**Les inhibiteurs de JAK dans la maladie de Still de l’adulte ou la forme systémique de l’Arthrite Juvénile Idiopathique : appel à observations**

Investigateurs principaux :

Louise GILLARD

*Interne de rhumatologie*

*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris*

Dr Stéphane MITROVIC

*Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière*

*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris*

*Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses*

*Institut Mutualiste Moutsouris, Paris*

Dr Alexandre BELOT

*Service de néphrologie-rhumatologie-dermatologie pédiatrique - Rhumatologie/Dermatologie*

*CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant*

Pr Jacques POUCHOT

Service de Médecine Interne, Hôpital européen Georges Pompidou

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Pr Bruno FAUTREL

*Service de Rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière*

*Assistance Publique – Hôpitaux de Paris*

*Centre de référence des maladies auto-inflammatoires rares et des amyloses*

*Institut Pierre Louis d’Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne université, Paris*

**Contacts :**

louisegillard@hotmail.fr

stephane.mitrovic@aphp.fr

alexandre.belot@chu-lyon.fr

jacques.pouchot@aphp.fr

bruno.fautrel@aphp.fr

**Rationnel scientifique :**

La maladie de Still de l’adulte (MSA) et de l’enfant, appelée encore forme systémique de l’Arthrite Juvénile Idiopathique (FS-AJI), correspondent à une même entité auto-inflammatoire rare mais potentiellement grave (1,2). La corticothérapie générale à forte dose reste le traitement de 1ère intention avec l’utilisation initiale de la voie IV en cas d’atteinte viscérale sévère, de coagulation intravasculaire disséminée, ou de syndrome d’activation macrophagique. Néanmoins ils sont source de iatrogénie non négligeable, et un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) récent recommande un recours rapide à un traitement de fond, notamment en cas de non-atteinte de l’objectif de 0,3 mg/kg à 3 mois ou 0,1 mg/kg/j à 6 mois, ou d’emblée dans les formes systémiques sévères (3).

Le PNDS recommande ainsi en première intention plutôt l’usage d’un traitement biologique par inhibiteur de l’interleukine 1 du fait de l’implication de l’inflammasome dans la physiopathologie ou d’inhibiteur de l’interleukine 6 (4-6). Ces biothérapies peuvent être également utilisées en monothérapie.

Le méthotrexate garde une place dans les formes articulaires prédominantes ou pauci-symptomatique, mais son efficacité est moindre que les traitements précédemment cités (7). Les biothérapies ciblant le TNF ont une efficacité et surtout un taux de maintien thérapeutique inférieur aux anti-IL1 et anti-IL6 (8). Ils gardent une place dans les formes articulaires chroniques. Récemment, un essai thérapeutique évaluant l’efficacité du tadekinig alfa, une protéine humaine recombinante liant l’IL-18 a été publié (9).

Il est important de préciser que le recours au traitement aux traitements biologiques repose surtout sur la base de données observationnelles et peu d’essais randomisés (10). En outre, la conduite à tenir en cas de MSA réfractaire est mal codifiée. L’usage du canakinumab, un anticorps humanisé empêchant la liaison de l’IL-1β sur son récepteur, est possible après réunion de concertation pluridisciplinaire auprès d’un Centre de Référence ou de Compétence en cas d’échec des traitements de fond biologiques de première intention, mais reste limité par son coût (3,11).

Les Janus Kinases (JAK) correspondent à une famille de quatre tyrosines kinases intracellulaires impliquées dans la transduction de signaux. L’inhibition de cette voie de signalisation appelée JAK-STAT permet de bloquer la production de cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs cytokines et voies de la signalisation sont bloquées simultanément par des petites molécules nommées anti-JAK (12,13). Ils ont récemment reçus l’AMM dans différentes maladies rhumatismales (14) notamment la polyarthrite rhumatoïde pour le Baracitinib, Tofacitinib et Upadicitinib (15,16), dans le rhumatisme psoriasique pour le Tofacitinib (17) et sont en cours d’étude dans la spondyloarthrite pour l’ABT-494, le Filgotinib et l’Upadacitinib (18), et dans le lupus pour le Tofacitinib, Baricitinib et Filgotinib (19). Du fait de leur mode d’action intracellulaire, il pourrait s’agir d’une option thérapeutique envisageable dans la MSA (20). A ce jour, seules des observations isolées ont été publiées, mais il n’existe pas de série conséquente décrite (21-26).

Nous avons jusqu’à présent identifié dans la file active de patients de notre centre de référence, dans un autre service de médecine interne et dans un service de rhumatologie pédiatrique 3 cas de MSA certaines et 1 cas de FS-AJI traitées par des inhibiteurs de JAK. Nous aimerions donc savoir si vous avez dans votre file active d’autres cas de patients avec une MSA ou une FS-AJI traités par des inhibiteurs de JAK.

**Objectifs :**

* Etablir la plus grande série de cas de MSA et de FS-AJI traités par des inhibiteurs de JAK.
* Décrire le mode évolutif et la réponse au traitement de la MSA et de la FS-AJI des patients sous inhibiteurs de JAK.
* Evaluer le profil de tolérance des inhibiteurs de JAK chez les patients atteints de MSA ou de FS-AJI.

**Critères d’inclusion :**

Patient présentant une MSA « certaine » définie selon les critères de classification de Yamaguchi (27) et/ou Fautrel (28) ET un traitement instauré par un inhibiteur de JAK

ET/OU

Patient présentant une FS-JIA « certaine » définie selon les critères de classification de l’ILAR (International League of Associations for Rheumatology) (29) ET un traitement instauré par un inhibiteur de JAK.

**Méthodologie :**

Etude observationnelle, multicentrique, rétrospective.

Collection de données cliniques et para-cliniques sur la MSA et de FS-AJI et les différents traitements notamment les inhibiteurs AK selon la fiche de recueil de données en pièce jointe.

Le recueil pourra être fait par l’équipe investigatrice sur la base des CRH.

**Planning de travail :**

Appel à observations et collections des cas : du 04 mai 2020 à fin décembre 2020.

Rédaction de l’article : premier trimestre 2021 pour soumission à publication prévue pour le premier semestre 2021.

**Références :**

1. [Fautrel B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fautrel%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19028363). **Adult-onset Still disease.** [Best Pract Res Clin Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Adult-onset+Still+disease.+Best+Pract+Res+Clin+Rheumatol+2008%3B22%3A773%E2%80%9392) 2008 Oct;22(5):773-92.
2. [Mitrovic S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitrovic%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29658384), [Fautrel B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fautrel%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29658384). **Complications of adult-onset Still's disease and their management.** [Expert Rev Clin Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29658384) 2018 May; 14(5):351-365
3. **[www.has-sante.fr › jcms › maladie-de-still-de-l-adulte-pnds](http://www.has-sante.fr › jcms › maladie-de-still-de-l-adulte-pnds)**
4. [Feist E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Feist%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30218025), [Mitrovic S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mitrovic%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30218025), [Fautrel B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fautrel%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30218025). **Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease.** [Nat Rev Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30218025) 2018 Oct;14(10):603-618
5. [Lequerré T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lequerr%C3%A9%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17947302), [Quartier P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quartier%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17947302), [Rosellini D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosellini%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17947302), et al. **Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France.** [Ann Rheum Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947302) 2008 Mar;67(3):302-8
6. [Boysson H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Boysson%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23108887), [Février J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=F%C3%A9vrier%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23108887), [Nicolle A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nicolle%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23108887),  et al. **Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: current clinical evidence.** [Clin Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23108887) 2013 Jan;32(1):141-7
7. [Fautrel B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fautrel%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9972972), [Borget C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Borget%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9972972), [Rozenberg S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rozenberg%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=9972972) et al ; **Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease.** [J Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Corticosteroid+sparing+effect+of+low+dose+methotrexate+treatment+in+adult+Still%E2%80%99s) 1999 Feb;26(2):373-8.
8. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, and the Club Rhumatismes et Inflammation. **Tumor necrosis factor blocking agents in refractory adult Still’s disease: an observational study of 20 cases.** Ann Rheum Dis 2005;64:262–6.
9. Gabay C, Fautrel B, Rech et al. **Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still’s disease.** Ann Rheum Dis. 2018;77(6):840–7
10. Castañeda S, Blanco R, González-Gay MA. **Adult-onset Still’s disease: Advances in the treatment. Best Practice & Research Clinical.** Rheumatology. 2016 Apr;30(2):222–38.
11. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P et al. **Biologic drugs in adult onset Still’s disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies.** Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(11):1089–97.
12. [Krüger K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kr%C3%BCger%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31486859)et al. **Role of janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatic diseases.** [Internist (Berl).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31486859) 2019 Nov;60(11):1215-1220
13. [Muller R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Muller%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31178258)et al. **JAK inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points.** [Eur J Intern Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31178258) 2019 Aug;66:9-17
14. [Jamilloux Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jamilloux%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31520803), [El Jammal T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=El%20Jammal%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31520803), [Vuitton L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vuitton%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31520803) et al. **JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases.** [Autoimmun Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31520803) 2019 Nov;18(11):102390.
15. [Smolen JS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Smolen%20JS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31969328), [Landewé RBM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Landew%C3%A9%20RBM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31969328), [Bijlsma JWJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bijlsma%20JWJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31969328) et al.

 **EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update.** [Ann Rheum Dis.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31969328) 2020 Jan 22.

1. [Kremer J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kremer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24026258), [Li ZG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20ZG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24026258), [Hall S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hall%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24026258),  et al. **Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial**. [Ann Intern Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24026258) 2013 Aug 20;159(4):253-61
2. [Chao R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chao%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31865449), [Kavanaugh A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kavanaugh%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31865449)et al. **Psoriatic Arthritis: Newer and Older Therapies.**  [Curr Rheumatol Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31865449) 2019 Dec 21;21(12):75.
3. [Veale DJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Veale%20DJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29618084), [McGonagle D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McGonagle%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29618084) et al. **The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis.** [Rheumatology (Oxford).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=the+rationale+for+Janus+Kinase+inhibitors+for+the+treatment+of+spondyloarthritis) 2019 Feb 1;58(2):197-205
4. [Fornaro M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fornaro%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31600396), [Coladonato L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Coladonato%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31600396), [Venerito V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venerito%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31600396)et al.  **Efficacy of baricitinib on refractory skin papulosquamous rash in a patient with systemic lupus erythematosus.** [Rheumatology (Oxford).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31600396) 2019 Oct 10.
5. [Giacomelli R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giacomelli%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30077425), [Ruscitti P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruscitti%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30077425)et al. **A comprehensive review on adult onset Still's disease.** [J Autoimmun.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077425) 2018 Sep;93:24-36.
6. [Huang Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30948682), [Lee PY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20PY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30948682), [Yao X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yao%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30948682), et al.**Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis.** [Pediatrics.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30948682) 2019 May;143(5). pii: e20182845
7. [Miserocchi E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miserocchi%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31897953), [Giuffrè C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giuffr%C3%A8%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31897953), [Cornalba M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cornalba%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31897953)et al. **JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis.** [Clin Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31897953) 2020 Jan 2.
8. [Ruperto N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruperto%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29282090), [Brunner HI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brunner%20HI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29282090), [Zuber Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zuber%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29282090)et al. **Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study.** [Pediatr Rheumatol Online J.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pharmacokinetic+and+safety+profile+of+tofacitinib+in+children+with+polyarticular+course+juvenile+idiopathic+arthritis) 2017 Dec 28;15(1):86.
9. [Ladhari C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ladhari%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30590753), [Jorgensen C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jorgensen%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30590753), [Pers YM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pers%20YM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30590753) et al. **Treatment of refractory adult onset Still's disease with combination anakinra and baricitinib therapy.** [Rheumatology (Oxford).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=treatment+of+refractory+adult+onsel+still's+disease+with+combination+anakinra+and+baracitinib+therapy) 2019 Apr 1;58(4):736-737.
10. [Horneff G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Horneff%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=31098699). **New drugs for treatment of juvenile idiopathic arthritis**. [Z Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31098699) 2019 Sep;78(7):587-598.
11. [Yamaguchi M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yamaguchi%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1578458), [Ohta A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ohta%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1578458), [Tsunematsu T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsunematsu%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=1578458) et al. **Preliminary criteria for classification of adult Still's disease**. [J Rheumatol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1578458) 1992 Mar;19(3):424-30.
12. Hu Q,  Wang M, Jia J, et al. **Tofacitinib in Refractory Adult-Onset Still’s Disease : 14 cases From a Single Centre in China.** Ann Rheum Dis 2020 Feb 20 [Online ahead of Print]
13. [Lebrun D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lebrun%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28760536), [Mestrallet S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mestrallet%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28760536), [Dehoux M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dehoux%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28760536)et al. **Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease.** [Semin Arthritis Rheum.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28760536) 2018 Feb;47(4):578-585.
14. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. **International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001**. J Rheumatol. 2004 Feb;31(2):390–2.