



HAL
open science

JAK inhibitors in juvenile rheumatic diseases: efficacy, tolerance and type-I interferon profiling, a single center study

Marie Solignac

► **To cite this version:**

Marie Solignac. JAK inhibitors in juvenile rheumatic diseases: efficacy, tolerance and type-I interferon profiling, a single center study. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03867201

HAL Id: dumas-03867201

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03867201>

Submitted on 23 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PEDIATRIE

par

Marie SOLIGNAC

Née le 02 Avril 1994 à Rennes (35)

Présentée et soutenue publiquement le 06 Octobre 2022

**JAK inhibitors in juvenile rheumatic diseases: efficacy, tolerance
and type-I interferon profiling, a single center study**

Présidente du jury : Madame la Professeure Élise LAUNAY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Alexandre BELOT



UNIVERSITÉ DE NANTES

*« Il n'y a que deux héritages durables que nous pouvons espérer donner à nos enfants. L'un
deux, des racines, l'autre, des ailes. »*
Johann Wolfgang von Goethe



REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Élise Launay, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, ainsi que pour votre engagement dans la formation et le parcours des internes nantais.

A Monsieur le Professeur Alexandre Belot, pour la direction de mon travail de thèse, ainsi que pour votre implication dans la formation des plus jeunes, votre sens de la pédagogie et votre passion pour la médecine interne pédiatrique. Mon semestre à Lyon fut extrêmement formateur et agréable grâce à toute l'équipe de rhumatologie pédiatrique.

A Monsieur le Professeur Cyril Flamant, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et pour votre implication, votre bienveillance à l'égard des internes.

A Madame la Docteure Soizic Tiriau et Madame la Docteure Sylvaine Poignant, merci également d'avoir accepté de faire partie du jury. Merci pour votre bienveillance et votre passion pour les enfants et la rhumatologie pédiatrique que vous nous transmettez. Me joindre à votre équipe en Novembre sera un réel plaisir.

A toutes les équipes médicales et paramédicales de pédiatrie du CHU de Nantes, pour ces semestres tous aussi intenses et formateurs. Merci particulièrement à Gwenaëlle, pour ta douceur, ton encadrement et ta disponibilité, et à l'équipe du service de maladies chroniques, où persiste une ambiance respectueuse et dynamique malgré une activité intense.

Aux rhumatologues de Lyon, pour votre accueil durant ces 6 mois, votre confiance et votre encadrement. Merci particulièrement à Cécile, pour ton extrême bienveillance et ta sensibilité.

Aux pédiatres du CHU de Brest, là où tout a commencé.

A Monsieur le Professeur Mohammed Hamidou, pour m'avoir accepté dans votre service et à Cécile pour ces debriefs nécessaires et pour ta confiance durant cette parenthèse dans le monde adulte.

A Nicolas et Gaëlle, pour votre encadrement et votre patience durant cette année de recherche, alors que j'avais tout à apprendre. Travailler et progresser dans cette ambiance pédagogique, rigoureuse mais bienveillante m'apportera bien au-delà de cette année de Master.

A Christine, là encore, les mots « travail », « rigueur » et « bienveillance » prennent tout leur sens, au studio dès le plus jeune âge. Pouvoir revenir à la danse serait un bel accomplissement.

A tous les copains Brestois pour ces belles années étudiantes, et particulièrement à Chloé, Élise, Juliette, Justine. A ces heures tardives de fêtes déguisées mais également à ce soutien précieux dans les périodes difficiles. Malgré la distance, vous revoir est toujours aussi agréable.

A Tanguy, pour cette coloc, ces bons repas du dimanche midi et le début de notre nouvelle vie (de bobos) nantaise. C'est sans doute un peu grâce (ou à cause ?) de toi que j'adore le lupus et les anticorps.



UNIVERSITÉ DE NANTES

Aux co-internes de Pédiatrie, pour ces semestres partagés, ces afterworks improvisés, ce soutien dans les moments de doute, cette belle ambiance. J'ai hâte de vous retrouver.

A Estelle, pour ce bel été lyonnais ensemble.

A Morgane, pour nos belles années lycée (que ça paraît loin !). On a grandi, mais pouvoir assister à ton mariage prochainement me touche beaucoup.

Aux co-internes de St Nazaire et surtout à ceux de Pédiatrie pour ce beau semestre estival. Une sacrée ambiance avec vous au travail, à l'internat ou à la plage ! A Solen et Hélène, j'ai beaucoup appris avec vous ! Ca y est, enfin, elle sera passée cette thèse, depuis le temps qu'on en parle.

A la team de M2, pour cette drôle d'année et ces pauses (prolongées) du midi.

Aux belles rencontres Nantaises, à ces vacances ensemble et ces week-ends en bord de mer que l'on souhaiterait pouvoir être éternels. A tous ces petits et grands moments si agréables, qui rendent ces semaines plus légères.

A Marie-Émeline et à Erwan, pour votre relecture attentive et à Laure pour ton soutien sur ces dernières semaines.

A Élise, à ton amitié si précieuse, pourvu que l'on puisse continuer d'avancer ensemble, dans cette nouvelle vie !

A ma famille, et particulièrement Rose, pour ton soutien sans faille depuis le début des études, malgré les années qui avancent. J'espère pouvoir être plus disponible désormais. Vous voir présents à ma soutenance sera le plus beau cadeau.

A Téo, même à l'autre bout de l'océan, je sais que tu réalises ce que veut dire arriver au bout, au bout d'un long parcours, et de pouvoir enfin faire ce que l'on a toujours voulu faire. A nous d'être heureux maintenant !

A mes parents, pour votre soutien inconditionnel depuis toujours et à chaque moment important, pour vos délicates attentions, votre sensibilité et pour ces valeurs que vous nous avez transmises. Je ne serai jamais arrivée là sans vous.

Enfin à Erwan, pour ton amour, ta force, ta curiosité sans limite, ta sensibilité et ta douceur. Merci d'avoir respecté mes choix, ton soutien au quotidien m'est indispensable. Te voir enfin t'épanouir me remplit de joie. Continuons d'avancer et de partager ensemble ces moments si précieux.



TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	1
A - GENERALITES ET EPIDEMIOLOGIE DES MALADIES RHUMATOLOGIQUES CHRONIQUES EN PEDIATRIE.....	1
1. <i>Les arthrites juvéniles idiopathiques</i>	1
2. <i>Les maladies auto-immunes systémiques</i>	2
3. <i>Les maladies inflammatoires systémiques</i>	3
B - ÉVOLUTION DES THERAPEUTIQUES	4
1. <i>Les traitements conventionnels</i>	4
2. <i>Les inhibiteurs de l'interféron de type 1</i>	5
2. ARTICLE	9
ABSTRACT	9
ABBREVIATIONS	10
INTRODUCTION.....	11
MATERIELS AND METHODS	12
RESULTS	13
<i>Characteristics of the population</i>	13
<i>Effectiveness</i>	18
<i>Type-I interferon immunoprofiling</i>	18
<i>Evolution of corticosteroid therapy</i>	21
<i>Safety</i>	22
DISCUSSION	23
CONCLUSION	28
3. CONCLUSION	29
4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	30



LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
AJI	Arthrite juvénile idiopathique
DMJ	Dermatomyosite juvénile
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Food and Drug Administration
FR	Facteur Rhumatoïde
HAS	Haute Autorité de Santé
IFN	Interféron
IFNAR	Interféron α récepteur
IL	Interleukine
ILAR	International League of Associations of Rheumatology
IRF9	IFN regulatory factor 9
ISG	Interferon-stimulated genes
ISGF3	IFN stimulatory gene factor 3
JAK	Janus Kinase
LES	Lupus érythémateux systémique
PNDS	Protocole National De Soins
PRINTO	Pediatric Rheumatology International Trials Organization
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TYK	Tyrosine Kinase
TNF	Tumor Necrosis Factor



1. INTRODUCTION

A - Généralités et épidémiologie des maladies rhumatologiques chroniques en pédiatrie

Les pathologies rhumatismales pédiatriques sont, pour la plupart d'entre elles, des maladies chroniques ayant une importante morbidité et des conséquences à long terme sur la qualité de vie des patients (1). On distingue parmi elles plusieurs grandes entités comme les rhumatismes inflammatoires chroniques, les maladies auto-immunes systémiques et les maladies auto-inflammatoires systémiques dont le diagnostic a largement progressé ces dernières années.

1. Les arthrites juvéniles idiopathiques

L'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la pathologie chronique rhumatologique pédiatrique la plus commune. Elle est définie par la présence d'arthrites débutant avant l'âge de 16 ans, évoluant depuis au moins 6 semaines et sans étiologie évidente (2). La prévalence actuelle en Europe et Amérique du Nord varie de 16 à 150 cas pour 100 000, avec une incidence annuelle de 2 à 20 cas pour 100 000 (2). En France, environ 4000 enfants de moins de 16 ans seraient atteints d'une forme d'arthrite inflammatoire chronique. L'AJI, loin d'être uniforme, rassemble plusieurs entités aux présentations cliniques et évolutions différentes. La classification utilisée encore actuellement est celle publiée par l'ILAR (International League of Associations of Rheumatology) en 1995, révisée en 2001, décrivant 7 catégories : la forme systémique d'AJI (aussi nommée maladie de Still) (4-17% des cas), l'AJI oligoarticulaire c'est à dire touchant au maximum 4 articulations (persistante ou étendue) (27-56%), la forme polyarticulaire (plus de 4 articulations) sans facteur rhumatoïde (FR) dite séronégative (11-28%), l'AJI psoriasique (2-11%), l'arthrite associée aux enthésopathies (3-11%), la forme polyarticulaire avec FR positif, dite polyarthrite rhumatoïde juvénile (2-7%) et enfin les arthrites indifférenciées (PNDS HAS). Cette classification largement utilisée depuis 25 ans est désormais remise en cause grâce à l'avancée des connaissances physiopathologiques. Une nouvelle définition et classification est en cours de travail par le groupe PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) avec notamment la création d'une catégorie spécifique pour la forme d'AJI à début précoce (avant 6 ans) de la fille, à anticorps anti-nucléaires positifs et au risque majoré d'uvéite antérieure (3,4).



2. Les maladies auto-immunes systémiques

Les connectivites, en particulier le lupus érythémateux systémique et la dermatomyosite juvénile, sont des pathologies auto-immunes multi-systémiques rares, mais potentiellement sévères, pourvoyeuses d'une morbidité et d'une mortalité significative.

Le lupus érythémateux systémique (LES) à début juvénile est une maladie complexe et hétérogène, définie par l'apparition des symptômes avant l'âge de 18 ans, et représente jusqu'à 15 à 20% de la totalité des patients lupiques. L'incidence estimée varie entre 0,36 et 2,5 pour 100 000 enfants, avec une prévalence de 1,89 à 34,1 pour 100 000 (5). L'âge médian au diagnostic est d'environ 12,6 ans (6). Les critères diagnostiques étaient historiquement définis par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982. Ceux-ci ont été révisés en 1997 chez les patients adultes et ont longtemps été utilisés y compris pour le diagnostic de LES à début juvénile. Plus récemment, l'ACR et la European League Against Rheumatism (EULAR) ont développé de nouveaux critères de classification (the EULAR/ACR-2019 criteria) chez l'adulte, en cours de validation pour les patients pédiatriques. Les atteintes cutanées, articulaires, rénales ou hématologiques sont les plus classiques, mais d'autres atteintes notamment neurologiques, digestives ou cardiaques sont possibles et potentiellement sévères aussi bien au diagnostic qu'au cours de l'évolution de la maladie. Malgré des critères de classification et une stratégie thérapeutique similaires, plusieurs éléments amènent à penser que la physiopathologie du LES à début juvénile est probablement, au moins en partie, différente de celle de l'adulte. En effet, on retrouve une maladie plus active au diagnostic et au cours du suivi dans les LES à début précoce avec notamment une atteinte rénale plus fréquente et plus sévère. La forte prédominance féminine habituellement décrite dans les formes adultes est moins marquée dans les formes juvéniles (4.7–5.6:1), voire nulle avec un risque équivalent dans les formes très précoces (début avant 5 ans). Enfin, environ 7% des LES à début juvénile sont des formes monogéniques, par mutations sur un gène tel que *CIQ*, *C1R*, *C2*, *C4*, *DNASE1L3*, *PRKCD* (6–9).

La dermatomyosite juvénile (DMJ) quant à elle représente la forme la plus fréquente (80%) de myopathies inflammatoires idiopathiques de l'enfant. Elle se caractérise par une atteinte inflammatoire chronique musculaire (avec classiquement une faiblesse musculaire proximale symétrique et axiale) et cutanée, associée à une vasculopathie et de façon plus hétérogène à d'autres atteintes systémiques (cardiaque, gastro-intestinale, articulaire, pulmonaire). L'incidence estimée serait de 3,2 à 4 cas par million d'enfants par an aux États-Unis (contre 2 à 20 cas par million d'habitants et par an chez l'adulte) avec un sex-ratio de 2,3 filles pour 1



garçon (10,11). L'âge médian au diagnostic est d'environ 7 ans (HAS). De récents travaux menés par l'EULAR/ACR en 2017 ont permis de mettre au point des critères diagnostiques pour les myopathies inflammatoires idiopathiques de l'adulte et de l'enfant (12). Des points sont attribués à un certain nombre de caractéristiques cliniques, y compris à des éléments retrouvés à la biopsie cutanée, donnant finalement un score total pouvant être secondairement utilisé comme une aide au diagnostic de myopathie inflammatoire. Leurs rôles en pratique clinique restent à déterminer. En revanche, la mise en évidence dans le sérum d'auto-anticorps spécifiques des myosites (retrouvés dans 50 à 70% des DMJ) a permis de définir plusieurs sous-groupes avec atteintes cliniques similaires et cette classification sérologique est largement plus utilisée en pratique (13).

3. Les maladies inflammatoires systémiques

Ces dernières années, d'importants progrès ont été réalisés dans la caractérisation phénotypique et génotypique des maladies inflammatoires systémiques monogéniques ainsi que dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'immunité innée menant à un excès d'inflammation. En effet, l'apparition d'un phénotype auto-inflammatoire de façon précoce dans l'enfance oriente le plus souvent vers un syndrome d'origine génétique. Les 4 pathologies inflammatoires monogéniques historiquement décrites étaient la fièvre méditerranéenne familiale (FMF, associée au gène *MEFV*), les cryopyrinopathies (mutations sur le gène *NLRP3*), le syndrome périodique associé au récepteur du TNF (gène *TNFRSF1A*) et le déficit en mévalonate kinase (mutations sur le gène *MVK*), toutes les 4 responsables d'un tableau de fièvre récurrente (14). Ces 10 dernières années, ce sont plus d'une cinquantaine de nouvelles maladies monogéniques inflammatoires systémiques qui ont été décrites, grâce notamment aux progrès en génétique permettant l'identification précise de la mutation responsable et ce de façon plus rapide et moins coûteuse (14). Dans ce contexte, l'équipe de Y. Crow a décrit un groupe particulier de maladies inflammatoires à transmission mendélienne, caractérisées par la présence en excès d'interférons de type 1, logiquement nommées les interféronopathies de type 1 (15). Décrites dès 1957, les interférons (IFN) sont de petites cytokines sécrétées de façon ubiquitaire par toutes les cellules nucléées, y compris les macrophages, les lymphocytes, les cellules dendritiques, les fibroblastes et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (16,17). On en distingue trois groupes : les interférons de type 1 (α et β), les interférons de type 2 (γ) et ceux de type 3 (λ). Les interférons de type 1 interviennent principalement dans la défense anti-virale et anti-tumorale. Leur présence en excès provoque de multiples symptômes d'inflammation



chronique avec des lésions cutanées évocatrices (lipodystrophies, engelures, lésions cutanées vasculaires), des atteintes neurologiques (présence caractéristique de calcifications intracérébrales, paraparésie spastique) voire une atteinte pulmonaire (fibrose interstitielle ou hémorragie pulmonaire), accompagnés d'un syndrome inflammatoire biologique et d'un taux élevé d'IFN α . Le syndrome d'Aicardi-Goutières a été l'une des première interféronopathie décrite chez des patients présentant un tableau clinique et radiologique très semblable à celui retrouvé chez les enfants ayant des séquelles d'une infection virale acquise in-utero (syndrome pseudo-TORCH (Toxoplasmose, Rubéole, Cytomégalo virus, Herpes, Autres)). Les atteintes sont principalement cutanées et neurologiques avec une encéphalopathie progressive débutant tôt dans l'enfance, associées à une augmentation de l'activité IFN α retrouvée dans le sérum et le liquide céphalorachidien des patients (15). Depuis, d'autres syndromes ont été décrits, aux phénotypes variés et potentiellement sévères, comme le « *STING-associated vasculopathy of infancy* » (SAVI) (gène *STING1*), le COPA syndrome (gène *COPA*), les formes monogéniques de LES ou la spondylo-enchondro-dysplasie (gène *ACP5*).

B - Évolution des thérapeutiques

1. Les traitements conventionnels

Grâce à la découverte et l'identification récente des voies de signalisation des cytokines préférentiellement impliquées, le traitement des maladies auto-immunes systémiques et inflammatoires pédiatriques a beaucoup évolué au cours des 2 dernières décennies, transformant ainsi leur prise en charge (18,19). Il s'agit par exemple de l'implication de l'interleukine-1 (IL-1) et de l'interleukine-6 (IL-6) dans la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (20,21) ou dans certaines maladies auto-inflammatoires monogéniques (les cryopyrinopathies) ; Ou bien de l'IL-18 et interféron gamma dans certaines formes d'arthrite juvénile idiopathique systémique se compliquant de syndromes d'activation macrophagique (20) ; Ou enfin comme l'implication du tumor necrosis factor alpha (TNF α) dans les arthrites juvéniles idiopathiques (21,22) ou de l'IL-17 et IL-23 dans les AJI psoriasiques (21). Ces progrès physiopathologiques ont permis le développement d'immunosuppresseurs biologiques tels que les anticorps monoclonaux et protéines recombinantes, ciblant spécifiquement ces cytokines ou leur récepteur. Ces molécules ont ainsi révolutionné la prise en charge de ces maladies qui reposait jusqu'alors principalement sur les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, les glucocorticoïdes, puis le méthotrexate (22). Néanmoins, de nombreux patients restent



insuffisamment contrôlés par les thérapeutiques actuellement disponibles et ce malgré l'utilisation de plusieurs lignes de traitements (23,24). Dans une étude de 2014 évaluant l'activité de la maladie chez 176 adultes 30 ans après le diagnostic d'arthrite juvénile idiopathique, 41% avaient encore une maladie active ou nécessitaient la poursuite d'un traitement, tandis que 20 à 25% des patients étaient en rémission complète (25). Du fait de l'utilisation de multiples lignes de traitements et des thérapeutiques au long cours, les patients pédiatriques restent particulièrement à risque de développer à terme une toxicité et des effets indésirables. Les glucocorticoïdes sont désormais bien connus pour induire des effets secondaires, notamment en cas de traitement au long cours et à fortes doses, tels que l'apparition de perturbations métaboliques (augmentation de l'appétit, prise de poids, ralentissement de la croissance, intolérance glucidique), des complications ostéo-calciques (ostéoporose), ophtalmologiques (cataracte, glaucome) et des troubles de l'humeur (21). Par ailleurs, les traitements immunosuppresseurs chimiques et biologiques, bien qu'ayant prouvé leur efficacité dans de nombreuses pathologies rhumatologiques et révolutionné leur prise en charge, ne sont également pas dénués d'effets indésirables. Outre leurs effets secondaires propres à chaque molécule, ils augmentent en particulier le risque d'infection sévère et possiblement le risque néoplasique (26). De plus, ils sont pour la plupart d'entre eux uniquement disponibles par voie injectable, une voie d'administration d'autant plus contraignante pour cette population pédiatrique. Ainsi, malgré ces avancées thérapeutiques, de nouveaux traitements restent nécessaires.

2. Les inhibiteurs de l'interféron de type 1

Plus récemment, les traitements ciblant la voie JAK-STAT et en particulier les interférons de type 1, sont devenus prometteurs dans la prise en charge de diverses affections immunologiques et inflammatoires de l'adulte et de l'enfant (19). Cette cascade de signalisation se compose de 3 éléments : un récepteur transmembranaire et spécifique de chaque cytokine, une kinase et un facteur de transcription. Ce récepteur est constitué d'un domaine intracellulaire constitutivement lié à une tyrosine kinase de la famille JAK (Janus kinase) dont il existe 4 types chez l'Homme : Janus kinase 1 (JAK1), JAK2, JAK3 et Tyrosine kinase 2 (TYK2). Suite au contact de la cytokine avec son récepteur spécifique, l'enzyme JAK activée phosphoryle l'extrémité intracellulaire du récepteur permettant le recrutement du facteur de transcription STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) puis sa phosphorylation. Le facteur de transcription de la famille STAT, dont il existe 7 types (STAT1-5a/b et 6), se sépare alors

du domaine intracellulaire du récepteur, s'homo- ou hétérodimérise et s'associe à l'IFN regulatory factor 9 (IRF9) afin de former le complexe appelé IFN stimulatory gene factor (ISGF) 3. Ce dernier transloque dans le nucleus et induit ainsi la transcription puis l'expression de gènes spécifiques en réponse à l'activation par la cytokine (Figure 1) (27). Ces gènes ont pour la plupart des fonctions de prolifération ou de différenciation cellulaire et interviennent dans le contrôle du système immunitaire et de la réponse inflammatoire (16,28). Cette cascade de signalisation intervient dans la régulation de fonctions biologiques importantes et d'un grand nombre de cytokines dont l'interleukine-6 et les interférons de type 1 et 2 (19). Chaque cytokine reconnaît un récepteur spécifique. Dans le cas des IFN de type 1, le récepteur est hétérodimérique constitué des 2 sous-unités IFN- α récepteur 1 (IFNAR1) et IFNAR2. Chaque récepteur cytokinique est également spécifique d'une combinaison JAK/STAT et plus précisément les enzymes JAK1/TYK2 et STAT1/STAT2 pour la voie de l'IFN α/β (17). La présence excessive de ces interférons dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien entraîne ainsi une activation disproportionnée de cette voie de signalisation.

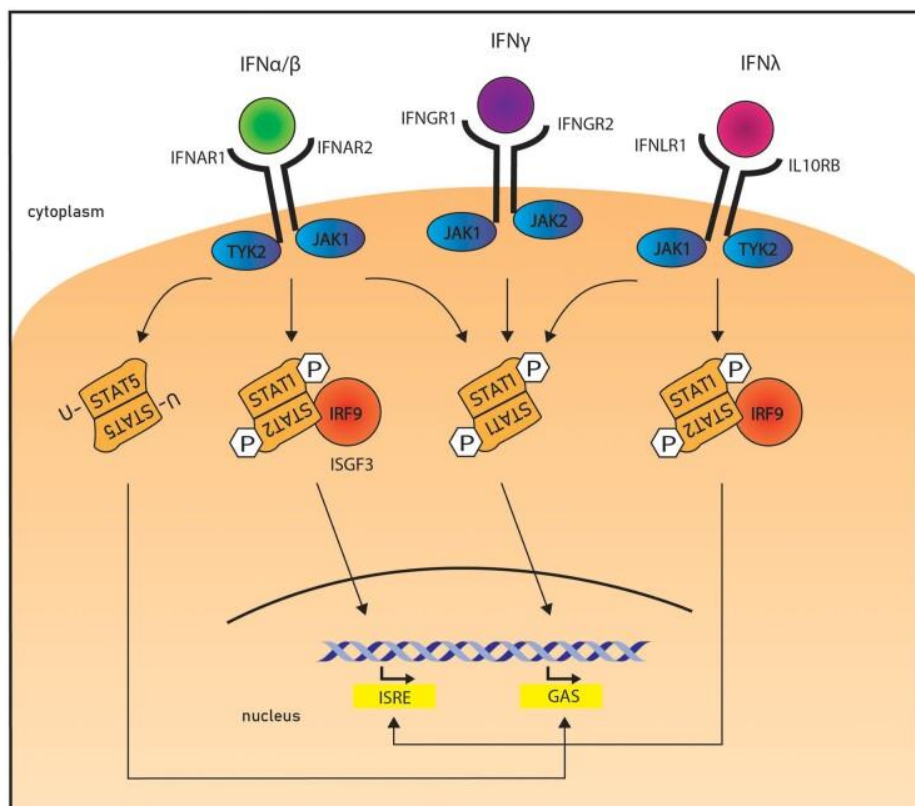


Figure 1 : Cascade de signalisation de la voie JAK/STAT interféron-induite. Après liaison de l'interféron à son récepteur spécifique, activation et phosphorylation de l'enzyme intracellulaire JAK ou TYK, qui phosphoryle à son tour STAT, permettant ainsi son homo- ou hétérodimérisation. STAT se lie à l'IRF9 pour former le complexe ISGF3, qui transloque ensuite dans le noyau et induit la transcription de gènes cibles. *Verweyen et al., 2022.*



Les IFN α et β circulent de façon physiologique en trop faibles concentrations dans le sérum pour être dosés directement par technique ELISA. Une mesure indirecte de leur concentration est utilisée en pratique par quantification de l'ARN messager de 6 gènes (*SIGLEC1*, *IFI27*, *IFI44L*, *IFIT1*, *ISG15*, *RSAD2*) dont la transcription est stimulée par la présence d'IFN de type 1 dans la cellule (ISG, Interferon-stimulated genes). Cette mesure, comparée à celle de témoins sains, permet d'établir un score : on parle de score ou signature interféron, positive au-delà d'un certain seuil (établi par le laboratoire) (29,30).

Les inhibiteurs de JAK ont initialement été utilisés puis autorisés dans le traitement de certaines pathologies hématologiques et oncologiques de l'adulte. Le ruxolitinib (inhibiteur JAK1/JAK2) a en effet été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) en 2011 dans la prise en charge des myéloproliférations secondaires à la mutation V617F de *JAK2* (31). Outre le ruxolitinib, le baricitinib (inhibiteur JAK1/JAK2) et le tofacitinib (inhibiteur JAK1/JAK3) sont les deux autres molécules de première génération, dits non-sélectifs ou pan-inhibiteurs, tandis que les inhibiteurs de 2^{ème} génération sont désormais plus sélectifs en ne ciblant qu'une seule enzyme. Chez l'adulte, le tofacitinib et le baricitinib ont été validés dans de nombreux essais contrôlés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (32–34), de l'arthrite psoriasique et de la rectocolite hémorragique (34). Par ailleurs, du fait de la mise en évidence récente de l'implication de la voie de l'interféron de type 1 dans les maladies de système, quelques case reports ou séries de cas rapportent l'utilisation d'inhibiteurs de JAK dans des pathologies telles que les dermatomyosites et polymyosites, les sclérodermies systémiques, le syndrome de Goujerot Sjögren (35). De plus, la voie de l'interféron de type 1 est également la cible de molécules récemment évaluées dans le lupus érythémateux systémique, avec cependant un mécanisme d'action différent. Ainsi, l'anifrolumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'interféron de type 1 IFNAR1, semble être un candidat prometteur dans la prise en charge du LES modéré à sévère réfractaire aux traitements conventionnels dans deux essais de phase 3 randomisés contrôlés contre placebo (36). Des études supplémentaires sont cependant nécessaires afin d'évaluer cette molécule plus spécifiquement dans les néphropathies lupiques actives sévères (37).

En pédiatrie, le tofacitinib est le premier inhibiteur de JAK à avoir été évalué dans les arthrites juvéniles idiopathiques. Il est autorisé depuis Septembre 2020 par la FDA chez les patients de plus de 2 ans ayant une forme polyarticulaire d'AJI et depuis Août 2021 par la Commission Européenne dans cette même indication ainsi que dans les arthrites juvéniles psoriasiques (38). Par ailleurs, un essai randomisé contrôlé de phase 3 est actuellement en cours évaluant le baricitinib dans le traitement des uvéites associées aux AJI (ou uvéite antérieure chronique à



anticorps antinucléaires positifs) réfractaires aux traitements conventionnels (corticothérapie locale, méthotrexate ou biologiques) (39). Deux autres essais contrôlés randomisés sont également en cours évaluant l'efficacité et la tolérance du tofacitinib et du baricitinib dans l'AJI systémique (Clinical Trials NCT03000439 et NCT04088396). De façon similaire aux pathologies rhumatismales et inflammatoires adultes, l'implication de la voie de l'interféron de type 1 a été mise en évidence dans les LES juvéniles, les DMJ et les interféronopathies de type 1, en retrouvant notamment une signature interféron positive chez ces patients (29). Hormis ces quelques essais contrôlés dans les AJI, la littérature repose par ailleurs principalement sur des case reports et petites séries rapportant l'utilisation du ruxolitinib, baricitinib et tofacitinib dans la prise en charge de pathologies telles que les dermatomyosites juvéniles et les interféronopathies de type 1 avec des résultats prometteurs (39–49). A partir de la cohorte parisienne de patients suivis pour une dermatomyosite juvénile, Le Voyer et al. retrouvent une maladie cliniquement inactive chez 5 patients sur 10, 6 mois après l'introduction de ruxolitinib ou baricitinib, avec une tolérance globalement bonne à l'exception d'un taux important de zona (42). Trois autres études monocentriques récentes rapportent leur expérience de l'utilisation des inhibiteurs de JAK en rhumatologie pédiatrique. En 2020, Pin et al. décrivent 7 patients atteints de diverses affections inflammatoires (lupus érythémateux systémique juvénile, AJI polyarticulaire, interféronopathies de type 1, sclérodémie systémique juvénile), traités par tofacitinib, baricitinib ou ruxolitinib. Une amélioration clinique était observée chez tous les patients (46). De façon similaire, Li et al. rapportent en 2022 les données issues de leur cohorte à Pékin de 6 patients suivis pour une interféronopathie de type 1 et traités par tofacitinib ou ruxolitinib. Les auteurs décrivent principalement l'amélioration des lésions cutanées et des épisodes fébriles sans évènement indésirable grave (40). Enfin, la cohorte pédiatrique la plus conséquente décrit l'utilisation de tofacitinib depuis au moins 6 mois chez 24 enfants suivis pour une dermatomyosite juvénile, une AJI ou une pathologie inflammatoire systémique non classée (50). Une réponse complète était observée chez 10/24 enfants, là encore sans effet indésirable grave. Ainsi, en dehors des arthrites juvéniles idiopathiques polyarticulaires ou psoriasiques, il n'existe pas de recommandations ni de données suffisantes concernant les indications, le dosage optimal et la sécurité de ces molécules en rhumatologie pédiatrique.

L'objectif de cette étude est de décrire la tolérance et l'efficacité des traitements inhibiteurs de JAK dans une cohorte monocentrique de vingt-deux enfants suivis en rhumatologie pédiatrique. Une attention particulière sera portée à la signature interféron et son évolution sous traitement.



2. ARTICLE

JAK inhibitors in juvenile rheumatic diseases: efficacy, tolerance and type-I interferon profiling, a single center study

ABSTRACT

Objectives – Treatments recently developed targeting the JAK/STAT pathway need to be assessed in pediatric rheumatic diseases.

This study aimed to describe the safety and efficacy of JAK inhibitors in a monocentric cohort of twenty-two children diagnosed with various pediatric rheumatic diseases, with a focus on interferon-stimulated genes assessment and its evolution under treatment.

Methods – We conducted a single-center retrospective study of patients with either connective tissue diseases (juvenile dermatomyositis or systemic lupus erythematosus), monogenic type-1 interferonopathies or polyarticular and systemic juvenile idiopathic arthritis, treated by JAK inhibitors. According to physicians' opinion, treatment effectiveness was retrospectively classified at 12 months as a complete response (CR) in the absence of disease activity, partial response (PR) when there were at least 50% improvement in a number of criteria or no response (NR). Interferon signature was measured from total blood by Nanostring.

Results - Twenty-two children were retrospectively included in our study, treated either by baricitinib (n=19) or ruxolitinib (n=3). The maintenance rate of JAK inhibitors was 85,2% at 12 months and 75% at 24 months. Complete response was achieved at 12 months in 9/22 (41%) patients. 6/22 (27%) patients were non-responders and treatment had been discontinued in 5 of them. In connective tissue disease group, IFN signature was significantly reduced 12 months after JAKinhibs onset ($p=0,0312$) while it remained negative in JIA patients. IFN-score decreased between M0 and M12 though with no significant difference and without reaching normal values in monogenic type-1 interferonopathie group. At 12 months, daily GC doses had been reduced with a median dose of 0,16 mg/kg/day (IQR 0,11; 0,33) ($p=0,0425$). 7/22 (32%) patients had experienced side effects, infections being the most common.

Conclusion - JAK inhibitors appear to be a promising treatment of immune-mediated pediatric diseases. Occurrence of adverse events and metabolic changes need to be monitored on a long-term basis. More data are needed to assess the use of IFN signature as a biomarker in children who are receiving JAK inhibitors.

KEY WORDS

JAK inhibitors ; Type-1 interferon ; Biomarker ; IFN signature ; Rheumatic pediatric diseases



ABBREVIATIONS

AGS	Aicardi Goutieres syndrome
ANA	Antinuclear Antibody
CMAS	Childhood Myositis Assessment Scale
CPK	Creatinine Phosphokinase
CRP	C-Reactive Protein
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate
GC	Glucocorticosteroids
HCQ	Hydroxychloroquine
IFN	Interferon
IFN-I	Type-1 Interferon
IL	Interleukin
ISG	Interferon-Stimulated Genes
IVIg	Intravenous Immunoglobulins
JAK	Janus Kinase
JAKinhibs	Janus Kinase Inhibitors
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis
pJIA/sJIA	Polyarticular juvenile idiopathic arthritis/systemic juvenile idiopathic arthritis
JDM	Juvenile dermatomyositis
MAS	Macrophage Activation Syndrome
MMF	Mycophenolate Mofetil
MMT	Manual Muscle Testing
MTX	Methotrexate
NSAID	Non-Steroidal Anti-inflammatory Drug
SAVI	Sting-Associated Vasculopathy in Infancy
SLE	Systemic Lupus Erythematosus
SPENCD	Spondyloenchondrodysplasia
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TNF	Tumor Necrosis Factor
WES	Whole Exome Sequencing
WEG	Whole Genome Sequencing



INTRODUCTION

Over the past two decades, treatment of pediatric rheumatic diseases and patient prognosis have been considerably improved by the development of biologic therapeutics targeting specific cytokines implicated in their pathophysiology (22). However, a number of children remains inadequately controlled by conventional therapeutics, or relapses after stopping treatments (23,24). Recently, type-1 interferon (IFN-I) has been proven to be implicated in some pediatric rheumatic diseases and the upregulation of this cytokine can be now routinely screened in whole blood by measuring six representative interferon-stimulating gene transcripts (30). Molecules targeting this pathway have been developed and need to be assessed in pediatrics (29). Janus kinase (JAK) inhibitors are small oral molecules, inhibiting the JAK/Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT) intracellular pathway. The JAK/STAT signaling pathway converts extracellular stimuli into intracellular activation or regulation messages. This signaling pathway is shared by many cytokine receptors like interleukin-6 (IL-6) or IFN receptors and regulate cell proliferation or differentiation, thereby controlling the immune system and inflammatory response (16,28). Three JAK inhibitors have been authorized in adult rheumatic diseases. Tofacitinib (JAK1/JAK3 inhibitor) and baricitinib (JAK1/JAK2 inhibitor) have been validated by randomized controlled trials in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis (32–34,51), while ruxolitinib (JAK1/JAK2 inhibitor) is approved in myelofibrosis (31). In pediatrics, tofacitinib has been recently licensed (since 2021 in Europe) in polyarticular and psoriatic forms of juvenile idiopathic arthritis (38). Two ongoing randomized controlled trials are assessing tofacitinib and baricitinib in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (Clinical Trials NCT03000439 et NCT04088396) and another one is testing oral baricitinib in pediatric patients with refractory JIA-uveitis or chronic ANA-positive uveitis without systemic features (39). Therefore, apart from an increasing number of case reports and case series, no recommendations exist concerning JAK inhibitors utilization in others rheumatic pediatric diseases, especially those with a positive interferon signature (juvenile systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, type-1 interferonopathies) (45–49,52). Three case series with off label usage of JAK inhibitors have been reported so far in juvenile rheumatic diseases. Le Voyer et al. reported data in 2021 on ten children treated with baricitinib or ruxolitinib for juvenile dermatomyositis (42). Another monocentric study reported the experience of ruxolitinib or tofacitinib in six patients with type-1 interferonopathies and observed an improvement in cutaneous lesions and fever episodes (40). In 2022, Kostik et al. published results from a monocentric cohort of twenty-four children treated with tofacitinib



for DMJ, JIA or systemic inflammatory disease (50). All these studies have reported an overall good tolerance of treatments without serious side effects but an increase of herpes zoster and upper respiratory infections. In addition, they seem to provide promising results as some patients have a clinically inactive disease at 6 months (42) whereas others show no effect. Importantly, no specific biomarkers have been tested so far. More data are needed on the real-world utilization and tolerance of JAK inhibitors in pediatric rheumatic diseases.

Herein, we report the safety and efficacy of JAK inhibitors in a monocentric cohort of twenty-two children diagnosed with various pediatric rheumatic diseases with a focus on ISG assessment and its evolution under treatment.

MATERIALS AND METHODS

Data collection

A retrospective analysis was performed on children who had been treated with JAK inhibitors and followed in the referral center for Rare Pediatric Rheumatism and Systemic Autoimmune Diseases (RAISE) in Lyon hospital between May 2015 and June 2022. Inclusion criteria were: children with a diagnosis of systemic autoimmune or inflammatory disease, past or current treatment by JAK inhibitors (JAKinhibs), age under 18 at the start of JAKinhibs. Gender, age, diagnosis, dosage of the administered JAKinhibs or previous and concomitant medications were collected. During treatment's period, clinical manifestations, dose of glucocorticoids (GC), side effects and laboratory parameters were collected retrospectively from the electronic database at baseline (M0), then 3, 6, and 12 months later and at the last follow-up visit.

According to physicians' opinion, treatment effectiveness was retrospectively classified at 12 months (or at last visit for patients treated for less than 12 months) between complete response (CR) in the absence of disease activity, partial response (PR) when there were at least 50% improvement in a number of criteria, or no response (NR) if there were no changes or less than 50% improvement in disease activity. Criteria for disease activity improvement were as follows: for pJIA, decrease in the number of active joints, ESR (erythrocyte sedimentation rate), CRP (C-reactive protein). For sJIA, decrease in the number and duration of skin rashes and fever episodes, improvement in active joints, ESR and CRP. For JDM patients, improvement in muscle strength assessed by the Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS, range 0-52) and the Manual Muscle Testing (MMT) scale (range 0-80), in skin rashes, muscle enzymes (Aldolase, CPK), ESR and CRP. For SLE, absence of clinical symptoms, normalization of proteinuria and improvement of hypocomplementemia (C3: 0,82-1,6 g/L ; C4: 0,14-0,32 g/L;



CH50 superior to 41 U/mL). And finally, for type 1 interferonopathies, decrease in the number, duration and intensity of fever and skin rash episodes and improvement in pulmonary symptoms. Interferon signature was measured from total blood by Nanostring, a real-time PCR quantification of the expression of six IFN stimulated genes (*IFIT1*, *IFI27*, *IFI44L*, *ISG15*, *SIGLEC1*, *RSAD2*) in Lyon hospital. A score above 2.3 was considered positive.

Data analysis

Demographic, baseline and disease evolution characteristics (M3, M6, M12 and last visit) were summarized using descriptive statistics. Distribution of diseases (types and subtypes) and safety of JAKinhibs were described. To analyze at baseline (M0, before JAKinhibs initiation) and the evolution (M3, M6 and M12) of interferon signature and inflammatory markers (CRP and ESR), the population was divided according to rheumatic diseases into 3 groups: connective tissue disease (SLE and JDM), JIA (sub-divided into polyarticular and systemic form) and type-1 monogenic interferonopathie and presented by descriptive analyses. Non-parametric tests (Wilcoxon matched-pairs test, Kruskal-Wallis test and Spearman correlation, as appropriate) were used to compare the groups. Missing data were not included in the analyses. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$ for all analysis performed with two-tailed tests. Statistical analysis and figures were performed using GraphPad Prism version 9.4.1 for Mac, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com. The study was approved by local ethic committee.

RESULTS

Characteristics of the population

Twenty-two children were retrospectively included in our study and met inclusion criteria (JAK inhibitor initiation, rheumatic disease, treatment onset before 18) (Table 1). Three patients (13,6%) were diagnosed with juvenile dermatomyositis; four (18,2%) with juvenile systemic lupus erythematosus; four (18,2%) diagnosed with monogenic type-1 interferonopathie (in which two patients with Aicardi-Goutieres syndrome (AGS) carrying mutations in *SAMHD1*, one patient with COPA-like syndrome and the last one diagnosed with SAVI (and mutation *STING*)); ten patients (45,4%) presented with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis and finally, one patient (4,5%) had a Behçet's like syndrome. Diagnosis (with specific gene mutation if known), previous medications reported chronologically from first to last one

before JAK inhibitors (JAKinhibs), age at diagnosis and at JAKinhibs initiation are detailed for each patient in Table 1.

Table 1 : Clinical characteristics and treatment details of the population.

Patient	Sex	Diagnosis and Symptoms	Mutation	Age at diagnosis	Previous Medications	Age of JAKinhibs	JAKinhibs	Maximum dose (mg/kg/d)	Concomitant treatments	Response to treatment
#1	M	JDM, anti-NXP2	NA	3 y, 4 m	Corticosteroids, MTX, HCQ, Rituximab	4 y	Baricitinib	0,3	Corticosteroids, MTX, Rituximab, HCQ	NR
#2	M	Seronegative JDM (anti-actine)	NA	7 y	Corticosteroids, MTX, HCQ, MMF, IVig, Rituximab	9 y, 2 m	Baricitinib	0,16	Corticosteroids, MTX, HCQ	PR
#3	F	JDM, anti-TIF1 gamma	NA	13 y, 8 m	Corticosteroids	13 y, 9 m	Baricitinib	0,13	Corticosteroids, HCQ, MTX	PR
#4	F	SLE	NA	14 y, 7 m	Corticosteroids, Rituximab, HCQ, MMF	15 y, 3 m	Baricitinib	0,15	Corticosteroids, MMF, HCQ	CR
#5	F	SLE (chilblains)	NA	12 y, 4 m	HCQ, MTX, Thalidomide, Corticosteroids, Rituximab	17 y, 11 m	Baricitinib	0,11	Corticosteroids, HCQ	PR
#6	F	SLE	NCWES	12 y, 6 m	HCQ, Corticosteroids, MMF, Tacrolimus, Rituximab	14 y, 9 m	Baricitinib	0,09	Corticosteroids, HCQ	PR
#7	F	SLE (polyarthritis, livedo)	NA	16 y, 3 m	MTX, NSAID, Anti TNF α	17 y, 6 m	Baricitinib	0,08	Corticosteroids, HCQ, MTX	CR
#8	M	SAVI, with bi-pulmonary transplantation	STING	5 y	HCQ	11 y, 6 m	Ruxolitinib	0,36	Corticosteroids, MMF, Tacrolimus, HCQ	PR
#9	M	COPA-like syndrome, pulmonary haemorrhage	NCWES	2 y, 7 m	Corticosteroids, Cyclophosphamide, HCQ, MMF	3 y, 9 m	Ruxolitinib	0,6	Corticosteroids	CR
#10	F	Alcardi-Goutieres syndrome	SAMHD1	5 y, 6 m	NSAID, Corticosteroids, MTX	11 y, 10 m	Baricitinib	0,13	0	CR
#11	M	Alcardi-Goutieres syndrome	SAMHD1	NA	Triple anti-retroviral therapy	7 y, 2 m	Baricitinib	0,2	0	NR
#12	F	Behcet's-like syndrome	NCWES	11 y	NSAID, corticosteroids, colchicine, anti TNF α , MTX, Azathioprine	13 y, 9 m	Baricitinib	0,08	Colchicine	NR

Table 1 : continued

#13	M	Systemic JIA , with interstitial lung disease	NC WES	18 m	NSAID, Corticosteroids, Anakinra, Tocilizumab, Etanercept, Cyclosporine, Mepolizumab	8 y, 4m	Baricitinib	0,27	Corticosteroids	CR
#14	F	Systemic JIA , with polyarticular evolution	NC WES	2 y, 8 m	Corticosteroids, Tocilizumab, MTX, anti TNF α , anti IL-1, Rituximab	14 y, 1 m	Baricitinib	0,1	Corticosteroids, then start IV boli, MTX, Tocilizumab, Rituximab	NR
#15	F	Systemic JIA , with hepatic MAS	NC Targeted exome sequencing	4 y, 4 m	Corticosteroids, anti IL-1, Tocilizumab, Cyclosporine	5 y	Baricitinib	0,1	0	CR
#16	F	Systemic JIA , with polyarticular evolution	NA	12 y, 5 m	NSAID, Corticosteroids, anti IL-1, Tocilizumab, MTX	14 y, 5 m	Baricitinib	0,2	Start anti-TNF α , MTX, Corticosteroids, Tocilizumab	NR
#17	M	Systemic JIA , with MAS, DRESS syndrome and pleuro-pericarditis	NC Targeted exome sequencing	14 y, 11 m	Corticosteroids, anti IL-1, Tocilizumab, Mepolizumab, plasma exchanges	15 y, 2 m	Ruxolitinib	0,4	Corticosteroids	CR
#18	F	Polyarticular JIA with ANA	NC WES	18 m	NSAID, MTX, anti TNF α , Tocilizumab	13 y	Baricitinib	0,07	0	CR
#19	F	Psoriasis JIA , with polyarticular evolution	NA	6 y	NSAID, Corticosteroids, MTX, anti TNF α , Secukinumab	17 y, 11 m	Baricitinib	0,13	Leflunomide	CR
#20	F	Extended oligoarticular JIA , with ANA	NC WGS	3 y	Corticosteroids, MTX, anti TNF α , Tocilizumab	10 y, 6 m	Baricitinib	0,07	Corticosteroids	NR
#21	F	Polyarticular JIA , with rheumatoid factor, ANA and anti-cyclic citrullinated peptide antibody	NA	14 y	Corticosteroids, MTX, anti TNF α , Tocilizumab	17 y, 1 m	Baricitinib	0,07	MTX	PR
#22	F	Polyarticular JIA , seronegative	NA	5 y	Corticosteroids, MTX, anti TNF α , Tocilizumab, Abatacept, Rituximab, anti IL-1	13 y, 6 m	Baricitinib	0,08	0	PR

M: Male ; F: Female ; JDM: Juvenile dermatomyositis ; SLE: Systemic lupus erythematosus ; JIA: Juvenile idiopathic arthritis ; ANA: Antinuclear antibody ; MAS: Macrophage activation syndrome ; WES: Whole exome sequencing ; MTX: Methotrexate ; NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug ; IL: Interleukin ; TNF: Tumor necrosis factor ; MMF: Mycophenolate mofetil ; IVIg: intravenous immunoglobulins ; HCQ: Hydroxychloroquine ; y: years ; m: months ; CR: Complete response ; PR: Partial response ; NR: Non-response. WES: Whole exome sequencing ; WGS: Whole genome sequencing ; NA: Not available ; NC: Non-contributory.



In this pediatric cohort, 15/22 (68%) patients were female. The overall median age at diagnosis was 6 years (IQR 3,2; 13,1), higher in SLE group (median age 13,5 years (IQR 12,4; 15,8)), whereas the median age at the onset of treatment was 13,6 years (IQR 9,0; 15,2) (Table 2). The mean time from diagnosis to JAK inhibitors initiation was 4,4 years ($\pm 4,0$). JDM patients had the shortest mean time (0.9 year ± 1.0) while the longest was for pJIA patients (8,5 years $\pm 3,7$). JAKinhibs were started in case of refractory disease after a median of 4 previous medication (IQR 3,8; 5,6) including NSAID, corticosteroids and immunosuppressive drugs. Type-1 interferonopathie patients received fewer previous treatments with a median number of 2,0 (IQR 1,0; 3,8). For one JDM patient, JAKinhibs was begun with glucocorticoids quickly after diagnosis, because of severe cytotoxicity preventing from using Methotrexate. Baseline characteristics of the population are reported in Table 2.

Table 2 : Baseline characteristics of the population

Baseline characteristics	Results
Sex: girls/boys, n (%)	
- pJIA	5 (100) / 0
- sJIA	3 (60) / 2 (40)
- JDM	1 (33) / 2 (67)
- SLE	4 (100) / 0
- Type-1 monogenic interferonopathie	1 (25) / 3 (75)
- Behçet's syndrome	1 (100) / 0
Total	15 (68) / 7 (32)
Age at diagnosis, years, median (IQR)	
- pJIA	5.0 (2.3; 10)
- sJIA	4.3 (2.1; 13.7)
- JDM	7.0 (3.3; 13.7)
- SLE	13.5 (12.4; 15.8)
- Type-1 monogenic interferonopathie	5.0 (2.6; 5.5)
- Behçet's syndrome	11
Total	6.0 (3.2; 13.1)
Age of JAKinhibs initiation, years, median (IQR)	
- pJIA	13.5 (11.8; 17.5)
- sJIA	14.0 (6.7; 14.8)
- JDM	9.2 (4.0; 13.7)
- SLE	16.4 (14.9; 17.8)
- Type-1 monogenic interferonopathie	9.3 (4.7; 11.8)
- Behçet's syndrome	13.8
Total	13.6 (9.0; 15.2)



Duration between diagnosis and JAKinhibs initiation, years, mean (\pm SD)		
- pJIA		8.5 (\pm 3.7)
- sJIA		4.2 (\pm 4.8)
- JDM		0.9 (\pm 1.0)
- SLE		2.4 (\pm 2.2)
- Type-1 monogenic interferonopathie		4.8 (\pm 3,2)
- Behçet's syndrome		2.5
Total		4.4 (\pm 4.0)
Number of previous medications, median (IQR)		
- pJIA		4.0 (4.0; 6.0)
- sJIA		5.0 (4.5; 6.5)
- JDM		4.0 (1.0; 6.0)
- SLE		4.5 (3.3; 5.0)
- Type-1 monogenic interferonopathie		2.0 (1.0; 3.8)
- Behçet's syndrome		6
Total		4.0 (3.8; 5.6)
Duration of follow-up after JAKinhibs initiation, months, median (IQR)		
- pJIA		23 (10; 35)
- sJIA		10 (2; 24)
- JDM		18 (15; 24)
- SLE		23 (14.5; 32.3)
- Type-1 monogenic interferonopathie		18.5 (11.8; 68)
- Behçet's syndrome		12
Total		18 (11.5; 25.3)
Maintenance of JAKinhibs treatment at 12 and 24 months, n patients (%)		
	12 months	24 months
- pJIA	4 (80)	3 (100)
- sJIA	3 (60)	2 (100)
- JDM	3 (100)	1 (100)
- SLE	4 (100)	2 (100)
- Type-1 monogenic interferonopathie	3 (75)	1 (50)
- Behçet's syndrome	1 (100)	0
Total, maintenance rate (%)	85,8	75
Interferon signature at baseline, median (IQR)		
- pJIA		3.9 (1.4; 9.3)
- sJIA		0.8 (0.5; 0.9)
- JDM		31.6 (11.4; 79.2)
- SLE		61.5 (18.7; 69.7)
- Type-1 monogenic interferonopathie		38.2 (19.5; 65.7)
- Behçet's syndrome		7.1
Total		9.2 (1.0; 53.1)
Dose corticosteroids at baseline, mg/kg/d, median (IQR)		
- pJIA		0.55 (0.1; 1.0)
- sJIA		0.3 (0.2; 1.1)
- JDM		1.13 (1; 2.22)
- SLE		0.2 (0.05; 0.35)
- Type-1 monogenic interferonopathie		0.5 (0.0; 1.0)
- Behçet's syndrome		0.0
Total (n=14)		0.45 (0.2; 1,0)

IQR: Interquartile range ; SD: Standard deviation ; SLE: systemic lupus erythematosus ; JDM: juvenile dermatomyositis ; sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis ; pJIA: polyarticular juvenile idiopathic arthritis ;



Among our cohort, 19/22 (86%) patients received baricitinib and 3/22 (14%) were treated with ruxolitinib. Patients were followed for a median of 18 months (IQR 11,5; 25,3) after initiation of treatment (until last visit or treatment discontinuation). Maximum dose and concomitant treatments are reported in Table 1 for each patient. At 12 months, maintenance rate for JAKinhibs was 85,2%, of which 100% of SLE, JDM and Behçet's syndrome patients, 80% of pJIA, 75% of type-1 interferonopathie and 60% of sJIA patients. Among the 11 children still followed at 24 months, 75% were still being treated by JAKinhibs (including 100% of SLE, JDM, sJIA and pJIA patients, 50% in type-1 interferonopathie group and 0% of Behçet's syndrome patients). The mean dose of baricitinib was 0,13 mg/kg/day (\pm 0,07) and 0,45 mg/kg/day (\pm 0,13) for ruxolitinib. In type-1 interferonopathie group, the mean daily dose was 0,17 mg/kg (\pm 0,05) for baricitinib (n=2) and 0,48 mg/kg (\pm 0,17) for ruxolitinib (n=2), whereas the mean daily dose of baricitinib was 0,12 mg/kg (\pm 0,07) in JIA and 0,15 mg/kg (\pm 0,07) in connective tissue disease groups.

Effectiveness

Complete response was achieved at 12 months in 9/22 (41%) patients (Table 1); 2/4 (50%) among SLE patients and monogenic type-1 interferonopathie group, 3/5 (60%) of sJIA patients, 0/1 and 0/3 of Behçet's like syndrome or JDM patients respectively and 2/5 (40%) among pJIA patients. Partial response was achieved in 2/3 (66,7%) among JDM patients, 2/4 (50%) of SLE group, 1/4 (25%) of type-1 interferonopathie and 2/5 (40%) of pJIA patients. 6/22 (27%) patients were non-responders and treatment had been discontinued in 5 of them; 1/3 (33%) among JDM patients (less than 50% improvement in muscle strength), 1/1 (100%) of Behçet's like syndrome (cutaneous and articular relapse), 2/5 (40%) of sJIA with polyarticular relapse, 1/4 (25%) of type-1 interferonopathie (lack of skin improvement) and 1/5 (20%) of pJIA patients. There were no non-responders among SLE patients.

Type-I interferon immunoprofiling

At baseline, the overall median interferon signature was 9,2 (IQR 1,0; 53,1) with large differences between groups. sJIA patients had negative signature (under 2,3) whereas SLE patients had a median signature at baseline of 61,5 (IQR 18,7; 69,7) (Table 2). Interferon stimulated-gene (ISG) score was significantly higher in connective tissue disease (JDM and SLE) and type-1 interferonopathie patients than JIA patients (p=0,0068 and p=0,0423 respectively) before JAKinhibs treatment (Figure 1).

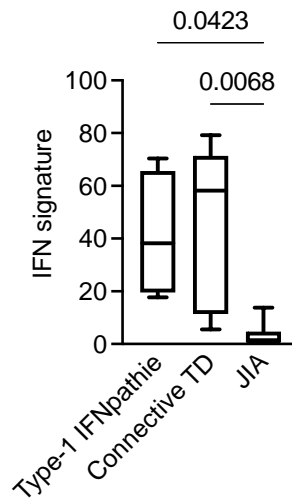


Figure 1 : Interferon signature at baseline before JAKinhibs initiation.

Kruskal-Wallis non-parametric test. Only significant values are reported. *IFN: Interferon ; Type-1 IFNpathie: Type-1 monogenic interferonopathie ; Connective TD: Connective tissue disease ; JIA: Juvenile Idiopathic Arthritis.*

In JIA group (polyarticular and systemic subtypes), interferon signature remained negative under treatment. CRP and ESR became negative too (Figure 2). In type-1 interferonopathie group, ISG-score decreased between M0 and M12, though without significant difference and without reaching normal values. However, a further increase is observed after M12 specifically in these patients, without clinically relapse associated. In connective tissue disease, interferon signature was significantly reduced 12 months after JAKinhibs onset ($p=0,0312$), although 2/4 (50%) of SLE patients kept a positive IFN signature at M12 or last visit. All three JDM patients had a negative one at last visit. CRP and ESR remained negative during follow-up (Figure 2). IFN signature was not correlated with CRP or ESR whether at M0 ($p=0,3896$, $p=0,7090$ respectively) or M12 ($p=0,0659$, $p=0,0551$ respectively).

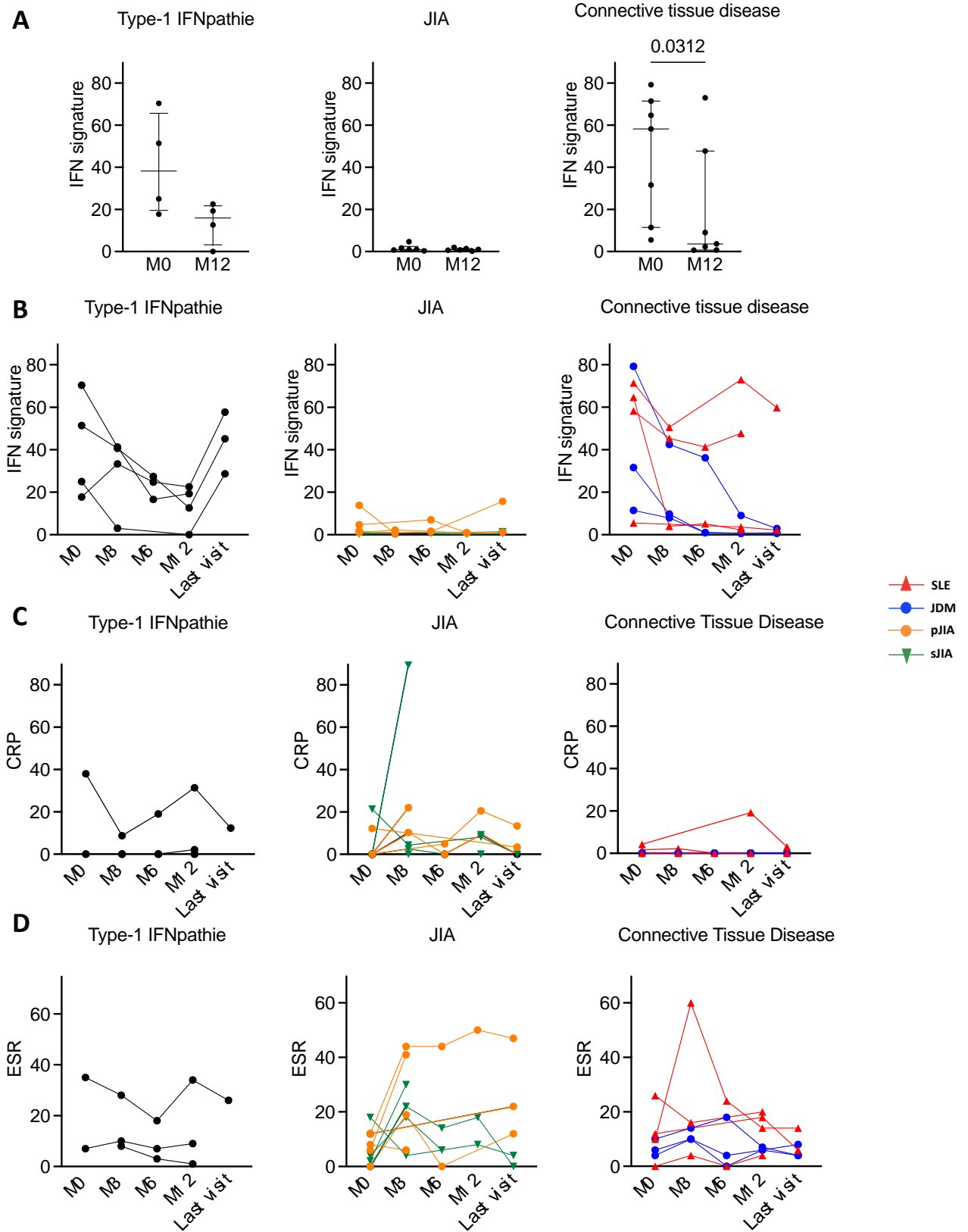


Figure 2 : Disease activity biomarkers after JAKinhibs initiation according to IFN signature (A and B), CRP (C) and ESR (D). Only significant values are reported in figure 1.A, Wilcoxon matched-pairs signed rank test, lines for median with interquartile range. *ESR*, mm/h: Erythrocyte sedimentation rate ; *CRP*, mg/L: C-reactive protein ;

Evolution of corticosteroid therapy

Fourteen patients were under glucocorticoids (GC) at baseline. Of this cohort, daily GC doses had progressively decreased in 8/14 (57%) patients and discontinued in 1/14 (7%) patient. Median daily dose of corticosteroids at baseline was 0,45 mg/kg/d (IQR 0,2; 1,0), higher in JDM patients with median dose of 1,13 mg/kg/day (IQR 1,0; 2,22) (Table 2). 12 months after JAKinhibs initiation, daily GC doses had been reduced with a median dose of 0,16 mg/kg/day (IQR 0,11; 0,33) ($p=0,0425$). It mainly decreased in the first six months in connective tissue disease patients although any significant difference was found whether at 6 or 12 months. In JIA group, corticosteroid dosage remained stable or decreased between M0 and M12. Evolution of corticosteroid therapy in type-1 interferonopathy patients was too heterogeneous.

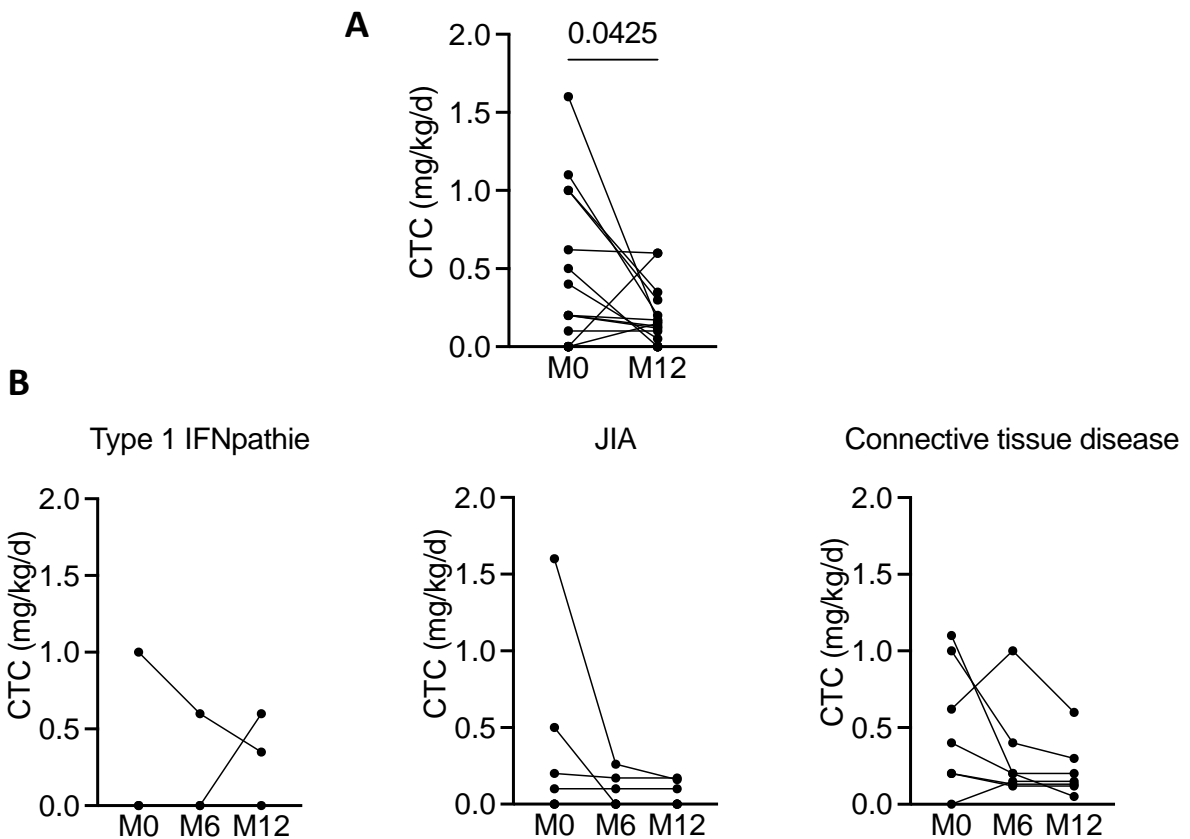


Figure 3 : Evolution of corticosteroid dosage during the first 12 months, in the 22 patients (A) and in the 3 groups (B). Only significant values are reported on graph. A: Wilcoxon matched-pairs signed rank test ; B: Friedman test. CTC : Corticosteroids ; d: day

Safety

To the last visit, 7/22 (32%) patients had experienced side effects. Among with, one had a transient therapeutic discontinuation because of severe infection (*Pneumocystis Jirovecii* pneumonia). BK viremia (including one associated with BK viruria and renal disease), herpes zoster and recurrent mild upper respiratory infections were the most common side effects, without treatment discontinuation. One patient has had leucopenia and another one mild cytolytic (less than 1,5 times normal). Moreover, among our cohort, 3 patients (1 girl and 2 boys) had become overweight (weight higher than IOTF 25) during the first two years after JAK inhibitors initiation (Figure 4). No patient suffered from obesity either at baseline or at the end of the monitoring period. IFN signature was not correlated with BMI whether at M0 ($p=0,2407$) or at M12 ($p=0,5574$). Mean Z-score increased from $0,13 (\pm 0,87)$ at baseline to $0,36 (\pm 0,84)$ at M6 ($p=0,0427$) and then stabilized with a mean Z-score of $0,34 (\pm 0,77)$ at least 12 months after or at last visit if available. BMI was not correlated with the dosage of JAK inhibitors ($p=0.9772$).

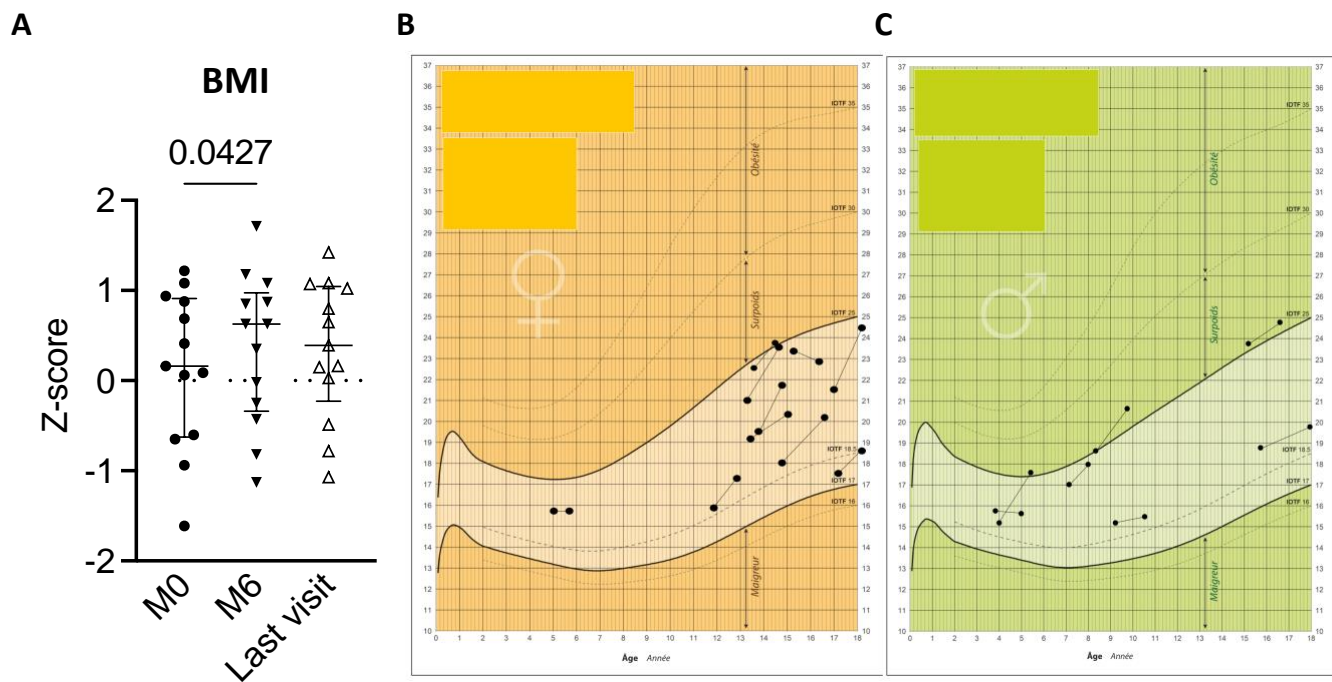


Figure 4: Patients body mass index at baseline, 6 and 12 months later (or last visit if available). (A) BMI Z-score compared with Friedman test, lines for median with interquartile range, only significant values are reported. 9 patients were excluded because of missing data or patients who were non-responders. BMI at baseline and M12 or last visit in girls (B) and boys (C). From International Obesity Task Force (IOTF) charts (53) (Cole TJ, Lobstein T. *Pediatric Obesity* 2012).



DISCUSSION

Treatments of pediatric systemic inflammatory and auto-immune diseases largely rely on off-label use of drugs developed and validated in adults, even more in the field of rare diseases (54). JAK inhibitors have been approved in adult rheumatic and hematologic diseases. These small molecules use a novel mechanism of action by affecting intracellular signaling pathways instead of targeting a specific cytokine or its receptor (27). Their efficacy and safety have been studied in several randomized controlled trials for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis for tofacitinib (blocker 1/3) and baricitinib (blocker 1/2) (33,51,55), or ruxolitinib (blocker 1/2) in myelofibrosis (31). More recently, tofacitinib and upadacitinib (selective JAK1) have shown positive results in ankylosing spondylitis (56,57). Moreover, JAK inhibitors are also being studied in connective tissue diseases, including dermatomyositis (58–60) and systemic sclerosis (61–63) due to the recent identification of the involvement of type-1 interferon pathway. In pediatric rheumatic diseases, only tofacitinib have been licensed for the treatment of active polyarticular course JIA (38) and other experiences of JAK inhibitors mainly rely on case series. Herein we describe off-label use of JAKinhibs in a pediatric series of patients affected with refractory rheumatic conditions.

In our cohort, the mean time from diagnosis to JAK inhibitors initiation was 4,4 years (SD 4,0) and patients had received a median of 4 previous medication (IQR 3,8; 5,6). In another small pediatric cohort, children had also tried several medications before JAKinhibs (mean 5.1, range 3–9 medications) (46), which illustrates that they are mainly proposed in refractory diseases. However in our cohort, one patient had received JAKinhibs for treatment of new-onset juvenile dermatomyositis in association with GC because of severe cytotoxicity preventing from using methotrexate, resulting in a partial response at 12 months. JAK inhibitors as first-line therapy had been previously reported by Le Voyer et al. in a French cohort of refractory juvenile dermatomyositis with one case of new-onset JDM, who had a clinically inactive disease at 6 months (42).

Among our patients, 19/22 (86%) children received baricitinib and 3/22 (14%) were treated with ruxolitinib. To the best of our knowledge, our study represents the largest children cohort with various refractory rheumatic conditions treated by baricitinib. Pin et al. have described 7 patients diagnosed with SLE, type-1 interferonopathy, pJIA or juvenile systemic sclerosis, in which only 3 were receiving baricitinib (46). Other case series report instead the use of tofacitinib (n=1) (50) in various rheumatic diseases, or the treatment by JAK inhibitors in pediatric cohorts with only juvenile dermatomyositis (42,44,47,52) or type-1 interferonopathies



(40,45,48). Patients were followed for a median of 18 months (IQR 11,5; 25,3) after initiation of treatment until last visit or treatment discontinuation, similarly to the cohort of 24 children (diagnosed with JIA, JDM or systemic auto-inflammatory diseases) reporting a median duration of tofacitinib treatment of 1,9 years (IQR 0,8; 3,2) (50). Similar classification and criteria for assessment of patient's outcome than those described by Kostik and colleagues had been used in our study. Overall complete response was achieved at 12 months in 9/22 (41%) patients but 27% (6/22) were non-responders and JAKinhibs had to be discontinued in five of them. In addition, GC daily dose had progressively been tapered in 8/14 (57%) patients from a median daily dose at baseline of 0,45 (IQR 0,20; 1,0) to 0,16 mg/kg/d (IQR 0,11; 0,33) ($p=0,0425$) 12 months later and discontinued in 2 patients during the observation period. This results are consistent with those published by Kostik et al., though patients were receiving only tofacitinib, in which they reported a complete response in 10/24 (41,7%) children but fewer of non-responders (3/24, 12,5%), all diagnosed with JIA. Likewise, GC were decreased in 11/14 (78,6%) of their patients and discontinued in 2/14 (14,3%) (50).

Children with connective tissue disease (SLE or JDM) appeared to have the best treatment maintenance rate as 100% of them were still receiving baricitinib 12 and 24 months later. Yet, 2/3 (67%) of patients with juvenile dermatomyositis had only a partial response at 12 months with persistence of cutaneous lesions and the last one presented with less than 50% of clinical improvement at 12 months. Other small case series also reported an heterogeneous response to baricitinib treatment in JDM patients (42,52). Moreover, 50% (2/4) of SLE patients had a complete response and 50% a partial one at 12 months in our cohort and daily dose of GC had been successfully tapered in JDM and SLE patients, though without significant difference. Only one case of juvenile SLE with neuropsychiatric symptoms treated by baricitinib has been reported (46) with clinical and biological (ESR) significant improvement but persistence of a positive IFN score. Although mean IFN signature significantly decreased in this specific group, from 46 (± 29.7) at baseline to 19,6 (± 28.9) at M12 ($p=0,0312$), 50% (2/4) of our SLE patients kept a positive score at 12 months, corresponding to those classified as having a partial response. On the contrary, all the IFN signature of JDM patients had become negative at M12 although no one achieved complete response. One bias to this result could be due to the persistence of a combined treatment with systemic glucocorticoids, which may falsely negative IFN score. CRP and ESR were negative at the last visit as well, although we did not found correlation between IFN signature and these inflammatory markers. The assessment of the upregulation of type-1 interferon-stimulated genes in whole blood has been reported as a



potential biomarker of disease activity in JDM (64–67). In the same way, increased expression of IFN-inducible genes has been shown in skin and muscle of JDM patients (64,68,69). JAK inhibitors could negate systemic IFN signature, but without being completely effective on the excessive levels of type-1 IFN in tissues. This could partially explain the persistence of cutaneous lesions or muscle weakness in spite of a negative signature in blood. The interest of topical JAK inhibitors could thus be discussed for these patients. On the other hand, a positive interferon gene expression seems to be associated with higher disease activity at baseline for SLE patients and particularly with active renal disease, but changes in this score would not correlate with changes in disease activity (70–72). While in our cohort, IFN signature at 12 months appeared to be consistent with SLE patient outcomes. Further investigations are required to assess the correlation between IFN signature evolution and disease activity modifications in SLE and JDM patients.

Type-1 interferonopathies are a group of rare monogenic auto-inflammatory diseases characterized by disorders in the control of interferon-mediated immune responses, mainly type-1 interferon. Because of their mechanism of action, JAK inhibitors appear to be a rational treatment in those diseases. Among monogenic type-1 interferonopathies patients, 50% (2/4) had a complete response. The first one, diagnosed with Aicardi-Goutieres syndrome (mutation in *SAMHDI*) who received baricitinib and the second diagnosed with COPA-like syndrome and treated by ruxolitinib. A patient with SAVI and receiving ruxolitinib had a partial response, because of persistence of interstitial lung lesions leading to a bi-pulmonary transplantation. However, the last children with an Aicardi-Goutieres syndrome (*SAMHDI*) and also treated by baricitinib did not respond and JAKinhibs had to be discontinued, illustrating the heterogeneity of effectiveness even for the same syndrome. Our results are consistent with a recent systematic review in which Z. Boyadzhieva and colleagues have reported data from 38 observational studies with a total of 101 adult and pediatric patients describing the effects of JAK inhibitors in autoinflammatory diseases. This review included 52 patients with type-1 monogenic interferonopathies, 4 with systemic JIA and 13 adults with Behçet's syndrome (73). From 28 patients with SAVI, 25% (7/28) showed no clinical and laboratory response. While most patients experienced a partial response with improvement either in clinical symptoms or in laboratory parameters of inflammation. No patient achieved complete remission, as well as patients with AGS (45,73). In our cohort, the mean IFN-score decreased from 41,1 (\pm 24,3) at baseline to 13.6 (\pm 10) at M12, though it was not significant. The persistence under treatment



of a positive IFN signature in type-1 interferonopathie is now well documented (40,45,48). However, IFN score appeared to increase after one year of treatment, with no association with clinical relapse, also reported in one case (40). Li et al. had made some hypothesis as a transient inhibition of pSTAT1 due to the rapid kinetic of JAK inhibition in *ex vitro* experiments (74). Or it could be explained by the very small number of genes included in the assessment of the IFN signature to completely reflect the activation of the IFN pathway where hundreds of ISGs are induced.

Our pediatric patient with a Behçet's like syndrome seems to be the first treated by baricitinib since the recent review reported 13 adults treated by tofacitinib. Five patients showed no response to therapy (5/13, 38.5%) (73). Similarly in our case, treatment has to be discontinued 12 months later because of a cutaneous and articular relapse.

Among JIA patients, of which most of them were receiving baricitinib, 3/5 (60%) of sJIA (with the only one treated by ruxolitinib) and 2/5 (40%) of pJIA patients achieved a complete response at 12 months, whereas 40% (2/5) of sJIA and 1/5 (20%) of pJIA children were non-responders. Mean daily dose of GC had been tapered from 0,56 mg/kg/d (\pm 0,55) at baseline to 0,13 mg/kg/d (\pm 0,11) 6 months later and 0,11 mg/kg/d (\pm 0,08) at M12, although with no significant difference. In a cohort of 11 pJIA patients receiving tofacitinib, Kostik et al. reported a complete response or a partial response in 45% of cases each. The largest randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of tofacitinib in JIA showed that patients with polyarticular course of JIA treated with tofacitinib have significantly lower rate of disease flare at 44 weeks compared to placebo-group (29% vs 52.9%, $p=0.0031$) (38). However, we did not find case series of pJIA patients treated by baricitinib. Two trials are ongoing, for juvenile idiopathic arthritis (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03773978) and for JIA-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis (39,75). Moreover, a recent review identified only four published sJIA patients treated with ruxolitinib, tofacitinib or baricitinib. Two of them achieved complete response (50%) and in two cases (2/4, 50%) a partial response was reported (73). Similarly, two ongoing controlled trials are assessing baricitinib and tofacitinib in systemic JIA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04088396, NCT03000439) (76,77). Not surprisingly, the mean IFN signature remained negative from baseline to the last visit. It has already been reported that sJIA (when not complicated by MAS or lung disease) is not generally associated with a type-1 or type-2 IFN signature (27). JAK inhibitors, through a wider blockade of signal transduction downstream of many cytokine receptors (including IL-6,



IL-12, IL-23), might contribute to a more efficient control of the disease than other biologics (78).

Treatment by baricitinib or ruxolitinib was overall well tolerated by our patients, although one of them developed a severe opportunistic respiratory infection. Because of high disease activity at that time, he received in association with baricitinib (0,3 mg/kg/d) a number of immunosuppressive drugs including high dose of glucocorticoids (0,8 – 1 mg/kg/d), methotrexate and rituximab. Baricitinib had been transiently discontinued and then the daily dose reduced. In our cohort, 7/22 (32%) patients experienced side effects including recurrent mild upper respiratory tract infections, polyomavirus viremia and viruria, herpes zoster infection, mild cytopenia or leucopenia. However, no patient had to discontinue JAK inhibitors permanently due to side effects. It should be noted that JAK inhibitors were used as monotherapy only in 5 (22,7%) children. Consistent with other adult studies and pediatric case series or reviews, infections are the most common adverse events associated to JAK inhibitors including upper respiratory tract infections and herpes zoster (40,48,73,79,80). Viral reactivation with BK virus (BK viremia and viruria) has also been reported, especially in type-1 interferonopathy patients (73). One of the hypothesis could be a higher daily dose of JAK inhibitors in this population, although this was not evident in our study. In addition, while the mean daily dose of GC decreases between M0 and M12, body mass index seems to increase in our patients mainly during the first six months after JAK inhibitors onset ($p=0,0427$) and then stabilized, though the follow-up period is quite short. We did not find correlation between BMI and JAK inhibitors daily dose. Indeed, JAK inhibitors are likely to also inhibit growth hormone (GH) and leptin signaling pathways via the inhibition of JAK2 (78). However no warning has yet been published in pediatric population. Due to the lack of selective inhibition of the IFN pathway and frequent association with other biologics, special attention should be paid to the occurrence of adverse events in pediatric patients with rheumatic diseases. JAK inhibitors have been associated in adult studies with embolism and thrombosis, neoplasms and gastrointestinal perforation events, while association with major cardiovascular events is debated (81). Children receiving those specific molecules will need to be monitored on a long-term basis.

Our study has several limitations, mainly due to its retrospective and monocentric nature, with missing data. Our cohort was quite small and heterogeneous, although it should be put into perspective in this context of rare rheumatic diseases with juvenile onset and a very recent use of JAK inhibitors in these refractory conditions. Disease activity was classified retrospectively



without validated score and reactivation of BK virus had been assessed only in few patients. However, one of the strengths of our study is the availability of clinical and biological data on a longitudinal basis following JAK inhibitors onset. Pediatric systemic inflammatory diseases are relatively rare disorders and all experiences of the off-label use of JAK inhibitors must be reported for then the realization of studies on a larger scale.

CONCLUSION

JAK inhibitors appear to be an efficient treatment of immune-mediated pediatric diseases. To our knowledge, this study represents the largest children cohort with various rheumatic diseases treated by baricitinib. Complete response has been achieved in at least 50% of patients diagnosed with monogenic type-1 interferonopathies, systemic lupus erythematosus and systemic JIA, who received either baricitinib or ruxolitinib. Occurrence of adverse events and metabolic changes need to be monitored on a long-term basis. Finally, in our experience, IFN signature could help clinicians in disease activity evaluation and identification of patients who could be responders, but more data are needed to assess its use as a biomarker in children who are receiving JAK inhibitors.



3. CONCLUSION

Les inhibiteurs de JAK semblent être un traitement prometteur dans la prise en charge des maladies systémiques auto-immunes et inflammatoires pédiatriques. À notre connaissance, cette étude représente la plus grande cohorte d'enfants atteints de diverses maladies rhumatologiques traitées par baricitinib. Une réponse complète a été observée chez au moins 50% des patients pris en charge par baricitinib ou ruxolitinib pour une interféronopathie monogénique de type-1, un lupus érythémateux systémique et une AJI systémique. La tolérance était globalement correcte dans notre cohorte, mais 7/22 (32%) des enfants ont présenté un effet secondaire, dont une infection pulmonaire sévère. La survenue d'effets indésirables et particulièrement de complications virales et/ou métaboliques, doit être surveillée au long cours chez ces patients. Enfin, la signature interféron semble représenter une aide pour les cliniciens dans l'évaluation de l'activité de la maladie et dans l'identification des patients pouvant bénéficier de ces thérapeutiques, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer son utilisation comme biomarqueur chez les enfants durant la période de traitement par inhibiteurs de JAK.



4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ruperto N, Martini A. International research networks in pediatric rheumatology: the PRINTO perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16(5):566–70.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767–78.
3. Rumsey DG, Laxer RM. The Challenges and Opportunities of Classifying Childhood Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jan 11;22(1):4.
4. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190–7.
5. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Young People. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Feb 10;23(3):20.
6. Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol*. 2019 Dec;209:108274.
7. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE) - Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Aug;31(4):488–504.
8. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):556–62.
9. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct;18(10):102361.
10. Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, Roettcher P, Bowyer S, Dyer A, et al. US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun 15;49(3):300–5.
11. Rider LG, Nistala K. The juvenile idiopathic inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical and autoantibody phenotypes, and outcomes. *J Intern Med*. 2016 Jul;280(1):24–38.
12. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, Visser M de, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):1955–64.
13. Kim H, Huber AM, Kim S. Updates on Juvenile Dermatomyositis from the Last Decade: Classification to Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2021 Nov;47(4):669–90.
14. Geogin-Lavialle S, Ducharme-Benard S, Sarrabay G, Savey L, Grateau G, Hentgen V. Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin*



- Rheumatol. 2020 Aug;34(4):101529.
15. Crow YJ. Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Nov;1238:91–8.
 16. Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2019 Nov;18(11):102390.
 17. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr.* 2021;9:631329.
 18. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? *Curr Rheumatol Rep.* 2018 Nov 8;20(12):83.
 19. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec 28;17(1):78.
 20. Quartier P. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still's Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches. *J Clin Med.* 2022 Mar 1;11(5):1357.
 21. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2021 Aug 23;19(1):135.
 22. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016 Dec;3(2):187–207.
 23. Ruperto N, Martini A. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 May;2(5):360–70.
 24. Brunner HI, Schanberg LE, Kimura Y, Dennis A, Co DO, Colbert RA, et al. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov;72(11):1945–51.
 25. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):190–5.
 26. Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr.* 2017 Sep;176(9):1147–53.
 27. Verweyen EL, Schulert GS. Interfering with interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Rheumatology (Oxford).* 2022 Mar 2;61(3):926–35.
 28. Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci.* 2018 Dec;27(12):1984–2009.
 29. Rice GI, Melki I, Frémond ML, Briggs TA, Rodero MP, Kitabayashi N, et al. Assessment



- of Type I Interferon Signaling in Pediatric Inflammatory Disease. *J Clin Immunol*. 2017 Feb;37(2):123–32.
30. Pescarmona R, Belot A, Villard M, Besson L, Lopez J, Mosnier I, et al. Comparison of RT-qPCR and Nanostring in the measurement of blood interferon response for the diagnosis of type I interferonopathies. *Cytokine*. 2019 Jan;113:446–52.
 31. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Gupta V, DiPersio JF, Catalano JV, et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 22;10(1):55.
 32. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, 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*. 2017 Jul 29;390(10093):457–68.
 33. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652–62.
 34. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Dal Cin L, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*. 2020 Jul 5;10(7):E1002.
 35. Zhao Z, Ye C, Dong L. The off-label uses profile of tofacitinib in systemic rheumatic diseases. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jun;83:106480.
 36. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):211–21.
 37. Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Apr;81(4):496–506.
 38. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984–96.
 39. Ramanan AV, Guly CM, Keller SY, Schlichting DE, de Bono S, Liao R, et al. Clinical effectiveness and safety of baricitinib for the treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis or chronic anterior antinuclear antibody-positive uveitis: study protocol for an open-label, adalimumab active-controlled phase 3 clinical trial (JUVE-BRIGHT). *Trials*. 2021 Oct 9;22(1):689.
 40. Li W, Wang W, Wang W, Zhong L, Gou L, Wang C, et al. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Type I Interferonopathies: A Case Series From a Single Center in China. *Front Immunol*. 2022;13:825367.
 41. Yu Z, Wang L, Quan M, Zhang T, Song H. Successful management with Janus kinase inhibitor tofacitinib in refractory juvenile dermatomyositis: a pilot study and literature



- review. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):1700–7.
42. Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ, Bodemer C, Melki I, Quartier P, et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 1;60(12):5801–8.
 43. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):406–8.
 44. Ding Y, Huang B, Wang Y, Hou J, Chi Y, Zhou Z, et al. Janus kinase inhibitor significantly improved rash and muscle strength in juvenile dermatomyositis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021 Apr 1;80(4):543–5.
 45. Vanderver A, Adang L, Gavazzi F, McDonald K, Helman G, Frank DB, et al. Janus Kinase Inhibition in the Aicardi-Goutières Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):986–9.
 46. Pin A, Tesser A, Pastore S, Moressa V, Valencic E, Arbo A, et al. Biological and Clinical Changes in a Pediatric Series Treated with Off-Label JAK Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 20;21(20):E7767.
 47. Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, Brogan PA, Eleftheriou D. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain*. 2019 Mar 1;142(3):e8.
 48. Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S, Wittkowski H, Hashkes PJ, Berkun Y, et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest*. 2018 Jul 2;128(7):3041–52.
 49. Aeschlimann FA, Frémond ML, Duffy D, Rice GI, Charuel JL, Bondet V, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain*. 2018 Nov 1;141(11):e80.
 50. Kostik MM, Raupov RK, Suspitsin EN, Isupova EA, Gaidar EV, Gabrusskaya TV, et al. The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience. *Front Pediatr*. 2022;10:820586.
 51. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1723–36.
 52. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug 25;annrheumdis-2020-218690.
 53. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2012 Aug;7(4):284–94.
 54. Corny J, Lebel D, Bailey B, Bussi eres JF. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Before and After Pediatric Governmental Initiatives. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2015 Aug 1;20(4):316–28.



55. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Research & Therapy*. 2019 Apr 5;21(1):89.
56. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019 Dec 7;394(10214):2108–17.
57. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1004–13.
58. Paik JJ, Casciola-Rosen L, Shin JY, Albayda J, Tiniakou E, Leung DG, et al. Study of Tofacitinib in Refractory Dermatomyositis: An Open-Label Pilot Study of Ten Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May;73(5):858–65.
59. Navarro-Navarro I, Jiménez-Gallo D, Rodríguez-Mateos ME, Rodríguez-Hernández C, Linares-Barrios M. Treatment of refractory anti-NXP2 and anti-TIF1 γ dermatomyositis with tofacitinib. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Mar;19(3):443–7.
60. Chen Z, Wang X, Ye S. Tofacitinib in Amyopathic Dermatomyositis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):291–3.
61. Kyriakou A, Parperis K, Nikiphorou E, Psarelis S. Successful use of tofacitinib in the treatment of diffuse systemic sclerosis and axial spondyloarthritis: a case-based review. *Rheumatol Int*. 2021 Mar;41(3):671–5.
62. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatol Int*. 2021 Oct;41(10):1743–53.
63. Moriana C, Moulinet T, Jaussaud R, Decker P. JAK inhibitors and systemic sclerosis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2022 Aug 6;21(10):103168.
64. Moneta GM, Pires Marafon D, Marasco E, Rosina S, Verardo M, Fiorillo C, et al. Muscle Expression of Type I and Type II Interferons Is Increased in Juvenile Dermatomyositis and Related to Clinical and Histologic Features. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):1011–21.
65. Reed AM, Peterson E, Bilgic H, Ytterberg SR, Amin S, Hein MS, et al. Changes in novel biomarkers of disease activity in juvenile and adult dermatomyositis are sensitive biomarkers of disease course. *Arthritis Rheum*. 2012 Dec;64(12):4078–86.
66. Kim H. Updates on interferon in juvenile dermatomyositis: pathogenesis and therapy. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Sep 1;33(5):371–7.
67. Greenberg SA, Higgs BW, Morehouse C, Walsh RJ, Kong SW, Brohawn P, et al. Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun*. 2012 Apr;13(3):207–13.



68. Gallay L, Fermon C, Lessard L, Weiss-Gayet M, Viel S, Streichenberger N, et al. Involvement of Type I Interferon Signaling in Muscle Stem Cell Proliferation During Dermatomyositis. *Neurology*. 2022 May 24;98(21):e2108–19.
69. Cassius C, Amode R, Delord M, Battistella M, Poirot J, How-Kit A, et al. MDA5+ Dermatomyositis Is Associated with Stronger Skin Type I Interferon Transcriptomic Signature with Upregulation of IFN- κ Transcript. *J Invest Dermatol*. 2020 Jun;140(6):1276-1279.e7.
70. Landolt-Marticorena C, Bonventi G, Lubovich A, Ferguson C, Unnithan T, Su J, et al. Lack of association between the interferon-alpha signature and longitudinal changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1440–6.
71. Feng X, Wu H, Grossman JM, Hanvivadhanakul P, FitzGerald JD, Park GS, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Sep;54(9):2951–62.
72. Petri M, Fu W, Ranger A, Allaire N, Cullen P, Magder LS, et al. Association between changes in gene signatures expression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *BMC Med Genomics*. 2019 Dec;12(1):1–9.
73. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Burmester G, Pankow A, Krusche M. Effectiveness and Safety of JAK Inhibitors in Autoinflammatory Diseases: A Systematic Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:930071.
74. Frémond ML, Rodero MP, Jeremiah N, Belot A, Jeziorski E, Duffy D, et al. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016 Dec 1;138(6):1752–5.
75. Eli Lilly and Company. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients From 2 Years to Less Than 18 Years Old With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Feb [cited 2022 Aug 30]. Report No.: NCT03773978. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03773978>
76. Eli Lilly and Company. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Safety and Efficacy Study of Oral Baricitinib in Patients From 1 Year to Less Than 18 Years Old With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Aug [cited 2022 Aug 30]. Report No.: NCT04088396. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04088396>
77. Pfizer. EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF TOFACITINIB FOR TREATMENT OF SYSTEMIC JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (SJIA) WITH ACTIVE SYSTEMIC FEATURES IN CHILDREN AND ADOLESCENT SUBJECTS [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 Aug [cited 2022 Aug 30]. Report No.: NCT03000439. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03000439>
78. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O’Shea JJ. JAK inhibition as a



- therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017 Dec;16(12):843–62.
79. Yamaoka K. Benefit and Risk of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on Herpes Zoster. *Drug Saf.* 2016 Sep;39(9):823–40.
80. Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, Montilla-López AM, Ruano J, Parra-Peralbo E. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors in Type I Interferon-Mediated Monogenic Autoinflammatory Disorders: A Scoping Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Jun 1;11(3):733–50.
81. Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L, et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep.* 2022 May 3;12(1):7140.



Titre de Thèse : *Les inhibiteurs de JAK dans les pathologies rhumatologiques pédiatriques : efficacité, tolérance et profilage de l'interféron de type 1, une étude monocentrique*

RESUME

Objectifs – Les traitements récemment développés ciblant la voie JAK/STAT nécessitent d'être évalués dans les maladies inflammatoires pédiatriques. Cette étude visait à décrire la tolérance et l'efficacité des inhibiteurs de JAK dans une cohorte monocentrique de vingt-deux enfants suivis pour différentes pathologies rhumatologiques, avec un intérêt particulier pour la signature interféron (IFN).

Méthodes - Cette étude était rétrospective monocentrique, grâce au recueil de données des patients atteints soit d'une connectivite (dermatomyosite juvénile ou lupus érythémateux systémique), d'une interféronopathie de type 1 monogénique ou d'une arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire ou systémique, et traités par inhibiteurs de JAK. L'efficacité du traitement a été évaluée rétrospectivement à 12 mois comme étant une réponse complète (RC) en l'absence d'activité de la maladie, une réponse partielle (RP) en cas d'amélioration d'au moins 50 % des symptômes ou en absence de réponse (NR). La signature interféron était calculée à partir de sang total par Nanostring.

Résultats – 22 enfants ont été inclus rétrospectivement dans notre étude, traités soit par baricitinib (n=19) soit par ruxolitinib (n=3). Le taux de maintien des inhibiteurs de JAK était de 85,2% à 12 mois et de 75% à 24 mois. Une RC a été obtenue à 12 mois chez 9/22 (41%) patients. 6/22 (27%) patients n'ont pas répondu et le traitement a été interrompu chez 5 d'entre eux. Dans le groupe des connectivites, la signature IFN était significativement réduite 12 mois après le début du traitement (p=0,0312) alors qu'elle restait négative chez les patients atteints d'AJI. Le score IFN a diminué entre M0 et M12 dans le groupe des interféronopathies mais sans différence significative et sans négatation complète. A 12 mois, la corticothérapie avait pu être réduite avec une dose médiane de 0,16 mg/kg/jour (IQR 0,11 ; 0,33) (p=0,0425). 7/22 (32%) patients ont présenté des effets secondaires, les infections étant les plus fréquentes.

Conclusion - Les inhibiteurs de JAK semblent être un traitement prometteur dans les maladies pédiatriques immuno-médiées. La survenue d'effets indésirables et particulièrement de complications infectieuses et métaboliques doit être surveillée au long cours. D'autres données seront nécessaires afin d'évaluer l'utilisation de la signature interféron comme biomarqueur chez les enfants traités par inhibiteurs de JAK.

MOTS-CLES

Inhibiteurs de JAK ; Interféron de type 1 ; Biomarqueurs ; Signature interféron ; Maladies pédiatriques rhumatologiques ;