

Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition d'hémophagocytose lymphohistiocytaire/ syndrome d'activation macrophagique chez des patients traités par anti-interleukine 1?

How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy who have a current or past history of hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome

Yvan Jamilloux ^{1, @}, Marion Delplanque ², Hang-Korng Ea ³, Marie-Louise Frémond ⁴, Sophie Georgin-Lavialle ⁵, Véronique Hentgen ⁶, Isabelle Koné-Paut ⁷, Tristan Pascart ⁸, Pierre Quartier ⁹, Pascal Richette ¹⁰, Marie-Elise Truchetet ¹¹, Stéphane Mitrovic ¹², Bruno Fautrel ¹³

@ auteur correspondant

¹ Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

² Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

³ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁴ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris

Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

⁵ Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

⁶ Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

⁷ Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

⁸ Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

⁹ Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France.

¹⁰ Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

¹¹ Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

¹² Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMRS 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

¹³ Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDIATE, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

Auteur correspondant :

Dr Yvan Jamilloux, Service de médecine interne, CHU Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, 103 Grande rue de la Croix-Rousse 69004, Lyon. E-mail : yvan.jamilloux@chu-lyon.fr

Déclaration de liens d'intérêt :

Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour Sobi, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi et UCB. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viartis that includes: consulting or advisory and funding grants.

Financement

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

Mots clés

anti-IL1, anakinra, canakinumab, hémophagocytose lymphohystiocyttaire, syndrome d'activation macrophagique, réactivation virale

Key words

IL-1 inhibitors, anti-IL-1 agents, anakinra, canakinumab, hemophagocytic lymphohistiocytosis, macrophage activation syndrome, viral reactivation

Résumé

La terminologie consensuelle intègre le syndrome d'activation macrophagique (SAM) au sein du groupe « hémophagocytose lymphohistiocytaire/SAM » (HLH/SAM). La dénomination SAM se rapporte spécifiquement à une complication (inaugurale ou non) des pathologies inflammatoires (comme la maladie de Still ou le lupus) ; dans les autres cas, on parle d'hémophagocytose lymphohistiocytaire réactionnelle (reHLH), dont l'origine peut être une infection (réactivation virale EBV ou CMV notamment) ou une néoplasie (lymphome notamment). Dans l'état actuel des connaissances, un antécédent de SAM ou d'autre type d'HLH ne contre-indique pas l'utilisation des anti-IL1. Aucune donnée n'indique que les agents ciblant l'IL-1 sont directement associés à un risque d'exacerbation ou de rechute de HLH/SAM. Les anti-IL1 sont même l'un des traitements proposés dans la prise en charge du HLH/SAM, notamment dans les SAM secondaires à la maladie de Still. Néanmoins, les anti-IL1 peuvent favoriser la survenue d'infections (en particulier les réactivations virales) qui peuvent elles-mêmes être le facteur déclenchant d'un HLH/SAM. Ainsi, la survenue d'un HLH/SAM chez un patient déjà traité par anti-IL1 doit faire :

- (i) rechercher et traiter une éventuelle infection,
- (ii) prendre en charge spécifiquement le HLH/SAM par des fortes doses de corticoïdes en association à d'autres traitements dont le choix dépendra de la maladie causale,
- (iii) discuter l'imputabilité directe ou indirecte (par le biais d'une infection) de l'anti-IL1 et le rapport bénéfice-risque à poursuivre le traitement.

Abstract

The agreed terminology includes macrophage activation syndrome (MAS) within the group "hemophagocytic lymphohistiocytosis/MAS" (HLH/MAS). The term MAS refers specifically to a complication (initial or not) of inflammatory diseases (such as Still's disease or lupus); in other cases, the term reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis (reHLH) is used, and an infection (particularly EBV or CMV viral reactivation) or neoplasia (particularly lymphoma) must be investigated. Based on current knowledge, a history of MAS or other types of HLH does not contraindicate the use of IL-1 inhibitors. There is no data indicating that agents targeting IL-1 are directly

associated with a risk of exacerbation or relapse of HLH/SAM. Anti-IL1 agents are even one of the treatments proposed for the management of HLH/SAM, particularly in MAS secondary to Still's disease. Nevertheless, IL-1 inhibitors may promote the occurrence of infections (particularly viral reactivation), which may themselves be the triggering factor for HLH/MAS. Therefore, the onset of HLH/MAS in a patient already being treated with IL-1 inhibitors requires:

- (i) investigating and treating any possible infection,
- (ii) specifically managing HLH/SAM with high doses of corticosteroids in combination with other treatments, the choice of which will depend on the causative disease,
- (iii) discussing the direct or indirect responsibility (promoting of an infection) of the IL-1 inhibitor and the benefit-risk ratio of continuing treatment.

La terminologie consensuelle, mise à jour en 2023, intègre le syndrome d'activation macrophagique (SAM) au sein du groupe « hémophagocytose lympho-histiocytaire/SAM » (HLH/SAM) [1]. La dénomination SAM se rapporte spécifiquement à une complication (inaugurale ou non) des pathologies inflammatoires (comme la maladie de Still ou le lupus) ; dans les autres cas, on parle d'hémophagocytose lymphohistiocytaire réactionnelle (reHLH), et une infection (réactivation virale EBV ou CMV+++) ou une néoplasie (lymphome+++) doivent être recherchées.

1. Que faire avant le traitement en cas d'antécédent d'hémophagocytose lymphohistiocytaire/ syndrome d'activation macrophagique ?

Dans l'état actuel des connaissances, un antécédent de SAM ou d'un autre type d'HLH ne contre-indique pas l'utilisation des anti-IL1. Aucune donnée n'indique que les agents ciblant l'IL-1 sont associés à un risque d'exacerbation ou de rechute de HLH/SAM. Les études de développement, les études post-marketing [2,3] et celles en vie réelle sont rassurantes à ce sujet. Il convient de rappeler que les agents ciblant l'IL-1 sont des immunomodulateurs dont un des effets secondaires possibles est la neutropénie (cf. fiche « Que faire en cas d'apparition d'anomalies biologiques hématologiques ? »). Leur utilisation est donc associée à un risque accru (modéré mais néanmoins réel) d'infections qui peuvent elles-mêmes être le facteur déclenchant d'un HLH/SAM.

L'existence d'un antécédent de HLH/SAM doit être recherchée et nécessite d'en documenter la cause sous-jacente et, si nécessaire, de discuter la décision d'instaurer le traitement anti-IL1 dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire de la filière FAI2R ou du CEREMAIA. Si le HLH/SAM a été déclenché par une infection virale, il convient de discuter une éventuelle prophylaxie pour la durée du traitement par anti-IL1. On rappelle également que les vaccinations doivent être mises à jour (cf. les fiches « Que faire en cas d'antécédents d'infections bactérienne ou virale ? » et « Conduite à tenir en cas de vaccination »). En cas d'antécédent d'HLH secondaire à une néoplasie, il convient de se conformer aux conduites à tenir énoncées sur la fiche « Que faire en cas d'antécédents de néoplasie solide et hématologique ? ».

La recherche d'un SAM/HLH actif au moment de l'instauration d'un anti-IL1 est importante, notamment en cas de poussée de maladie de Still. Cela peut conduire à une modification de la stratégie thérapeutique (utilisation de doses supérieures d'anti-IL1 ou combinaison avec un autre immunosuppresseur / immunomodulateur).

2. Que faire en cas d'apparition d'un SAM/HLH chez un patient sous anti-IL1 ?

2.1. État des connaissances concernant le risque de développement d'un HLH/SAM chez les patients sous anti-IL1

La littérature comporte plusieurs observations d'HLH/SAM qui ont été attribués à l'utilisation d'anti-IL1 (anakinra ou canakinumab). Il est utile de spécifier que dans tous ces cas, une relation de cause à effet n'a pas été fermement démontrée. La plupart de ces cas survenait au cours du traitement d'une maladie de Still, pathologie largement associée au risque de développer une complication à type de SAM.

A l'inverse, une littérature beaucoup plus abondante rapporte l'efficacité et la sécurité des biothérapies anti-IL1, notamment à forte dose, pour traiter l'HLH/SAM [1,4,5]. Dans certaines observations de SAM malgré les anti-IL1 au cours de la maladie de Still, un sous-dosage a été évoqué et c'est l'augmentation de dose qui a permis de traiter efficacement l'HLH/SAM.

En 2021, un groupe d'experts du *National Health Service (NHS) England* a conclu qu'il y avait suffisamment de preuves pour utiliser l'anakinra pour toutes les formes de HLH/SAM chez l'enfant et l'adulte de tous âges, avec une utilisation à dose élevée (4 à 10 mg/kg/jour) par voie sous-cutanée ou intraveineuse [6]. Ces conclusions n'ont pas donné lieu à une modification de l'AMM, et une telle décision thérapeutique ne peut être envisagée que dans le cadre d'une discussion en RCP [7].

2.2. En pratique, comment faire le diagnostic de reHLH/SAM

Un groupe d'experts ACR/EULAR, réuni en 2022, a émis des « points à considérer » (équivalents à des recommandations dans une pathologie comportant de nombreuses variations interindividuelles) précocement pour

le diagnostic et la prise en charge du HLH/SAM [1] . Une synthèse est proposée ci-dessous.

L'hyper-inflammation systémique est définie comme une activation anormale de l'immunité innée et adaptative. Les mécanismes immunologiques centraux semblent être : une activation des macrophages et neutrophiles, responsable d'une augmentation majeure des taux d'IL-18, une cytokine de la famille de l'IL-1 ; une activation d'une population de lymphocyte T CD8+ associée à une hyperproduction d'IFN- γ (et consécutivement des chémokines CXCL9 et CXCL10) ; un défaut de cytotoxicité des cellules *Natural Killers* [7].

Un SMA/reHLH doit être évoqué devant les éléments suivants (**Tableau 1**).

Le diagnostic peut être posé à l'aide de score ou de critères (**Tableau 2**).

A noter que le HScore peut être calculé facilement (et rapidement) en ligne via le site : <https://saintantoine.aphp.fr/score/>. S'il est apprécié des cliniciens prenant en charge les patients adultes du fait de sa simplicité et rapidité, il n'a toutefois pas été validé chez l'enfant.

D'autres biomarqueurs plus spécifiques (sIL-2R, CD163, IL-18, CXCL9, lymphocytes T CD8+ activés, néoptérine, ferritine glycosylée, suPAR, selon disponibilité) peuvent contribuer au diagnostic d'HLH/SAM [11]. Dans l'idéal, ces tests doivent être interprétés en collaboration avec un expert du HLH/SAM.

La réalisation d'un myélogramme n'est pas indispensable au diagnostic, des images d'hémophagocytose n'étant retrouvées que dans environ 50% des cas.

2.3. Comment prendre en charge un SAM / reHLH

Il n'existe pas de recommandations officielles pour la conduite à tenir en cas d'HLH/SAM sous anti-IL1. Les propositions ci-dessous sont des basées sur les recommandations suscitées et sur des avis d'experts et ont fait l'objet d'une synthèse récente [7]. Conformément à ces recommandations, la conduite à tenir proposée pour les patients présentant un HLH/SAM sous traitement anti-IL1 est la suivante :

- Une infection déclenchante (notamment virale : EBV, CMV) doit être recherchée et traitée. Cependant, son traitement ne doit pas retarder la prise en charge du SAM.
- La stratégie thérapeutique spécifique de l'HLH/SAM est détaillée dans le **tableau 3**. Elle repose sur des corticoïdes à fortes doses, et selon l'étiologie sous-jacente, l'augmentation des doses d'anakinra si le patient reçoit déjà ce traitement (cas de la survenue de SAM secondaire à la maladie de Still), ou l'ajout de ciclosporine, d'inhibiteurs de JAK (bloquant l'IFN γ) et dans les formes réfractaires d'étoposide.

L'emapalumab, anticorps anti-IFN- γ , est le seul traitement testé dans un essai clinique « *open-labeled single arm* » dans le MAS secondaire à la maladie de Still chez l'enfant ; il n'est toutefois pas disponible en pratique courante.

- En cas de survenue d'un HLH/SAM chez un patient déjà traité par anti-IL1, selon la pathologie sous-jacente :
 - o La survenue d'un SAM sous anti-IL1 dans le cadre d'une maladie de Still doit faire discuter l'existence d'une infection sous-jacente, notamment virale, un diagnostic différentiel, ou des doses insuffisantes d'anti-IL1 pour contrôler la maladie.
 - o La survenue d'un HLH/SAM sous anti-IL1 prescrit dans d'autres indications doit également faire discuter une infection virale ou un diagnostic différentiel. Par prudence, on évoquera également un éventuel effet indésirable de l'anti-IL1 ; une enquête de pharmacovigilance (qui ne devra pas retarder la prise en charge de l'HLH/SAM) sera entreprise pour évaluer l'imputabilité, et le rapport bénéfice-risque à poursuivre l'anti-IL1 devra être discuté.
- Dans tous les cas, les situations complexes et/ou de HLH/SAM réfractaires devront être pris en charge en concertation avec un centre de référence du HLH/SAM et/ou de la maladie auto-inflammatoire sous-jacente responsable du SAM (maladie de Still notamment : <https://www.fai2r.org/> ou <https://ceremaia.fr/>).

Tableau 1. Signes évocateurs de HLH/SAM (adapté de [7])

Fièvre persistante
Ferritinémie élevée et/ou croissante*
Élévation des LDH, marqueurs de dommages cellulaires
Hémoglobine, plaquettes ou leucocytes (PNN, lymphocytes) anormalement bas ou en baisse
Transaminases élevées ou croissantes
Coagulopathie (hypofibrinogénémie, TP bas, INR augmenté, D-dimères augmentés)
Splénomégalie
Dysfonction du système neurologique central
* Les patients suspects de HLH/SAM doivent bénéficier d'un dosage de la ferritine ; si le premier dosage est normal mais que la suspicion clinique est élevée, des dosages sériels doivent être réalisés.

Tableau 2. Scores et critères de classification pouvant aider au diagnostic de SAM au cours de la maladie de Still – Adapté de [7]

Outils	H-score	M-score	EULAR/ACR/PreS classification criteria
Auteur	Fardet et al., 2014 [8]	Minoia et al., 2019 [9]	Ravelli et al., 2016 [10]
Items (points ou coefficient par item)	- Immunodéficience³ - Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ >39°C - Hépatomégalie ou splénomégalie - Cytopénie⁴ 2 lignées 3 lignées - Ferritine $\geq 2.000 \mu\text{g/L}$ >6.000 $\mu\text{g/L}$ - Fibrinogène $\leq 2,5 \text{ g/L}$ - ASAT $\geq 30 \text{ UI/L}$ - Hémophagocytose médullaire	- Atteinte neurologique centrale⁵ - Manifestations hémorragiques⁵ - Arthrite active⁵ (-1,30) - Plaquettes (g/L)⁶ (-0,003) - LDH (u/L)⁶ (0,001) - Fibrinogène (g/L)⁶ (-0,004) - Ferritine ($\mu\text{g/L}$)⁶ (0,0001)	- Critère obligatoire - Ferritine >684 $\mu\text{g/L}$ - Critères additionnels - Plaquettes $\leq 181 \text{ g/L}$ - ASA >48 UI/L - Triglycérides >1,56 g/L - Fibrinogène $\leq 3,6 \text{ g/L}$
Seuil de positivité	Seuil de positivité ¹ ≥ 169	Seuil de positivité ² $\geq -2,1$	Présence du critère obligatoire + 2 des 4 critères secondaires
Performance	Sensibilité 93% Spécificité 86% AUC ROC 0,95	Sensibilité 85% Spécificité 95% AUC ROC 0,95	Sensibilité 73% Spécificité 99% AUC ROC 0,86
¹ Pour le H-score, le score correspond à la somme des points par item présent. ² Pour le M-score, les 3 premiers items cliniques se codent 0 ou 1, à multiplier par le coefficient entre parenthèses. Le score total est la somme des 7 items. ³ Immunodéficience acquise ou liée à un traitement immunosuppresseur au long cours (glucocorticoïde, ciclosporine, azathioprine, etc.) ⁴ Hémoglobine $\leq 9,2 \text{ g/dL}$, leucocytes $\leq 5.000 \text{ mm}^3$ ou plaquettes $\leq 110.000/\text{mm}^3$ ⁵ Valeur de 0 si absent, 1 si présent (à multiplier par le coefficient). ⁶ Valeur à multiplier par le coefficient.			

Tableau 3. Recommandations de prise en charge thérapeutique des sHLH/SAM [12]

	Sévérité	
Prise en charge initiale	Mineure	Méthylprednisone IV 15 à 30 mg/kg/j (dose maximale 1 g/j), renouvelé sur 3 à 5 j
	Modérée	Ajout de : - Anakinra SC 100 à 200 mg/j Ou - Ciclosporine à dose prudente : 2 mg/kg/j en 2 prises/j (cible sérique 100-150 ng/mL) Ou - Tocilizumab IV 8 mg/kg
	Sévère ou progressive sous traitement	Ajout de : - Etoposide : 50 à 100 mg/m ² hebdomadaire Ou - Cyclophosphamide IV
Thérapies adjuvantes		IV Ig à visée anti-inflammatoire et antivirale Plasmaphérèse si pas d'immunothérapie immunomodulatrice
Traitement des formes réfractaires		AcM anti-CD52 (anti-lymphocytes T et B) : alemtuzumab AcM anti-IFN γ : emapalumab Anti-JAK 1/2 : ruxolitinib
IV : intraveineux ; SC : sous-cutané ; IV Ig : immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ; AcM : anticorps monoclonal		

Références

- [1] Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis* 2023;82:1271-85.
- [2] Résumé caractéristiques produits de l'anakinra. Consultable sur le site :
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026.
- [3] Résumé caractéristiques produits du canakinumab. Consultable sur le site :
https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf. Date de consultation : 20 avril 2026
- [4] Fautrel B, Mitrovic S, De Matteis 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. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1614-27.
- [5] 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/PReS guidelines for the management of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1731-47.
- [6] England NHS. NHS England » Anakinra for haemophagocytic lymphohistiocytosis for adults and children in all ages 2021.
<https://www.england.nhs.uk/publication/anakinra-for-haemophagocytic-lymphohistiocytosis-for-adults-and-children-in-all-ages/> (accessed November 18, 2025).
- [7] Fautrel B, Mitrovic S. Syndrome d'activation macrophagique au cours de la maladie de Still. *Revue du Rhumatisme* 2023;90:812-9.
- [8] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613-20.
- [9] Minoia F, Bovis F, Davi S, 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;78:1357-62.
- [10] Ravelli A, Minoia F, Davi S, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American

- College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-9.
- [11] De Matteis A, Bindoli S, De Benedetti F, Carmona L, Fautrel B, Mitrovic S. Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease are the same disease: evidence from systematic reviews and meta-analyses informing the 2023 EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2024;83:1748-61.
- [12] Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. *Crit Care Med* 2022;50:860-72.