

À propos des auteurs



Mariam Goubran, M.D.

La Dre Mariam Goubran est stagiaire postdoctorale en hématologie à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle a obtenu son diplôme de médecine de l'Université de l'Alberta et a par la suite fait sa résidence en médecine interne à l'Université de la Colombie-Britannique. Elle est activement impliquée dans l'enseignement médical et la recherche clinique, avec un intérêt particulier pour l'hématologie classique.

Affiliation de l'autrice : Division de l'hématologie, Université de la Colombie-Britannique à Vancouver, C.-B., Canada



Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Le Dr Luke Chen est professeur de médecine à l'Université Dalhousie et professeur affilié à l'Université de Colombie-Britannique. Ses recherches cliniques portent sur les maladies inflammatoires rares du sang, notamment les chocs cytokiniques (lymphohistocytose hémaphagocytaire [LHH], maladie de Castleman et COVID-19, chocs de cytokines), les troubles histiocytaires, les maladies auto-inflammatoires (syndrome de VEXAS, maladie de Still, syndrome de Schnitzler), la maladie liée à l'IgG4 et les troubles éosinophiliques. Il a été directeur du programme de stage postdoctoral (fellowship) de recherche en hématologie de l'UBC de 2014 à 2023. En août 2023, le Dr Chen est retourné à l'Université Dalhousie d'Halifax où il développe le *Coastal Program for Rare Inflammatory diseases*. Ce programme servira de ressource pour tous les Canadiens atteints de maladies du sang rares et les professionnels de la santé qui les traitent. Le Dr Chen est membre du comité consultatif scientifique de *Every Cure*, une organisation qui se consacre à la réorientation de médicaments existants vers les maladies orphelines. Il a reçu le prix *Castleman Warrior 2024* du « médecin de l'année » décerné par le *Castleman Disease Collaborative Disease Network* (CDCN).

Affiliations de l'auteur : Division de l'hématologie, Université de la Colombie-Britannique, à Vancouver, C.-B., Canada Division de l'hématologie, Université Dalhousie, Halifax, Canada

Lymphohistiocytose hémophagocytaire et autres chocs cytokiniques chez l'adulte

Mariam Goubran, M.D.
Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Introduction

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est un syndrome mortel rare d'activation immunitaire pathologique entraînant une production excessive de cellules immunitaires activées, de cytokines inflammatoires et une défaillance multiviscérale^{1,2}. La LHH se divise en deux grands types, soit la LHH primaire, qui est liée des anomalies génétiques de la cytotoxicité^{3,4}, soit la LHH secondaire, un groupe hétérogène de troubles présentant des caractéristiques cliniques et biologiques similaires à la LHH primaire, mais caractérisé par une hyperinflammation plutôt qu'une cytotoxicité défectueuse⁵. La LHH primaire survient presque exclusivement chez les enfants. La plupart des cas de LHH chez l'adulte sont secondaires et émergent d'une condition sous-jacente comme une thérapie immunomodulatrice, une infection, une tumeur maligne, de maladies auto-immunes/auto-inflammatoires ou d'une immunodéficience.

La LHH relève du phénomène du choc cytokinique (aussi appelé syndrome de *tempête de cytokines*)⁶. En 2020, la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a considérablement amplifié l'intérêt clinique et la recherche sur le choc cytokinique⁶⁻⁸, et plus particulièrement, sur le concept de réponse immunitaire inadaptée à l'infection^{9,10}. Au début, le choc cytokinique identifié lors de la COVID-19 a été comparé à la LHH^{11,12}. Cependant, la LHH est principalement induite par l'axe interféron- γ (IFN- γ) - ligand 9 de la chimiokine (CXCL-9), entraînant une profonde activation des lymphocytes T et des macrophages. Elle se caractérise par un taux très élevé de ferritine et de CD25 solubles (sCD25, synonyme à la chaîne alpha du récepteur soluble de l'interleukine [IL]-2), souvent avec une élévation modérée de la protéine C réactive (PCR). En revanche, le choc cytokinique lié à la COVID-19

se caractérise par des réponses défectueuses des interférons de type I/type III, entraînent une signalisation excessive de l'IL-6 et un taux de PCR très élevé, qui peuvent être améliorés par l'inhibition de l'IL-6^{13,14}.

L'intérêt accru pour le choc cytokinique, stimulé par la COVID-19, a coïncidé avec des avancées récentes significatives dans notre compréhension d'autres chocs cytokiniques, tels que le syndrome TAFRO (thrombocytopénie, anasarque, la fibrose réticulinique, insuffisance rénale, organomégalie), généralement associé à la maladie de Castleman multicentrique idiopathique (MCMi-TAFRO) et à la maladie de Still grave ou catastrophique. Cette étude fournira des conseils pratiques aux cliniciens pour diagnostiquer la LHH chez l'adulte, en le différenciant du syndrome TAFRO et de la maladie de Still. Plus précisément, dans la section 3 et au **tableau 2**, nous proposons une approche heuristique (stratégie de résolution de problèmes ou raccourci) pour diminuer la charge cognitive face à un patient gravement malade présentant un choc cytokinique évolutif, en mettant l'accent sur des marqueurs inflammatoires simples et facilement disponibles (PCR, ferritine, sCD25). Cette approche heuristique pourra aider les cliniciens à prendre des décisions diagnostiques et thérapeutiques en temps réel.

Diagnostic de la LHH

Le diagnostic de la LHH peut présenter plusieurs défis, car les symptômes initiaux sont souvent non spécifiques. Une reconnaissance précoce est essentielle en raison de la nature rapidement progressive et de la mortalité élevée de la maladie. Les cliniciens doivent suspecter une LHH chez les patients présentant de la fièvre, des cytopénies inexpliquées, une hyperferritinémie, une hépatosplénomégalie, une élévation des enzymes hépatiques, une coagulopathie et des

	HLH-2004 ¹⁵	HScore ¹⁹	MS Score ²¹
Utilité primaire	Diagnostic de la LHH pédiatrique	LHH adulte, probabilité prédictive	SAM dans les maladies auto-immunes
Principales caractéristiques	Un diagnostic requiert la présence de ≥ 5 des 8 critères	Score basé sur 9 variables	Équation pondérée basée sur 7 variables
Ferritine	≥ 500 µg/L	> 2 000 µg/L	Oui
sCD25	> 2 400 UI/mL	Non utilisée	Non utilisée
LDH	Non utilisée	Oui, élevée (pas de seuil précisé)	Non utilisée
Triglycérides	≥ 265 mg/dL	> 132 mg/dL (pondéré)	Non utilisé
Cytopénies	Oui, ≥ 2 lignées	Hémoglobine < 9 g/dL ou plaquettes < 100 k	Oui, nombre de plaquettes seulement
Hémophagocytose	Oui	Oui	Non utilisée
Activité des cellules NK	Oui, diminuée ou absente	Non utilisée	Non utilisée
Fibrinogène	Oui, ≤ 150 mg/dL	Oui, ≤ 250 mg/dL	Oui
AST	Non	Oui, > 30 U/L	Non
Hépatosplénomégalie	Oui	Oui	Non
Fièvre	Oui, ≥ 38,5 °C	Oui, ≥ 38,4 °C	Non
Seuil pour un diagnostic	≥ 5 des 8 critères	Score ≥ 169 (probabilité de LHH à ~ 80 %)	Score ≥ -2,1 suggère un SAM chez l'enfant et ≥ -1,74 chez l'adulte
Avantages	Standardisé, reconnu globalement	Quantitatif, inclus les adultes	Spécifique au SAM auto-immun
Limites	Non conçu pour les patients adultes; axé sur les défauts de cytotoxicité (fonction NK, tests génétiques) plutôt que sur les défauts hyperinflammatoires	L'absence de marqueurs de l'activation immunitaire rend difficile la distinction entre l'activation immunitaire physiologique et pathologique	Applicabilité limitée en dehors de l'AJI chez l'enfant et la maladie de Still

Tableau 1. Critères et outils diagnostiques pour la LHH; d'après Marian Goubran, M.D., Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Abréviations : AJI : arthrite juvénile idiopathique; AST : aspartate aminotransférase; LDH : lactate déshydrogénase; LHH : lymphohistiocytose hémophagocytaire; NK : natural killer; sCD25: CD25 soluble; SAM : syndrome d'activation macrophagique.

Choc cytokinique	PCR (< 3,1 mg/L)	Ferritine (< 300 µg/L)	sCD25* (< 846 IU/mL)	Principaux résultats pathologiques
LHH*	10 à 100 mg/L	>> 3,000 µg/mL	> 3 000 UI/mL	Hémophagocytose (habituellement dans la moelle)
Choc cytokinique associé à la COVID-19	> 100 mg/L	< 3 000 µg/mL	< 3 000 UI/mL	Atteintes vasculaires, telles qu'un épaississement de l'endothélium réactif dans la peau ⁶⁴ et une angiogenèse par intussusception dans les vaisseaux pulmonaires ⁶⁵ .
TAFRO	>> 50 mg/L	< 3 000 µg/mL	< 3 000 UI/mL	Modification de Castleman dans les ganglions Vasculopathie fréquente ⁶⁶ Hémophagocytes pouvant être observés dans la moelle osseuse ou les tissus
Maladie de Still grave	> 100 mg/L	> 3 000 µg/mL	< 3 000 UI/mL	Peau : kératinocytes dyskératosiques/nécrotiques dans les couches superficielles et modification de l'interface vacuolaire ³⁷

Tableau 2. Profils typiques des biomarqueurs inflammatoires et principales observations pathologiques dans quatre syndromes de choc cytokinique : approche heuristique^{*31,32} ; d'après Marian Goubran, M.D., Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

* Heuristique : méthode de recherche empirique, fondée sur l'approche progressive d'un problème donné, en vue d'en trouver la solution, pour diminuer la charge cognitive.

** Les auteurs utilisent la « règle des 3 000 » pour diagnostiquer la LHH - dans la plupart des cas de LHH chez l'adulte, la ferritine est > 3 000 µg/L et le sCD25 est > 3 000 UI/mL.

Abbréviations : COVID-19 : maladie à coronavirus 2019; LHH : lymphohistiocytose hémophagocytaire; PCR : protéine C réactive; sCD25 : CD25 solubles.

signes neurologiques, en particulier chez les patients présentant des conditions prédisposantes telles qu'un trouble lymphoprolifératif sous-jacent, un trouble auto-immun ou une infection virale. Les critères et les outils de diagnostic sont résumés dans le **tableau 1**.

Les critères de diagnostic les plus largement utilisés ont été tirés de l'étude HLH-2004, qui s'est basée sur l'observation de 369 patients pédiatriques, dont la plupart souffraient de LHH primaire¹⁵. L'application de ces critères aux adultes présente cependant certaines limites. Par exemple, une ferritine > 500 µg/L est très peu spécifique chez l'adulte^{16,17}, et les tests de la fonction cytotoxique, tels que l'activité des cellules NK (*Natural Killer*) ou l'expression de la

perforine par cytométrie en flux, sont rarement utiles dans la LHH secondaire¹⁸. Le développement du *HScore*, conçu pour utiliser des paramètres cliniques et de laboratoires largement disponibles pour diagnostiquer la LHH secondaire, a apporté une réponse partielle à ce problème¹⁹. Un *HScore* supérieur à 169 a une sensibilité de 93 % et une spécificité de 86 % à classer avec précision 90 % des patients et a une utilité similaire à celle du HLH-2004 chez l'adulte²⁰. Si la large applicabilité du *HScore* est l'un de ses points forts, l'omission délibérée de tests spécialisés d'activation immunitaire, tels que les taux de sCD25 et de cytokines/chimiokines, limite également la capacité du *HScore* à répondre à la question pratique : « L'activation immunitaire

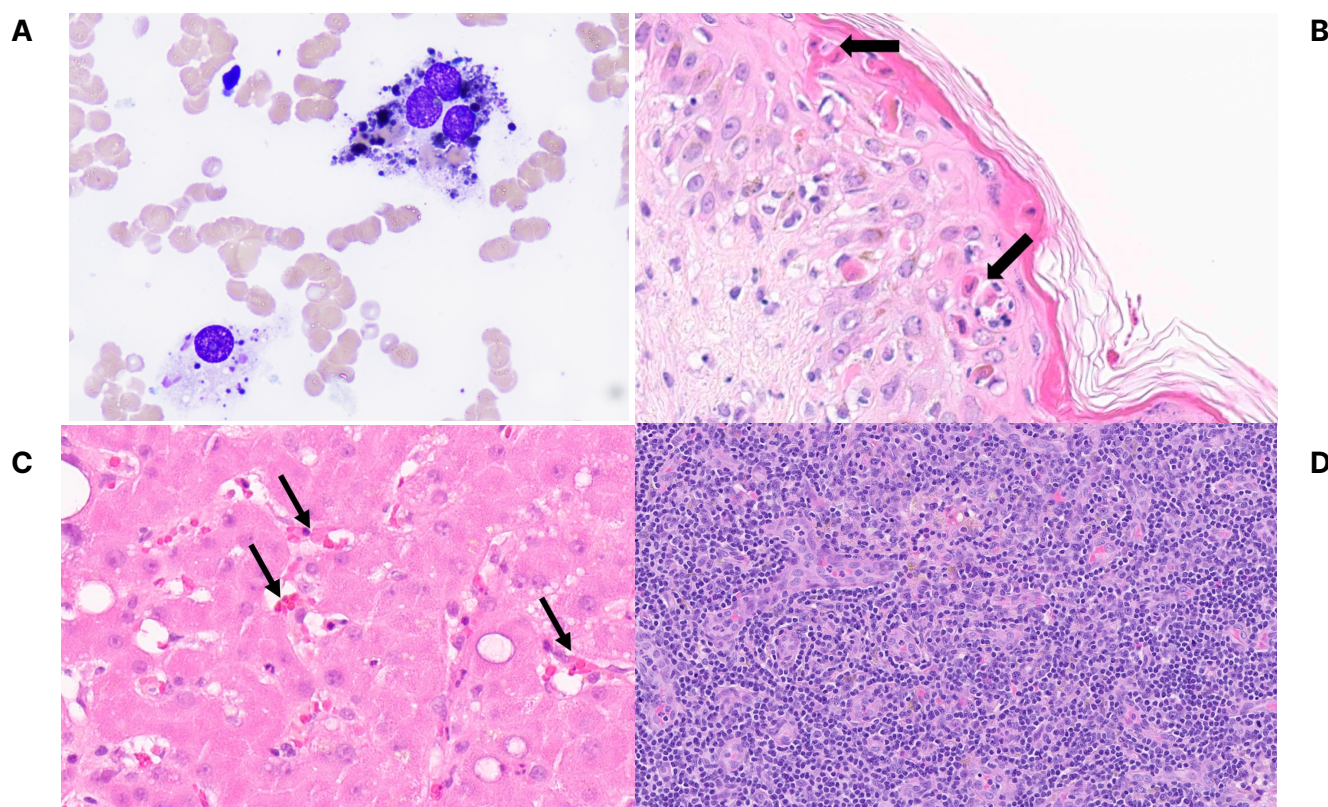


Figure 1. (A) Macrophages présentant une activité hémophagocytaire dans la moelle osseuse d'une fillette de 12 ans atteinte d'un lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire; avec l'aimable autorisation du Dr Audi Setiadi, Hôpital pour enfants de la C.-B.; (B) Kératinocytes dyskératosiques dans l'épiderme supérieur et la couche cornée (flèches) d'une femme de 23 ans; caractéristique de l'éruption cutanée persistante dans la maladie de Still de l'adulte; avec l'aimable autorisation de la Dr^e Sylvia Pasternak, Université Dalhousie; (C) Biopsie hépatique par ponction à l'aiguille fine, coloration à l'hématoxyline-éosine, montrant une hémophagocytose réactive par les cellules de Kupffer dans les sinusoides hépatiques (flèches) chez un homme de 46 ans atteint d'une MCMi-TAFRO; grossissement 400×; avec l'aimable autorisation du Dr Daniel Owen, Hôpital Vancouver General; (D) Ganglion lymphatique présentant des foyers hypervascularisés chez un homme de 22 ans atteint d'une MCMi-TAFRO; avec l'aimable autorisation de la Dr^e Amrah Pirzada, Université Memorial de Terre-Neuve.

pathologique (par opposition à une réponse physiologique à une infection, une maladie aiguë, une maladie du foie, une transfusion sanguine, etc.) de ce patient explique-t-elle son état? »

La LHH peut souvent être déclenchée par un trouble auto-immun ou auto-inflammatoire sous-jacent (parfois appelé, dans ce contexte, syndrome d'activation macrophagique [SAM]). Il peut donc être difficile de faire la distinction entre la LHH et une poussée de maladies préexistantes telles que le lupus ou l'arthrite juvénile idiopathique (AJI)/maladie de Still. Par conséquent, le MS Score a été développé sur la base de patients pédiatriques afin de distinguer les patients présentant une poussée d'arthrite juvénile idiopathique de ceux atteints de SAM/LHH. Ce score utilise une équation pondérée pour calculer

un indice. Un score de $\geq -2,1$ ou plus s'est avéré avoir une sensibilité de 85 % et une spécificité de 95 % pour distinguer l'AJI du SAM²¹. Une analyse ultérieure chez des patients adultes atteints de la maladie de Still a suggéré un seuil de $\geq -1,74$ pour les patients adultes, ce qui a donné une sensibilité de 93,5 % et une spécificité de 92,6 % pour diagnostiquer le SAM^{22,23}. Nous incluons le MS Score pour illustrer l'évolution de l'approche du diagnostic de la LHH, mais il existe d'autres critères de diagnostic spécialisés pour l'AJI, la maladie de Still, les tumeurs malignes (notamment l'indice hyperinflammatoire optimisé, OHI) et les maladies graves^{24,25}.

Lorsque nous rencontrons un patient chez qui nous suspectons une LHH, nous demandons en plus d'un examen physique et d'une anamnèse

approfondis, des dosages de ferritine, de sCD25 et de PCR. Nous effectuons généralement une biopsie de la moelle osseuse pour rechercher des causes spécifiques telles qu'un lymphome et des granulomes infectieux, ainsi que pour rechercher une hémophagocytose (**Figure 1**). Les infections, telles que le statut du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'anaplasmose (dans le Canada atlantique), la dengue et la tuberculose, doivent aussi être évaluées. Nous mesurons généralement les charges virales du virus d'Epstein-Barr (VEB) et du cytomégalo virus (CMV) (déterminées par un test de réaction en chaîne par polymérase [PCR]). Le VEB est une cause importante et propre à la LHH, associé à un pronostic plus sombre et, rarement, au virus d'Epstein-Barr actif chronique (CA-EBV, de l'anglais *chronic active Epstein-Barr virus*)²⁶.

Distinguer la LHH des autres chocs cytokiniques

Identifier et diagnostiquer avec précision les patients atteints de chocs cytokiniques est un défi pour les cliniciens, d'autant plus que ces patients sont souvent évalués dans le contexte d'un service de consultation hospitalière très sollicité. Alors que le choc cytokinique associé à la COVID-19 est facilement reconnaissable, car les patients présentent une infection aiguë à COVID-19, la LHH peut être difficile à différencier d'autres syndromes inflammatoires, en particulier la maladie de Still grave et la MCMi de sous-type TAFRO. Les lignes directrices en matière de diagnostic recommandent la mesure des cytokines telles que l'IL-6 pour la MCMi²⁷ et l'IL-18 pour la maladie de Still²⁸, mais celles-ci sont plus utiles en théorie qu'en pratique pour la plupart des cliniciens. De nombreux tests spécialisés de l'activation immunitaire (p. ex., IL-18, CXCL9) et de la cytotoxicité (fonction NK, perforine et CD107a) doivent être envoyés aux quelques centres qui proposent des tests validés cliniquement (comme ceux de Toronto, Cincinnati ou de la clinique Mayo). Cela signifie que les résultats ne sont souvent pas disponibles pour des décisions thérapeutiques urgentes. Une exception est le sCD25, pour lequel le test est disponible dans de nombreux centres. Une mise en garde importante pour l'interprétation du sCD25 est que le seuil de > 2 400 UI/mL du HLH-2004 est basé sur le dosage fonctionnel, alors que de nombreux laboratoires utilisent la méthode immunoenzymatique (ELISA), qui rapporte des résultats en pg/mL.

Malheureusement, il n'existe pas de facteur de conversion fiable de pg/mL en UI/mL²⁹. Certains laboratoires suggèrent que 20 000 pg/mL correspond approximativement à 2 400 UI/mL, mais cela peut varier considérablement en fonction du laboratoire et des réactifs utilisés.

Compte tenu de ces limites dans l'évaluation en laboratoire de l'activation immunitaire et de l'hyperinflammation, nous suggérons une approche heuristique résumée dans le **tableau 2**. La LHH se caractérise par des taux très élevés de ferritine et de sCD25 (généralement bien supérieurs à 3 000 µg/L et 3 000 UI/mL, respectivement) et une PCR modérément élevée (souvent < 100 mg/L)^{30,31}. En revanche, la maladie de Still et le syndrome TAFRO sont tous deux largement induits par l'IL-1 (et sa cytokine auxiliaire, l'IL-18) et l'IL-6. Ils présentent donc des taux de PCR nettement élevés, souvent bien supérieurs à 100 mg/L. De plus, ces deux syndromes se caractérisent par un taux de sCD25 faible ou modérément élevé, et la maladie de Still est connue pour provoquer une hyperferritinémie, bien que dans une moindre mesure que la LHH^{31,32}.

La maladie de Still est une maladie auto-inflammatoire anciennement appelée l'AJI chez l'enfant et maladie de Still chez les adultes, alors que désormais les cas pédiatriques et adultes sont regroupés sous le terme générique de maladie de Still^{28,33}. Comme dans la LHH, les patients atteints de la maladie de Still présentent de la fièvre, une hyperferritinémie, une dysfonction hépatique et une organomégalie. La maladie de Still est généralement plus indolente que la LHH mais un sous-groupe de patients atteints de la maladie de Still peut présenter une maladie particulièrement grave connue sous le nom de maladie de Still de l'adulte catastrophique (cAOSD). Il peut être particulièrement difficile de distinguer ces patients de ceux atteints de LHH. Les taux de PCR et de sCD25 peuvent aider à distinguer ces deux affections : des taux de PCR > 130 mg/L et des taux de sCD25 < 3 900 UI/mL sont plus évocateurs de la maladie de Still et permettent de différencier la LHH de la maladie de Still avec une sensibilité de 91 % et une spécificité de 93 %³². De plus, une biopsie tissulaire peut être utile chez ces patients. Il est important de noter que l'hémophagocytose dans la moelle osseuse, le foie, les ganglions lymphatiques et d'autres tissus n'est pas spécifique et peut être observée dans n'importe quel type de choc cytokinique (**Figure 1A**)^{35,36}. Dans la maladie de Still, en particulier chez les patients présentant une éruption

cutanée persistante (davantage que l'éruption rose évanescence plus classique), les biopsies cutanées peuvent révéler une dyskératose, des kératinocytes apoptotiques dans l'épiderme superficiel et la couche cornée, et une modification de l'interface vacuolaire. Ces éléments histologiques sont hautement spécifiques de la maladie de Still dans le contexte clinique approprié (**Figure 1B**)³⁷.

Le syndrome TAFRO peut également ressembler à une LHH. Dans la plupart des cas, le TAFRO est la maladie de Castleman multicentrique idiopathique à herpèsvirus humain 8 (HHV-8) négative, mais un TAFRO sans lymphadénopathie ou MCMi ont également été décrits^{38,39}. Le syndrome TAFRO, décrit pour la première fois en 2010, est une maladie caractérisée par une thrombocytopénie, une anasarque (œdème, épanchement pleural et ascite), de la fièvre, une myélofibrose réticulonodulaire (ou insuffisance rénale) et une organomégalie (hépatosplénomégalie et lymphadénopathie)⁴⁰. Le syndrome TAFRO est principalement induit par l'IL-6 et est donc associé à des élévations plus marquées de la PCR que celles généralement observées dans la LHH³⁸, tandis que l'hyperferritinémie est généralement plus modeste dans le TAFRO. L'anasarque est considérée comme une caractéristique obligatoire du syndrome TAFRO. Lors du diagnostic de la LHH, de la maladie de Still ou du syndrome TAFRO, la biopsie tissulaire est cruciale pour confirmer le TAFRO. Les patients présentant une lymphadénopathie (qui est souvent de faible volume dans le TAFRO, < 3 cm dans l'axe court et modérément avide pour le FDG à la TEP à ¹⁸FDG [tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose]) nécessitent une biopsie urgente, qui doit être excisionnelle dans la mesure du possible. Le MCMi-TAFRO est un diagnostic clinicopathologique et, par conséquent, la communication entre le clinicien et le pathologiste est cruciale. Souvent, les changements associés à la maladie de Castleman multicentrique, tels que des régressions atrophiées des centres germinatifs, les zones du manteau élargies avec aspect en pelure d'oignon, la plasmocytose polyclonale, les cellules dendritiques folliculaires proéminentes et l'hypermévascularité, peuvent être interprétés comme « réactifs » ou non diagnostiques si le pathologiste n'est pas conscient que la MCMi fait partie du diagnostic différentiel clinique (**Figure 1D**)²⁷.

Prise en charge de la LHH

Il manque d'essais cliniques prospectifs bien conçus pour le syndrome de choc cytokinique. La mortalité globale de la LHH chez l'adulte est élevée, supérieure à 40 % dans la plupart des centres, et les patients de plus de 65 ans et/ou atteints d'une maladie grave ont un pronostic peu encourageant. L'étude HLH-94 est la plus grande étude prospective jamais réalisée pour le traitement de la LHH, dans laquelle 249 patients pédiatriques atteints de LHH ont été traités par des thérapies à base d'étoposide. Cette étude a montré une amélioration significative de la survie globale de plus de 50 %, pour une maladie auparavant presque toujours mortelle⁴¹. Alors que les thérapies à base d'étoposide et de corticostéroïdes restent le traitement standard pour les adultes atteints d'une LHH secondaire^{42,43}, de nouveaux outils thérapeutiques font leur apparition.

L'inhibition des Janus kinases (JAK) avec le ruxolitinib s'est révélée prometteuse en tant que traitement d'appoint dans la LHH⁴⁴⁻⁴⁶. Plusieurs cytokines impliquées dans la LHH, telles que l'IL-2, l'IL-6 et l'IFN- γ , dépendent de voies de signalisation dépendantes de JAK. Le ruxolitinib a été étudié comme traitement de sauvetage et est de plus en plus utilisé comme traitement de première intention, y compris chez les patients à faible risque, tels que ceux atteints d'une LHH auto-immune/auto-inflammatoire⁴⁷⁻⁴⁹. Dans notre pratique, nous traitons d'abord les patients avec de la dexaméthasone et de l'étoposide (souvent à une dose plus faible de 75 mg/m²), puis nous les faisons passer à un traitement à base de ruxolitinib lorsque cela est possible afin de réduire l'exposition aux corticostéroïdes et la toxicité de la chimiothérapie.

L'émapalumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'IFN- γ . Il a d'abord été étudié chez des patients atteints dans la LHH primaire récidivante ou réfractaire, avec des taux de réponse supérieurs à 60 % et une survie globale à 12 mois de 70 %⁴. Ces résultats ont également été confirmés par des données du monde réel, dans lesquelles les taux de réponse et les taux de survie globale se sont révélés comparables⁵⁰. Les études chez l'adulte sont limitées, mais de petites études chez des patients atteints d'une LHH secondaire suggèrent une réponse positive⁵¹. L'accès à l'émapalumab est difficile dans le contexte canadien.

L'anakinra, un antagoniste de l'IL-1, est un autre agent utilisé pour traiter la LHH. Il peut être particulièrement efficace chez les patients atteints de SAM⁵²⁻⁵⁴. L'inhibition de l'IL-6 par le tocilizumab a gagné en reconnaissance lors de la pandémie à la COVID-19, où elle a permis d'améliorer les résultats des patients atteints de COVID-19 présentant un choc cytokinique. De petites études rétrospectives sur la LHH ont également démontré un bénéfice modeste chez les patients gravement malades⁵⁵⁻⁵⁷. Le nivolumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire initialement conçu pour le traitement du cancer, a été utilisé avec succès chez des patients atteints d'une LHH secondaire à une infection au VEB^{58,59}.

Les patients atteints de la maladie de Still grave sont eux généralement traités par des glucocorticoïdes dans un premier temps. Ceux qui ne répondent pas aux stéroïdes ou qui présentent une maladie plus grave peuvent souvent bénéficier d'une inhibition de l'IL-1 ou de l'IL-6. D'après notre expérience, dans le cas de la maladie de Still grave, l'instauration rapide d'un traitement par anakinra ou tocilizumab est essentielle pour prévenir les lésions des organes cibles et réduire la toxicité des corticostéroïdes^{28,60,61}.

Le traitement de première intention de la MCMi-TAFRO est l'inhibition de l'IL-6 par le siltuximab (11 mg/kg par voie intraveineuse [I.V.]) ou le tocilizumab (8 mg/kg, jusqu'à 800 mg I.V.). Les corticostéroïdes peuvent être utilisés en traitement d'appoint, mais il convient de les arrêter rapidement pour minimiser la toxicité. D'autres agents peuvent être utilisés chez les patients présentant une maladie récidivante ou réfractaire, notamment les inhibiteurs de la protéine mTOR (cible mammalienne de la rapamycine), tels que le sirolimus, les antagonistes de l'IL-1, tels que l'anakinra, les inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF), tels que l'adalimumab, la thalidomide ainsi que la chimiothérapie cytotoxique, tels que les protocoles utilisés dans le lymphome^{39,62,63}.

Conclusion

Les cliniciens doivent être en mesure de différencier la LHH des maladies qui lui ressemblent, notamment des entités pathologiques telles que la maladie de Still et le sous-type TAFRO de la maladie de Castleman multicentrique. Des biomarqueurs inflammatoires simples (PCR, ferritine, sCD25) et des résultats histologiques provenant de biopsies de la moelle

osseuse, des ganglions lymphatiques et de la peau peuvent être combinés aux résultats cliniques pour parvenir à un diagnostic de travail rapide. Les thérapies émergentes, notamment l'inhibition des JAK et l'inhibition de cytokines spécifiques (IL-1, IL-6, IFN- γ , TNF), jouent un rôle croissant dans le traitement des patients alors que les traitements à base d'étoposide ont traditionnellement été le pilier du traitement.

Auteur correspondant

Luke Chen, M.D., FRCPC, M.Éd.

Courriel : lchen2@bccancer.bc.ca

Divulgations des liens financiers

M. G. : Aucune déclaration.

L. C. : Aucune déclaration.

Références

- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016;30(6):411-20.
- Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *The Lancet.* 2022;9(3):e217-e27.
- Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood.* 2004;104(3):735-43.
- Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1811-22.
- Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, Vely F, Mazodier K, Audonnet S, et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood.* 2020;136(5):542-52.
- Fajgenbaum David C, June Carl H. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(23):2255-73.
- England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2021;45:100707.
- Cron RQ, Goyal G, Chatham WW. Cytokine Storm Syndrome. *Annual Review of Medicine.* 2023;74(1):321-37.
- Chen LYC, Quach TTT. COVID-19 cytokine storm syndrome: a threshold concept. *The Lancet Microbe.* 2021;2(2):e49-e50.
- Zhang Q, Bastard P, Bolze A, Jouanguy E, Zhang S-Y, Effort CHG, et al. Life-Threatening COVID-19: Defective Interferons Unleash Excessive Inflammation. *Med (New York, NY).* 2020;1(1):14-20.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall

- RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
12. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020.
13. Chen LYC, Hoiland RL, Stukas S, Wellington CL, Sekhon MS. Confronting the controversy: interleukin-6 and the COVID-19 cytokine storm syndrome. *The European Respiratory Journal*. 2020;56(4):2003006.
14. Stukas S, Goshua G, Kinkade A, Grey R, Mah G, Biggs CM, et al. Reduced fixed dose tocilizumab 400 mg IV compared to weight-based dosing in critically ill patients with COVID-19: A before-after cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;11:100228.
15. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-31.
16. Chen LYC, Hayden A, Mattman A. Extreme hyperferritinaemia, soluble interleukin-2 receptor, and haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2019;185(3):605-6.
17. Rubin TS, Zhang K, Gifford C, Lane A, Choo S, Bleasing JJ, et al. Perforin and CD107a testing is superior to NK cell function testing for screening patients for genetic HLH. *Blood*. 2017;129(22):2993-9.
18. Fatma A, Raida BS, Mourad C, Ikram D, Zouheir B, Henda E. Performances of the H-score and the HLH-2004 score in the positive diagnosis of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Res Transl Med*. 2023;72(2):103430.
19. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613-20.
20. Bilston L, Croden J, Taparia M, Karkhaneh M, Grossman J, Sun HL. Validation of the HScore and the HLH-2004 diagnostic criteria for the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicenter cohort. *Eur J Haematol*. 2022;109(2):129-37.
21. Minoia F, Bovis F, Davi S, Horne A, Fischbach M, Frosch M, et al. Development and initial validation of the MS score for diagnosis of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1357-62.
22. Yao H, Wang Y, Wang Z, Zhao J, Deng X, Zhang Z, et al. The performance of the diagnostic scoring system or criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis for adult-onset Still's disease. A multicentre case-control study in China. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 132(5):129-34.
23. Zhang L, Yang X, Li TF, Liu X, Liu S. Comparison of MS score and HScore for the diagnosis of adult-onset Still's disease-associated macrophage activation syndrome. *Ann Rheum Dis*. 81. England2022. p. e99.
24. Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, Iyer S, Alotaibi AS, Mohamed SF, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2022;139(7):1098-110.
25. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Critical Care*. 2020;24(1):244.
26. Goubran M, McGinnis E, Stubbins RJ, Nicolson H, Pourshahnazari P, Belga S, et al. A young woman with persistent sore throat, Epstein-Barr virus, lymphadenopathy, and aberrant CD4 + CD7- T-cells. *Am J Hematol*. 2023;98(5):824-9.
27. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, Frank D, Wu D, Srkalovic G, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-57.
28. Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, et al. EULAR/PreS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2024:ard-2024-225851.
29. Martin BA. Just in time: mal-HLH in Sweden, 1997 to 2018. *Blood*. 2024;143(3):187-8.
30. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood advances*. 2017;1(26):2529-34.
31. Goubran M, Spaner C, Stukas S, Zoref-Lorenz A, Shojania K, Beckett M, et al. The role of C-reactive protein and ferritin in the diagnosis of HLH, adult-onset still's disease, and COVID-19 cytokine storm. *Scientific reports*. 2024;14(1):31306.
32. Beckett M, Spaner C, Goubran M, Wade J, Avina-Zubieta JA, Setiadi A, et al. CRP and sCD25 help distinguish between adult-onset Still's disease and HLH. *Eur J Haematol*. 2024.
33. Ruscitti P, Cantarini L, Nigrovic PA, McGonagle D, Giacomelli R. Recent advances and evolving concepts in Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024.
34. Wahbi A, Tessoulin B, Bretonnière C, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Catastrophic adult-onset Still's disease as a distinct life-threatening clinical subset: case-control study with dimension reduction analysis. *Arthritis research & therapy*. 2021;23(1):1-10.
35. Abdelhay A, Mahmoud AA, Al Ali O, Hashem A, Orakzai A, Jamshed S. Epidemiology, characteristics, and outcomes of adult haemophagocytic lymphohistiocytosis in the USA, 2006-19: a national, retrospective cohort study. *eClinicalMedicine*. 2023;62.
36. Chandra H, Chandra S, Kaushik R, Bhat N, Shrivastava V. Hemophagocytosis on bone marrow aspirate cytology: single center experience in north himalayan region of India. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4(5):692-6.
37. Chong DHY, Pasternak S, Taylor T, Armstrong S, Purdy K, Chen LYC. Skin biopsy findings of dyskeratotic keratinocytes and vacuolar interface change in a patient with Still's disease. *The Lancet*. 2024;404(10467):e6.
38. Iwaki N, Fajgenbaum DC, Nabel CS, Gion Y, Kondo E, Kawano M, et al. Clinicopathologic analysis of TAFRO syndrome demonstrates a distinct subtype of HHV-8-negative multicentric Castleman disease. *Am J*

- Hematol. 2016;91(2):220-6.
39. Nishimura Y, Fajgenbaum DC, Pierson SK, Iwaki N, Nishikori A, Kawano M, et al. Validated international definition of the thrombocytopenia, anasarca, fever, reticulolobular fibrosis, renal insufficiency, and organomegaly clinical subtype (TAFRO) of idiopathic multicentric Castleman disease. *Am J Hematol.* 2021;96(10):1241-52.
40. Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, Hashidate H. [Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural effusion, ascites and hepatosplenomegaly]. *Rinsho Ketsueki.* 2010;51(5):320-5.
41. Henter JL, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Favara BE, Filipovich AH, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28(5):342-7.
42. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *The journal of allergy and clinical immunology.* 2018;6(5):1508-17.
43. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465-77.
44. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2021;12:614704.
45. Wang J, Zhang R, Wu X, Li F, Yang H, Liu L, et al. Ruxolitinib-combined doxorubicin-etoposide-methylprednisolone regimen as a salvage therapy for refractory/relapsed haemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Br J Haematol.* 2021;193(4):761-8.
46. Zhou L, Liu Y, Wen Z, Yang S, Li M, Zhu Q, et al. Ruxolitinib combined with doxorubicin, etoposide, and dexamethasone for the treatment of the lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(11):3063-74.
47. Zhao L, Yang H, Qu WY, Lu YJ, Feng Z. Case report: Ruxolitinib plus dexamethasone as first-line therapy in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Oncol.* 2023;13:1054175.
48. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2020;105(5):e210-e2.
49. Merrill SA, Spaner C, Chen LYC. Goodbye etoposide? Taking the leap to ruxolitinib in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2024.
50. Chandrakasan S, Jordan MB, Baker A, Behrens EM, Bhatla D, Chien M, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with emapalumab. *Blood advances.* 2024;8(9):2248-58.
51. Chandrakasan S, Allen CE, Bhatla D, Carter J, Chien M, Cooper R, et al. Emapalumab Treatment in Patients With Rheumatologic Disease-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the United States: A Retrospective Medical Chart Review Study. *Arthritis Rheumatol.* 2024.
52. Lee BJ. Improved survival outcomes with anakinra over etoposide-based therapies for the management of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective multicenter research network study. *Ther Adv Hematol.* 2024;15:20406207241245517.
53. Naymagon L. Anakinra for the treatment of adult secondary HLH: a retrospective experience. *Int J Hematol.* 2022;116(6):947-55.
54. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children*. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(5):401-8.
55. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45.
56. Kim JY, Kim M, Park JK, Lee EB, Park JW, Hong J. Limited efficacy of tocilizumab in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2022;17(1):363.
57. Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, Kamar N, Faguer S, group Ts. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. *Crit Care.* 2020;24(1):166.
58. Liu P, Pan X, Chen C, Niu T, Shuai X, Wang J, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2020;135(11):826-33.
59. Sun J, Luo P, Guo Y, He Y, Wang C. Clinical Features, Treatment, and Outcomes of Nivolumab-Induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Immunother.* 2024.
60. Bindoli S, De Matteis A, Mitrovic S, Fautrel B, Carmona L, De Benedetti F. Efficacy and safety of therapies for Still's disease and macrophage activation syndrome (MAS): a systematic review informing the EULAR/PRIS guidelines for the management of Still's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2024;83(12):1731-47.
61. Leavis HL, van Daele PLA, Mulders-Manders C, Michels R, Rutgers A, Legger E, et al. Management of adult-onset Still's disease: evidence- and consensus-based recommendations by experts. *Rheumatology.* 2023;63(6):1656-63.
62. Fajgenbaum DC, Langan RA, Japp AS, Partridge HL, Pierson SK, Singh A, et al. Identifying and targeting pathogenic PI3K/AKT/mTOR signaling in IL-6-blockade-refractory idiopathic multicentric Castleman disease. *J Clin Invest.* 2019;129(10):4451-63.
63. Mumau M, Irvine A, Ma C, Pierson SK, Shaw B, Gonzalez MV, et al. A Translational Approach to Identifying and Targeting TNF Signaling in Idiopathic Multicentric Castleman Disease. *Blood.* 2023;142:3921.
64. Domizio JD, Gulen MF, Saidoune F, Thacker VV, Yatim A, Sharma K, et al. The cGAS-STING pathway drives

- type I IFN immunopathology in COVID-19. *Nature*. 2022;603(7899):145-51.
65. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
66. Campbell CM, Owen DR, Montazeripouragha A, McCormick I, Fajgenbaum DC, Chen LYC. Idiopathic multicentric Castleman disease with arteriolar endotheliopathy and secondary haemophagocytosis. *The Lancet Haematology*. 2022;9(7):e546.