JAK-STAT, les inhibiteurs de JAK pourraient constituer des traitements du psoriasis.

Nous l'avons vu précédemment, le Tofacitinib a été comparé au placebo et à un anti-TNF approuvé pour le traitement du psoriasis, l'Etanercept, au cours d'un essai de phase III et a démontré (à la dose de 10mg deux fois par jour) sa supériorité au placebo et sa non infériorité à l'Etanercept.¹⁷

4) Conclusion sur l'efficacité

Ces exemples ne sont pas exhaustifs et de nombreux inhibiteurs de JAK sont en cours d'études dans les pathologies discutées ci-dessus mais aussi dans d'autres, comme dans la Spondylarthrite Ankylosante, certaines Uvéites, le vitiligo, les alopecies auto-immunes, certaines vascularites comme la Maladie de Horton, le lupus systémique érythémateux ...

Par ailleurs, de nombreux cas d'efficacité ont été rapportés dans des maladies rares à composante auto-immune : le syndrome de CANDLE, le syndrome de Singleton-Merten, le syndrome d'Aicardi-Goutieres ou encore certains sous types de lupus. Ainsi, aux Etats-Unis, il existe des autorisations d'usage compassionnel des inhibiteurs de JAK dans ce type de maladies souvent orphelines de traitements efficaces²⁹ et trop rares pour faire l'objet d'essais cliniques et de développements.

De par la large palette de cytokines modulées par les inhibiteurs de JAK, ces traitements apparaissent aujourd'hui comme des couteaux suisses dans le traitement des maladies inflammatoires, des plus communes aux plus rares, ce qui ne laisse que peu de doute sur les nombreuses applications à venir de ces molécules.

A noter qu'à ce jour nous ne disposons pas d'études *head to head* entre différents inhibiteurs de JAK sur une pathologie donnée, ces données seront utiles pour répondre à la question : le profil de sélectivité a-t-il une influence sur l'efficacité de ces molécules ?

E) Tolérance des inhibiteurs de JAK

Un concept primordial en pharmacie est celui de la balance bénéfique/risque. Ainsi nous avons vu que les inhibiteurs de JAK ont démontré leur efficacité dans de nombreuses pathologies inflammatoires, reste maintenant à mettre en regard de cette efficacité la tolérance de ces traitements.

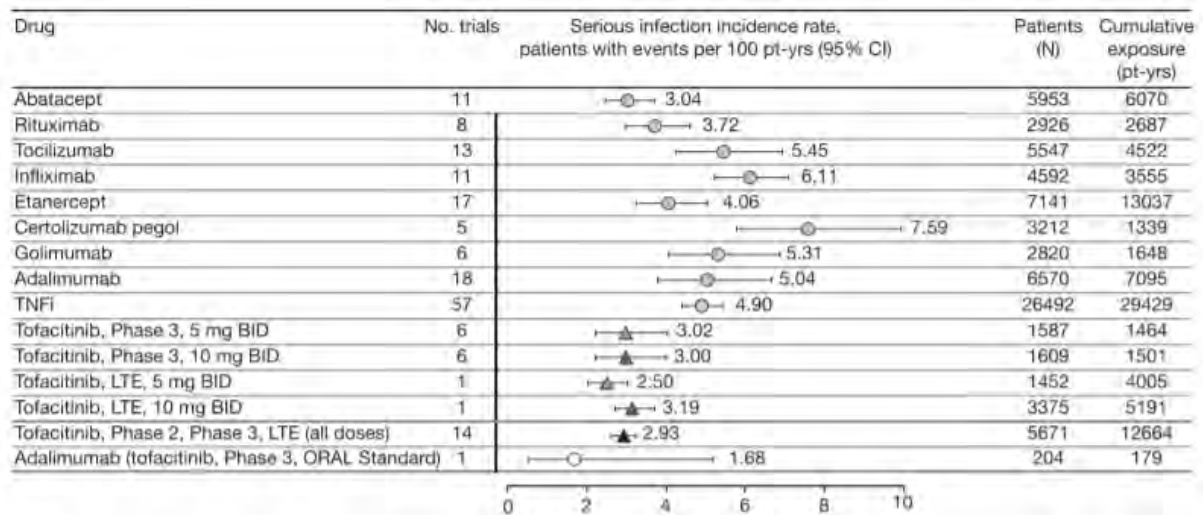
Les données concernant la tolérance des inhibiteurs de JAK s'enrichissent au fur et à mesure des différents essais cliniques menés sur chacune de ces molécules, le plus gros pourvoyeur de données est à ce jour le Tofacitinib dans le traitement de la PR, pour lequel nous disposons de données sur des dizaines de milliers de patients inclus dans les études de phase III, les registres ou les cohortes de suivi à long terme, le tout avec un recul d'une dizaine d'année.

Comme les agents biologiques utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires, les inhibiteurs de JAK sont des immunosuppresseurs, et les évènements indésirables les plus fréquents avec les immunosuppresseurs sont les infections.

Après avoir étudié le mécanisme d'action et les effets biologiques des inhibiteurs de JAK, on pense en toute logique qu'en inhibant une large palette de cytokines jouant un rôle dans l'activation des lymphocytes T, des lymphocytes B et des NK cells nous allons rencontrer de fortes fréquences d'évènements infectieux, sans doute supérieures à celles que l'on observe en bloquant spécifiquement une seule cytokine à l'aide d'un traitement biologique.

De nombreuses méta analyses ont comparé les taux d'infections chez les patients traités par inhibiteurs de JAK et traitements biologiques, et des données d'études *head to head* sont aussi disponibles.

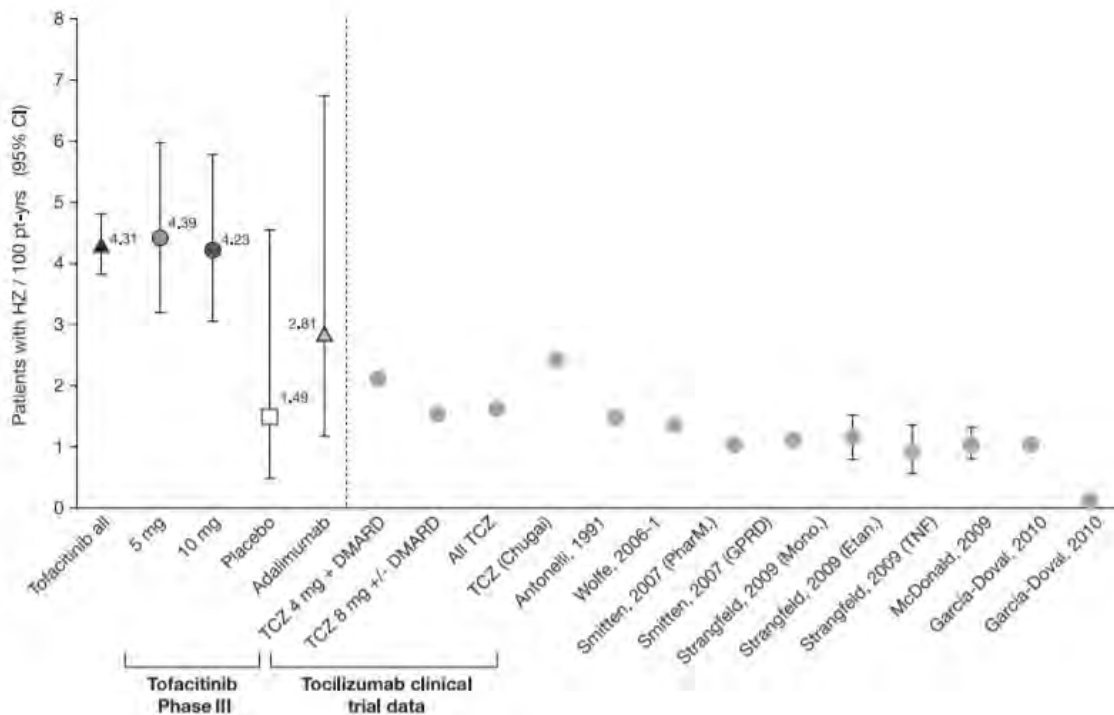
Il en ressort que les taux d'incidence d'évènements indésirables infectieux sont très similaires chez les patients traités par inhibiteurs de JAK ou par bDMARDs comme les anti-TNF.



Taux d'incidence d'infections sévères chez des patients traités par Tofacitinib et bDMARDs au cours d'études de phase III ou d'extension à long terme dans la polyarthrite rhumatoïde³¹.

Si les taux d'incidence d'évènements infectieux sont globalement similaires entre ces différents traitements, un signal spécifique apparaît toutefois concernant les infections à *Herpes Zoster* : les zozans.

En effet, dès 2013 des analyses ont mis en évidence des taux d'infections à Herpes Zoster supérieurs avec le Tofacitinib par rapport aux autres traitements biologiques³².



Taux d'incidence des infections à Herpes Zoster chez des patients traités par Tofacitinib dans les études de phase II et III comparés aux taux d'incidences chez des patients traités par Tocilizumab ou anti-TNF dans diverses études.³¹

Les mécanismes biologiques conduisant à cette augmentation d'incidence de zozas ne sont pas totalement élucidés, mais une des hypothèses serait que le risque d'infections serait augmenté par l'inhibition des interférons subséquente à l'inhibition de JAK1. Par ailleurs, la diminution d'activation des NK cells dûe à l'inhibition de plusieurs cytokines par le blocage de JAK3 pourrait aussi jouer un rôle dans l'augmentation des cas d'*Herpes Zoster*.

Cependant, au-delà des mécanismes biologiques, le profil du patient semble aussi jouer un rôle prépondérant dans cette augmentation du risque. En effet, quand on rentre dans le détail de ces cas de zozas, on se rend compte que l'incidence semble augmentée surtout en Asie, les taux d'incidence en Europe étant similaires à ceux observés avec les bDMARDs.

	HZ events	Patient-years of exposure	HZ incidence rate (95% CI)*
Global rheumatoid arthritis program	239	5,482	4.4 (3.8–4.9)
By region			
US/Canada/Australia	40	1,216	3.3 (2.4–4.5)
Western Europe	12	450	2.7 (1.5–4.7)
Eastern Europe	43	1,425	3.0 (2.2–4.1)
Latin America	37	991	3.7 (2.7–5.2)
Asia	107	1,388	7.7 (6.4–9.3)
Within Asian countries			
Japan/Korea	85	920	9.2 (7.5–11.4)
India	8	90	8.9 (4.4–17.7)
Thailand/Malaysia/Philippines	3	137	2.2 (0.7–6.8)
China/Taiwan	11	241	4.6 (2.5–8.2)

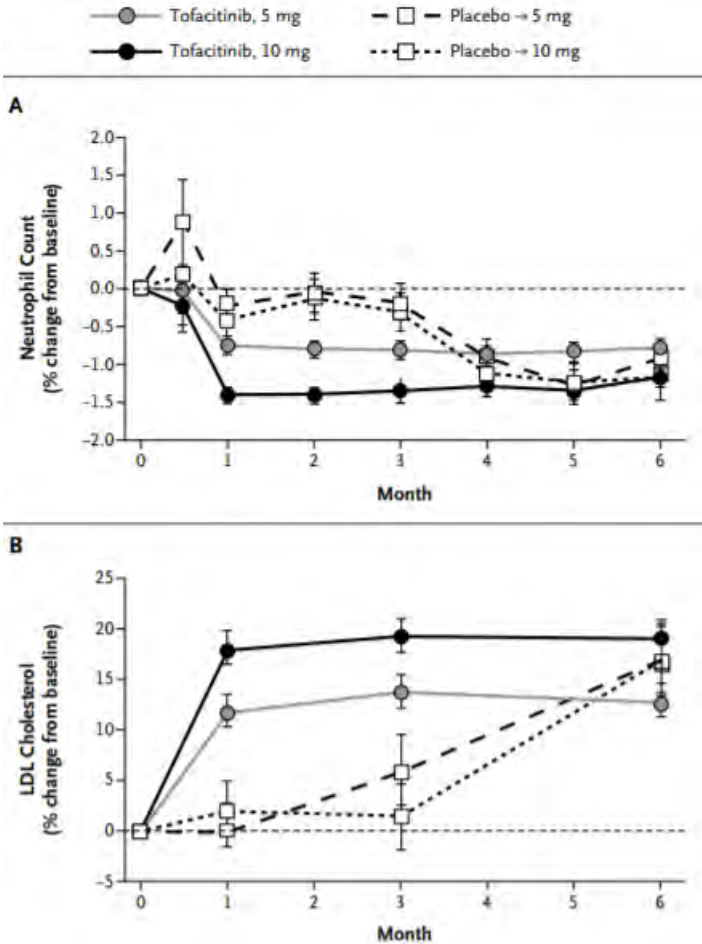
* The crude incidence rates of herpes zoster (HZ) events, with 95% confidence intervals (95% CIs), are expressed per 100 patient-years.

Taux d'incidence des cas d'Herpes Zoster par région géographique dans les phases II et III et les extensions à long terme du Tofacitinib³¹.

Ainsi les essais du Baricitinib n'ont pas mis en évidence de sur-risque concernant le zona. On pourrait penser que cela est dû au fait que le Baricitinib inhibe préférentiellement JAK 1 et 2, ayant ainsi moins d'impact sur les cellules NK via l'inhibition de JAK 3. Mais il s'avère aussi que dans les études Baricitinib très peu de patients ont été inclus en Asie. L'un dans l'autre il est très difficile de dire à ce stade si l'un de ces 2 inhibiteurs de JAK induit un plus fort risque d'infection à Herpes Zoster que l'autre.

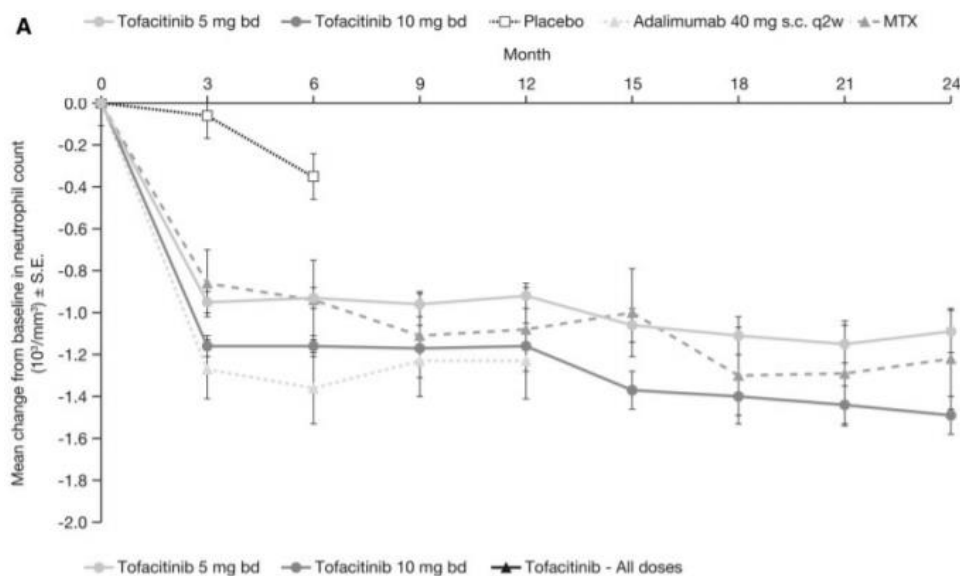
La biologie des JAK peut toutefois nous permettre d'anticiper certains des effets secondaires des traitements inhibiteurs de JAK. Nous avons ainsi vu que le Tofacitinib, inhibiteur préférentiel de JAK1 et 3 inhibe aussi partiellement le JAK2, et que cette inhibition augmente lorsque la dose augmente. Le JAK 2 est impliqué dans la signalisation entraînant la production de neutrophiles. En toute logique, le Tofacitinib devrait avoir un impact sur les neutrophiles et en augmentant la dose cet impact devrait être de plus en plus important.

C'est effectivement le cas en clinique : dans une étude de phase III menée en 2012 comparant le tofacitinib 5mg et 10mg au placebo, on a constaté que cet inhibiteur a bien un effet sur le nombre de neutrophiles, et que cet effet était d'autant plus marqué lorsque l'on utilisait le Tofacitinib à la dose de 10mg plutôt que de 5mg.



Evolution du taux de neutrophiles (A) et de LDL cholesterol (B) selon l'exposition au Tofacitinib 5mg, 10mg ou au placebo³³.

Cette diminution du taux de neutrophiles est cependant comparable à celles que l'on observe avec le méthotrexate, ou avec des anti-TNF comme l'adalimumab³⁴ :



Evolution du taux de neutrophiles selon l'exposition au Tofacitinib 5mg, 10mg, à l'adalimumab, au méthotrexate ou au placebo

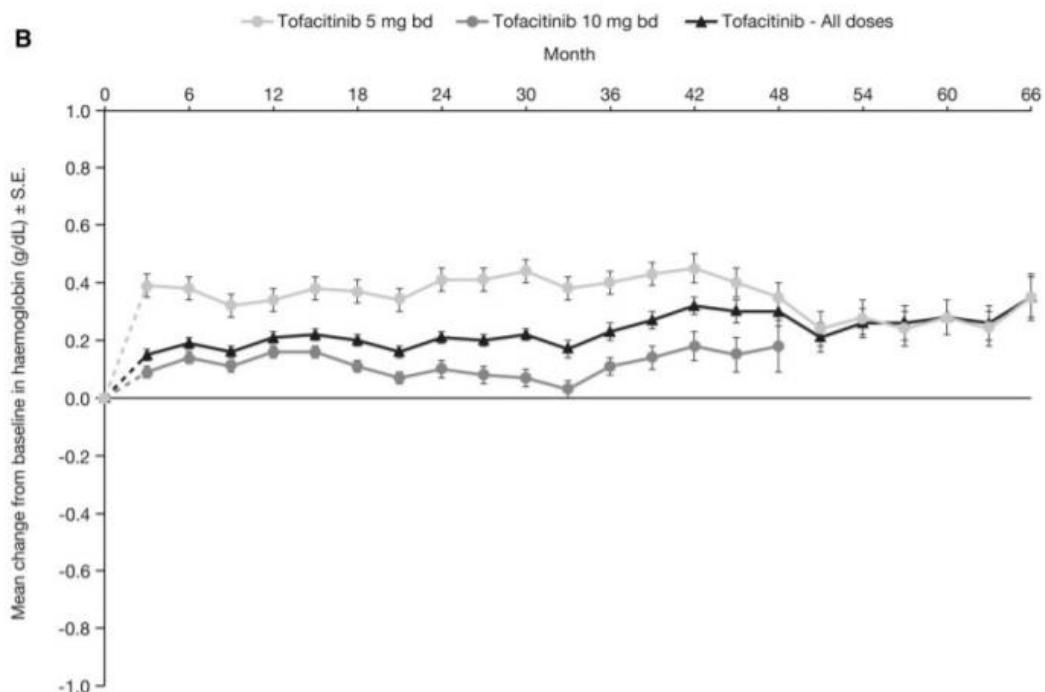
Toujours selon la même logique, nous savons que l'IL-6 est dépendante du JAK1 et du JAK2, le Tofacitinib inhibe donc indirectement l'IL-6. Or grâce aux études sur un inhibiteur de l'IL-6, le Tocilizumab, nous savons que le blocage de l'IL-6 entraîne une augmentation du taux de cholestérol. C'est bien le cas avec le Tofacitinib et là encore, cet effet est dose dépendant.

Les taux de cholestérol sont donc augmentés pendant les 3 premiers mois de traitement, et se stabilisent ensuite. Ces altérations du profil lipidique ne semblent pas associées à un sur-risque d'évènements indésirables cardiovasculaires majeurs, ni dans les études de phase III ni dans les études d'extension à long terme. Toutefois, la *Food and Drug Administration* a rappelé l'importance de respecter les doses de l'AMM pour le Tofacitinib après que les résultats intermédiaires d'une étude de suivi au long cours aient mis en évidence un signal concernant un sur-risque d'embolies pulmonaires chez des patients atteints de PR, avec plusieurs facteurs de risques cardiovasculaires et étant traités à double dose de Tofacitinib (10mg deux

fois par jour). La FDA a également refusé l'AMM au Baricitinib 4mg en raison d'un signal concernant le risque de thromboses veineuses profondes, et n'a donc autorisé que l'usage de la dose de 2mg pour cette molécule aux Etats-Unis.

Ces exemples mettent en lumière un élément très important à garder en tête quand on s'intéresse à la tolérance des inhibiteurs de JAK : la dose administrée joue un rôle capital dans le profil de tolérance de ces molécules.

L'érythropoïétine est dépendante de la voie JAK 2, on s'attend donc là aussi à ce que le Tofacitinib ait un effet sur les taux biologiques d'hémoglobine. Une fois de plus la théorie se vérifie : les patients traités par Tofacitinib voient leur taux d'hémoglobine diminuer. Par ailleurs, les maladies inflammatoires chroniques ont également pour effet de diminuer les taux d'hémoglobine de par l'inflammation systémique causée. Ici, les effets de la maladie et du traitement se contrebalancent : le Tofacitinib fait diminuer le taux d'hémoglobine mais fait aussi diminuer l'inflammation systémique, ce qui permet d'augmenter le taux d'hémoglobine. Le second effet étant plus marqué que le premier, le traitement par Tofacitinib fait finalement remonter le taux d'hémoglobine chez les patients.



Evolution du taux d'hémoglobine chez les patients traités par Tofacitinib 5 ou 10mg dans des études d'extension à long terme.³⁴

A noter que le Baricitinib, qui inhibe préférentiellement JAK1 et 2, a un effet intrinsèque plus marqué sur le taux d'hémoglobine, confirmant que la biologie des JAK peut expliquer en partie leurs effets en clinique.

Concernant le taux d'incidence de cancers, on sait aujourd'hui que les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde ont un risque plus élevé que la population générale de développer diverses pathologies cancéreuses, en raison de deux facteurs : l'inflammation chronique engendrée par la pathologie et l'immunosuppression due aux traitements de fond de la PR.

Les données disponibles à ce jour pour les patients traités par Tofacitinib mettent en évidence un risque de cancer similaire à celui observé chez les patients atteints de Polyarthrite Rhumatoïde traités par médicaments biologiques, et le taux de cancers reste stable dans le temps quelle que soit la durée d'exposition à cette molécule³⁵.

Les points de tolérance abordés précédemment reprennent majoritairement les données du Tofacitinib, en raison du fait qu'il s'agit de l'inhibiteur de jak avec le plus large éventail de données disponibles. Cependant, les profils de tolérance des deux inhibiteurs de JAK actuellement sur le marché (Tofacitinib et Baricitinib) sont très similaires, et très similaires également à ce qui est observées pour les inhibiteurs de JAK en phase de développement avancée, comme le Filgotinib ou l'Upadacitinib.

Si un profil de tolérance « de classe » se dégage, cela n'exclut pas la possibilité d'observer des effets spécifiques à une molécule. Par exemple le Solcitinib, un inhibiteur sélectif de JAK1, a vu son développement stoppé net par l'apparition d'effets indésirables sérieux comme des anomalies de la fonction hépatique sévères mais réversibles ou des syndromes DRESS.

IV) Applications

A) Molécules approuvées

Deux inhibiteurs de JAK sont approuvés à ce jour dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques :

Le Baricitinib dispose d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2017 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en Europe et aux Etats Unis.

Le Tofacitinib est également autorisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde depuis 2012 aux Etats-Unis, et depuis 2017 en Europe.

Plus récemment, en 2018 le Tofacitinib a obtenu deux nouvelles autorisations de mise sur le marché, en Europe et aux Etats-Unis, dans le traitement du Rhumatisme Psoriasique et de la Rectocolite Hémorragique.

Pour la petite histoire : un inhibiteur de JAK1, l'Oclacitinib, est approuvé pour usage vétérinaire dans le traitement de la dermatite atopique canine.

B) Molécules en développement

A ce jour, plusieurs dizaines d'inhibiteurs de JAK sont testés dans diverses indications avec une centaine d'essais cliniques en cours, de la phase I à la phase III.¹⁶

Ces molécules sont testées dans toutes les pathologies communes dont nous connaissons la composante inflammatoire : la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, le psoriasis, la spondylarthrite ankylosante, la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, la dermatite atopique, le lupus systémique érythémateux, l'asthme sévère...

Mais on trouve aussi des pathologies moins répandues : artérite géantocellulaire, alopecie areata, vitiligo, l'arthrite juvénile idiopathique, le lupus érythémateux discoïde.

Le caractère immunosuppresseur des inhibiteurs de JAK a également conduit à leur développement dans la maladie du greffon contre l'hôte, ou dans la transplantation rénale.

Les inhibiteurs de JAK sont principalement testés par voie orale, mais dans les pathologies dermatologiques (dermatite atopique, psoriasis) des formes topiques ont été développées et sont testées.

C) Utilisation dans d'autres aires thérapeutiques

Nous nous sommes concentrés au cours de ce travail sur les maladies inflammatoires chroniques et sur le rôle de la voie JAK-STAT dans la régulation de l'inflammation. Nous avons toutefois également évoqué l'implication de la voie JAK-STAT sur les processus hématopoïétiques, et en particulier celle de JAK2.

Cette implication que nous avons abordée comme une potentielle source d'effets indésirables présente en revanche un intérêt dans une aire thérapeutique autre que l'inflammation : l'oncologie.

En effet, des liens ont été démontrés entre des mutations des JAK et diverses pathologies cancéreuses, en particulier des leucémies et des lymphomes.

Ainsi le Ruxolitinib, un inhibiteur de JAK 1 et 2 dispose depuis 2012 d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle.¹⁶

En effet il a été démontré que la voie JAK STAT joue un rôle clef dans le mécanisme biologique qui aboutit au développement de ces myélofibroses, et inhiber cette voie s'est avéré être une option thérapeutique efficace.

Le Ruxolitinib est également aujourd'hui en cours d'essai dans divers types de lymphomes et plus généralement de nombreux JAK sont testés dans de nombreux syndromes malins.¹²

D) Avenir

L'inhibition de la voie JAK-STAT présente aujourd'hui un intérêt majeur pour les firmes pharmaceutiques de par le large éventail de pathologies théoriquement traitables par ce mécanisme. Tout au long de ce travail nous nous sommes intéressés uniquement aux inhibiteurs de JAK cependant il apparait évident que

l'inhibition des STAT pourrait aussi présenter un intérêt, surtout si elle est sélective. Qu'en est-il donc des inhibiteurs de STAT ?

De nombreux essais ont été réalisés pour tenter de développer des inhibiteurs de STAT dans diverses pathologies, surtout cancéreuses car le rôle des STAT est bien documenté dans la survenue de cancers. Cependant, à ce jour le bilan est mitigé pour plusieurs raisons : problèmes de biodisponibilités de molécules testées, efficacité in vivo décevante, difficulté à obtenir une sélectivité...

Plusieurs approches ont été essayées : bloquer la phosphorylation, bloquer le domaine SH2 pour empêcher la dimérisation ou encore empêcher la liaison à l'ADN. C'est cette dernière approche qui à ce jour semble donner le plus de résultats et qui a permis le développement du premier inhibiteur de STAT adapté à un usage clinique. Actuellement, une poignée d'inhibiteurs de STAT3 sont en cours d'essais cliniques, en phase II pour les plus avancés, dans diverses pathologies cancéreuses.¹² La principale difficulté dans le design de ces inhibiteurs de STAT3 est la très forte homologie entre STAT3 et les autres STAT et en particulier STAT1 qui joue un rôle critique dans les mécanismes de contrôle de l'apoptose et de défense contre les agents pathogènes. Il est donc très difficile d'inhiber efficacement STAT3 en ayant une activité minimale sur STAT1.

De façon intéressante, des chercheurs se sont aperçus que certaines molécules anciennes avaient une action inhibitrice sur les STAT. C'est le cas de la pyriméthamine, du nifruroxaïde, le pimozide mais également de la curcumine, présente dans le curcuma et qui pourrait expliquer les effets retrouvés dans certains modèles animaux de cette molécule sur la prévention des cancers. Les mécanismes moléculaires de leurs interactions avec les STAT ne sont pas encore totalement élucidés à ce jour.

Etant donné la lente progression de la recherche sur les inhibiteurs de STAT, il est probable que l'avenir à court terme de l'inhibition de la voie JAK STAT réside dans les nouvelles générations d'inhibiteurs de JAK ciblés, spécifiques, et il sera intéressant de voir si leur profil d'efficacité et de tolérance diffère de celui des inhibiteurs de JAK moins sélectifs. En clair, de voir si la théorie biologique se traduit par une réalité en thérapeutique.

Conclusion

L'inhibition de la voie JAK-STAT pour le traitement des maladies inflammatoire chroniques illustre parfaitement la manière dont la compréhension fondamentale de la biologie et des mécanismes physiopathologiques permet d'aboutir en pratique à des traitements au mécanisme d'action innovant.

Les inhibiteurs de JAK, qui ont su démontrer leur efficacité en clinique dans de nombreuses pathologies représentent aussi un espoir pour de nombreuses autres maladies à composante auto-immune, orphelines de traitement efficaces pour certaines.

La mise à disposition de cette classe thérapeutique signe aussi le retour des petites molécules chimiques dans une aire thérapeutique où elles avaient été délaissées depuis une quinzaine d'années par la recherche, qui se concentrait presque exclusivement sur les médicaments biologiques.

TABLE DES MATIERES

I) Les cytokines.....	8
A) Définition.....	8
B) Classification.....	8
C) Effets biologiques	11
D) Production.....	15
E) Mode d'action.....	16
F) Les récepteurs.....	17
G) Moyens de blocage de l'action de cytokines.....	18
II) La voie JAK-STAT	20
A) Découverte.....	20
B) Mécanisme	21
C) Structure des JAK et des STAT.....	22
D) Effets de l'activation des STAT	24
E) Rétrocontrôle négatif	24
F) Complexités	25
G) Relations entre les différents JAK et STAT et les récepteurs aux cytokines de type I et II.....	26
III) Les inhibiteurs de JAK.....	32
A) Structure :.....	32
B) Mode d'action :.....	32
C) Sélectivité des inhibiteurs de JAK.....	33
D) Efficacité des inhibiteurs de JAK	36
1) Rhumatologie	36
2) Gastro-entérologie	40
3) Dermatologie	42
4) Conclusion sur l'efficacité.....	44
E) Tolérance des inhibiteurs de JAK.....	45
IV) Applications.....	53
A) Molécules approuvées	53
B) Molécules en développement	53
C) Utilisation dans d'autres aires thérapeutiques.....	54
D) Avenir	54

Bibliographie

1. Schett, G. How cytokine networks fuel inflammation. *Nature* **19**, 822–824 (2013).
2. Glocker, E.-O. *et al.* Inflammatory Bowel Disease and Mutations Affecting the Interleukin-10 Receptor. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2033–2045 (2009).
3. Benham, H. *et al.* Interleukin-23 Mediates the Intestinal Response to Microbial β -1,3-Glucan and the Development of Spondyloarthritis Pathology in SKG Mice. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 1755–1767 (2014).
4. Chabaud, M., Fossiez, F., Taupin, J.-L. & Miossec, P. Enhancing Effect of IL-17 on IL-1-Induced IL-6 and Leukemia Inhibitory Factor Production by Rheumatoid Arthritis Synoviocytes and Its Regulation by Th2 Cytokines. *J. Immunol.* **161**, 409 (1998).
5. Zhang, J.-M. & An, J. Cytokines, Inflammation and Pain. *Int. Anesthesiol. Clin.* **45**, 27–37 (2007).
6. Gaffen, S. L. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 556 (2009).
7. Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M. & O'Shea, J. J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 25–36 (2016).
8. O'Shea, J. The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu. Rev. Med.* (2015).
9. Stark, G. R. & Darnell, J. E. The JAK-STAT Pathway at Twenty. *Immunity* **36**, 503–514 (2012).
10. Schindler, C. W. Series Introduction: JAK-STAT signaling in human disease. *J. Clin. Invest.* **109**, 1133–1137 (2002).

11. Haan, C., Behrmann, I. & Haan, S. Perspectives for the use of structural information and chemical genetics to develop inhibitors of Janus kinases. *J. Cell. Mol. Med.* **14**, 504–527 (2010).
12. O’Shea, J. J. *et al.* The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annu. Rev. Med.* **66**, 311–328 (2015).
13. Shuai, K. & Liu, B. Regulation of JAK–STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 900 (2003).
14. Schwartz, D. M. *et al.* JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **16**, 843 (2017).
15. Jabbari, A. *et al.* Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine* **2**, 351–355
16. Schwartz, D. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev.* **16**, (2017).
17. Bachelez, H. *et al.* Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *The Lancet* **386**, 552–561 (2015).
18. Alicea Velázquez, N. L. & Boggon, T. J. The Use of Structural Biology In Janus Kinase Targeted Drug Discovery. *Curr. Drug Targets* **12**, 546–555 (2011).
19. Sweeney, S. E. & Firestein, G. S. Primer: signal transduction in rheumatic disease—a clinician’s guide. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **3**, 651 (2007).
20. Gaujoux-Viala, C. *et al.* Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* **81**, 287–297 (2014).
21. McInnes, I. B. & Schett, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 429 (2007).

22. Fleischmann, R. *et al.* Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet* **390**, 457–468 (2017).
23. Taylor, P. C. *et al.* Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 652–662 (2017).
24. Mease, P. *et al.* Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1537–1550 (2017).
25. Gladman, D. *et al.* Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1525–1536 (2017).
26. for the European Crohn’s and Colitis Organisation [ECCO] *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J. Crohns Colitis* **11**, 769–784 (2017).
27. Sandborn, W. J. *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 1723–1736 (2017).
28. Vermeire, S. *et al.* Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* **389**, 266–275 (2017).
29. Fragoulis, G. E., McInnes, I. B. & Siebert, S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* **58**, i43–i54 (2019).
30. Guttman-Yassky, E. *et al.* Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-

controlled multiple-dose study. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2018).

doi:10.1016/j.jaad.2018.01.018

31. Strand, V. *et al.* Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res. Ther.* **17**, 362–362 (2015).
32. Winthrop, K. L. *et al.* Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* **66**, 2675–2684 (2014).
33. Sweeney, S. E. & Firestein, G. S. Primer: signal transduction in rheumatic disease—a clinician’s guide. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **3**, 651 (2007).
34. Schulze-Koops, H. *et al.* Analysis of haematological changes in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis across phase 3 and long-term extension studies. *Rheumatology* **56**, 46–57 (2016).
35. Curtis, J. R. *et al.* Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 831–841 (2016).

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

RESUME en français

Le terme maladies inflammatoires chroniques désigne un ensemble hétérogène de pathologies ayant une composante auto-immune commune. En effet, dans toutes ces pathologies les cytokines et leur régulation jouent un rôle prépondérant. Un des mécanismes de régulation de la production de ces messagers cellulaires est la voie des Janus Kinases. La découverte de molécules inhibant cette voie a permis de traiter efficacement ces maladies inflammatoires chroniques et d'offrir un nouvel espoir aux patients atteints de ces pathologies pour lesquelles l'arsenal thérapeutique était bien souvent réduit voire inexistant.

Titre et résumé en Anglais :**Come back of small molecules in the treatment of chronic inflammatory diseases : story of the Janus Kinase Inhibitors.**

Chronic inflammatory diseases are a heterogeneous set of diseases with a common autoimmune component. In all these diseases, cytokines and their regulation play a central role. One of the mechanisms regulating the production of these cellular messengers is the Janus Kinase pathway. The discovery of molecules inhibiting this pathway has made it possible to effectively treat these chronic inflammatory diseases and to offer new hope to patients suffering from these diseases for which the therapeutic arsenal was often reduced or even non-existent.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Inflammation, Cytokine, Janus Kinase, maladies inflammatoires chroniques, inhibiteurs de JAK.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UFR des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX 9

Directeur de thèse : Pr GAIRIN Jean-Edouard.