



Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasie solide et hématologique ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lors de l'évaluation d'un nouvel immunomodulateur, en particulier quand il interfère avec des cytokines de l'immunité innée comme le TNF α , l'interleukine-1 β (IL1 β) ou l'IL6. Dans le développement préclinique de l'anakinra, du canakinumab et du rilonacept, il n'y a aucune observation pouvant suggérer une augmentation de risque néoplasique. Un antécédent de cancer dans les 5 ans n'est d'ailleurs pas une contre-indication à l'initiation d'un traitement par anti-IL1 selon le RCP.

RCP anakinra : Pathologies malignes

« Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ont un risque plus élevé (2 à 3 fois supérieur en moyenne) de développer un lymphome. Lors d'études cliniques, bien que l'incidence des lymphomes chez les patients traités par Kineret® ait été supérieure à celle rencontrée dans la population générale, ce taux a été comparable à celui généralement rencontré chez les patients atteints de PR.

Au cours des études cliniques, l'incidence des pathologies malignes a été la même chez les patients traités par Kineret® et chez les patients sous placebo et ne différait pas de celle rencontrée dans la population générale. De plus, au cours des trois années suivant la commercialisation de Kineret®, l'incidence globale des pathologies malignes n'a pas été augmenté chez les patients traités. »

RCP canakinumab : Pathologies malignes

« Le risque de développement de pathologies malignes associée au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL1 est inconnu. Un risque potentiel ne peut être exclu pour les patients traités par Ilaris®. »

Pendant la phase de développement des molécules (phases II et III), il a été observé un nombre extrêmement limité de cancers avec une prévalence comparable à celle observée dans les groupes contrôles (Tableau 1). Deux des études randomisées versus placebo de 24 semaines, réalisées dans la PR, ont vu survenir 2 cas de cancer dans chacune des études. Ces cas sont considérés comme non reliés aux médicaments (1, 2). Dans l'étude de Bresnihan, les deux cancers observés dans les bras anakinra 30 et 150 mg étaient un cancer du poumon et un cancer de la glande thyroïde (1). Il n'y a pas eu de cas de cancer dans le bras placebo. Dans l'étude de Cohen, un patient du groupe placebo aux antécédents d'adénocarcinome de la prostate a développé au cours du traitement un carcinome à grandes cellules du poumon (2). Une 2^{ème} patiente qui était dans le bras anakinra 2 mg/kg aux antécédents de cancer de l'ovaire a développé un cancer du sein. Dans les deux essais randomisés réalisés avec le canakinumab (3, 4), il n'y a eu aucun cas de cancer rapporté dans les groupes canakinumab durant les 48 semaines de l'étude pour la 1 et 8 semaines pour l'autre.

Il a cependant été rapporté dans l'étude ouverte menée sur 3 ans chez des patients sous anakinra pour PR une incidence supérieure de mélanomes et de lymphomes à celle attendue dans la population générale (5). Dans ce travail, le taux cumulé de survenue de cancers toutes causes confondues chez des patients atteints de PR traités par anakinra (1.346 patients traités pendant 3 ans) était de 1,2 événements pour 100 patient-années. Dans la base de données des laboratoires Sobi et NOVARTIS comprenant l'ensemble des malades inclus dans les études de développement, le risque d'apparition d'affections néoplasiques ne se modifie pas avec la durée d'exposition et la molécule. Cependant, les effectifs limités et une période en double aveugle relativement courte ne permettent pas d'apprécier le risque d'événements qui ne pourraient apparaître qu'après une longue période d'exposition. De plus, les patients inclus dans les études sont sélectionnés avec, en particulier, l'exclusion de tout patient ayant présenté une néoplasie solide dans les 5 années précédant le début de l'étude. Il conviendra donc de tenir compte de ces restrictions lors de la comparaison des taux de néoplasies solides et de lymphomes observés sous anti-IL1 par rapport aux taux attendus dans la population générale ou dans des cohortes "historiques" de patients atteints de PR soumis à des traitements non biologiques et biologiques.

Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie maligne ?

Il n'a pas été mené d'étude pour évaluer les avantages ou les risques des anti-IL1 chez les patients ayant un cancer ou un syndrome lymphoprolifératif ou des antécédents récents de ces pathologies.

En l'absence de données, il paraît prudent de ne pas utiliser d'anti-IL1 chez des sujets ayant un antécédent de cancer de moins de 5 ans, hormis les cancers cutanés basocellulaires et spinocellulaires lorsque l'exérèse est passée en peau saine. Néanmoins, en cas de cancer localisé dont l'exérèse a été complète (sans risque de métastase), l'utilisation des anti-IL1 peut être discutée avec le cancérologue au cas par cas.

En cas d'antécédent de lymphome, et en l'absence de données cliniques, l'introduction des anti-IL1 doit être déconseillée. Néanmoins, en cas d'échec du rituximab notamment en cas de PR ou dans les formes sévères de CAPS, les anti-IL1 peuvent être discutés en collaboration avec l'hématologue après une analyse du rapport bénéfices/risques. En effet, il y a quelques données expérimentales pour penser que bloquer l'IL1 pourrait ne pas être délétère en cas de lymphome, voire même être bénéfique.

En cas de myélome (ou d'antécédent) ou en cas de gammopathie monoclonale apparemment bénigne (l'anakinra est prescrit dans le syndrome de Schnitzler), l'utilisation des anti-IL1 peut être discutée en tenant compte du rapport bénéfice/risque de ces molécules chez le patient. Il y a quelques données expérimentales pour penser que bloquer l'IL1 pourrait ne pas être délétère, voire même être bénéfique.

Il n'y a pas de donnée évaluant le risque carcinologique chez des sujets avec des facteurs de risque néoplasique (tabac, infection par HPV, exposé toxique (amiante...)).

Il n'y a pas de contre-indication à utiliser les anti-IL1 mais cela doit se faire après une analyse précise du rapport bénéfice/risque en collaboration avec le cancérologue ou le spécialiste d'organe concerné.

Quels sont les signes d'appel sous traitement ?

Différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic de pathologie maligne, en particulier :

- fièvre inexplicquée
- altération de l'état général
- amaigrissement
- asthénie
- en cas de suspicion de lymphome : adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie, infections récidivantes, sueurs, prurit
- en cas de suspicion de tumeur solide : signes d'appel locaux selon l'organe concerné.

Que faire en cas de suspicion de cancer ou d'hémopathie maligne sous anti-IL1 ?

La découverte d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne sous anti-IL1 justifie de :

- réaliser des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic et préciser l'extension
- suspendre le traitement par anti-IL1 dès l'injection suivante
- réajuster le traitement de fond en discutant l'arrêt des immunomodulateurs associés en cas de PR (méthotrexate, léflunomide...) au moins pendant la période de traitement du cancer
- faire une déclaration à la pharmacovigilance et débiter un traitement adapté si le diagnostic est confirmé.

L'arrêt définitif du traitement est à discuter au cas par cas en fonction de la nature du cancer.

- En cas de tumeur disséminée ou à haut risque métastatique (ex : cancer du sein), la reprise des anti-IL1 n'est pas conseillée durant la période de chimiothérapie. Néanmoins, il existe des données expérimentales pour penser que bloquer l'activité de l'IL1, particulièrement de l'IL1 β pourrait réduire la diffusion métastatique des tumeurs solides. Dans les formes sévères de CAPS notamment, l'utilisation des anti-IL1 en cas de tumeur disséminée peut se discuter après une analyse précise du rapport bénéfice/risque en collaboration avec le cancérologue ou le spécialiste d'organe concerné. Durant la période de traitement du cancer, nous recommandons l'utilisation plutôt de l'anakinra dont la demi-vie est courte et permet ainsi de suspendre rapidement le traitement en cas de complications infectieuse sévère.
- En cas de tumeur localisée traitée de façon complète par une exérèse chirurgicale,

le traitement est arrêté le temps du bilan et du traitement chirurgical puis la reprise des anti-IL1 peut se discuter au cas par cas avec le cancérologue en fonction du rapport bénéfice/risque.

- En cas de myélome ou de lymphome, le traitement est arrêté le temps de la procédure thérapeutique mais en cas de rémission partielle et a fortiori complète, la reprise des anti-IL1 peut se discuter avec le cancérologue en fonction du rapport bénéfices/risques. En effet, cibler l'IL1 β pourrait être une voie thérapeutique pertinente dans le myélome multiple (6).

Chaque événement fera l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances sur le rôle de l'IL1 dans la cancérogénèse

Le rôle de l'IL1 dans la cancérogénèse a été particulièrement étudié. L'inhibition de cette voie pourrait modifier l'angiogénèse et ainsi diminuer la diffusion métastatique des tumeurs malignes (7). Il a été démontré que l'IL1 augmentait *in vitro* l'adhérence des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. L'administration d'IL1 chez la souris cancéreuse augmente la croissance tumorale et les métastases. L'inhibition de l'IL1, particulièrement de l'IL1 β , prévient *in vivo* l'angiogénèse induite par les substances libérées par les macrophages en hypoxie ou par le facteur de croissance des cellules vasculaires endothéliales.

Le taux plus élevé de lymphomes observé dans l'étude de Fleischmann (5) ne semble pas être rattaché à la prise d'anakinra car la plupart des patients vivait en zone d'exposition solaire importante ou proche de l'Equateur. Ce sur-risque n'a pas été rapporté dans d'autres études. Le sur-risque de lymphomes est en concordance avec ce qui est connu dans la littérature au cours de la PR.

L'IL1 β et l'IL6 ont un rôle majeur dans la physiopathologie du myélome multiple (8). Comme les lymphocytes B matures, les cellules plasmocytaires myéloïdes produisent de l'IL1 β . Dans la moelle, les cellules stromales répondent à de faibles concentrations d'IL1 β et libèrent en conséquence de l'IL6 qui favorise la survie et l'expansion des cellules myélomateuses. L'utilisation d'anakinra sur des cultures de cellules myélomateuses réduit la production d'IL6 et induit la mort des cellules (6). Ainsi, bloquer l'IL1 β pourrait être pertinent et pourrait être considéré comme un traitement adjuvant du traitement des myélomes. Après un phénomène local ischémique qui se voit habituellement en cas de tumeurs à croissance rapide, les précurseurs de l'IL1 α sont libérés par les cellules en hypoxie favorisant une réponse inflammatoire par recrutement de cellules myéloïdes au sein du foyer hypoxique. L'inhibition de l'IL1 α pourrait donc être bénéfique pour réduire la néo-angiogénèse des métastases. Il y a eu un essai avec l'anakinra dans le mélanome. Dans un modèle de souris, la coadministration d'IL1 récepteur antagoniste et de cellules tumorales inhibe la croissance tumorale (9). L'utilisation d'anakinra chez plus de 200.000 patients atteints de PR sur des périodes de plus de 5 ans n'a montré aucun sur risque de survenue de cancer. L'avantage de l'anakinra est qu'il bloque aussi bien l'activité de

l'IL1 α que de l'IL1 β . Le canakinumab est un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'IL1 β . Le rilonacept est un récepteur soluble qui inhibe l'IL1 β , mais semble aussi pouvoir neutraliser l'IL1 α à la surface des cellules. Dans le cancer colorectal et dans le cancer pulmonaire, il y a des stratégies en cours visant à évaluer le bénéfice de la combinaison des anti-VEGF associés à des inhibiteurs de l'IL1 (10). L'utilisation de l'anakinra dans la maladie de Castleman (pathologie lymphoproliférative de physiopathologie complexe et incomplètement connue) a fait l'objet d'un cas clinique montrant un bénéfice dans une forme réfractaire (11).

Tableau 1 : Ratios standardisés d'incidence des cancers survenant chez les patients traités par anakinra (5)

Type de cancer ^a	Observé	Attendu*	Ratio standardisé d'incidence	IC95%
Tous cancers confondus	17	20,58	0,83	0,48 - 1,32
Pharynx et cavité buccal	1	0,44	2,26	0,06 - 13,00
Tube digestif	2	3,49	0,57	0,07 - 2,07
Arbre respiratoire	1	3,19	0,31	0,01 - 1,75
Mélanome	4	0,73	5,48	1,49 - 14,00
Sein	3	4,70	0,64	0,13 - 1,86
Génital chez la femme	1	1,85	0,54	0,01 - 3,02
Urinaire	2	1,23	1,63	0,20 - 5,89
Lymphome	3	0,81	3,71	0,77 - 11,00
Autres ^b	0	4,13	0,00	0,00 - 0,89

*Nombre de cancers attendus en se référant à la SEER Database de 1992-2000 (Surveillance Epidemiology and End Results) ajusté pour l'âge, le sexe, la race

^a A l'exclusion des cancers non inclus dans la SEER Database (baso et spinocellulaires de la peau et tous les cancers *in situ* autres que la vessie)

^b Rassemblent toutes les autres catégories d'organes rapportées dans la SEER Database

Leucopénies

Données de la littérature

Anakinra

Plusieurs essais contrôlés ont été publiés avec l'anakinra essentiellement dans la PR. La plupart des études ont utilisé une posologie de 100 mg/j mais dans l'étude princeps, des doses croissantes de 30 à 150 mg ont été utilisées (12). 3 patients sur 472 (0,63%) ont développé une neutropénie, 1 dans le groupe 30 mg et 2 dans le groupe 150 mg. Le traitement a été arrêté dans chaque cas et la neutropénie s'est corrigée. Aucun des patients n'était symptomatique sur le plan clinique.

Le 2^{ème} essai thérapeutique a évalué chez des patients recevant du methotrexate au long cours pour une PR, des doses croissantes d'anakinra contre placebo (0,04 à 2 mg/kg) (13). 5 patients ont dû arrêter le traitement du fait d'une leucopénie (1,2%). Cette leucopénie était modérée, inférieure à 3000/mm³. La leucopénie était réversible à l'arrêt du traitement. Il n'y avait pas de relation avec la posologie. Il n'y avait pas non plus d'infection ou de sepsis sévère associé.

Dans l'essai contrôlé suivant, 1116 patients ont été traités par anakinra à la posologie de 100 mg versus 283 patients dans un groupe placebo. Les patients ayant une leucopénie inférieure à 2000/mm³ ou une neutropénie inférieure à 1000/mm³ étaient exclus (14). Dans cette étude, les auteurs ne rapportent pas la survenue d'une leucopénie ou d'une neutropénie.

Dans une étude randomisée d'anakinra à 100 mg/j associé au methotrexate (250 patients) contre placebo, les auteurs rapportent des effets secondaires graves notamment infectieux. Ils ne rapportent en revanche pas de leucopénie ou de neutropénie (15). Genovese et al. ont étudié l'association anakinra-etanercept chez les patients atteints de PR. Les patients étaient tous sous methotrexate et étaient randomisés entre de l'etanercept seul, de l'etanercept 50 mg/semaine + anakinra à 100 mg/j ou de l'etanercept à mi dose (25 mg/semaine) + anakinra 100 mg/j (16). Deux patients dans le groupe etanercept à dose complète + anakinra ont eu une neutropénie inférieure à 1000/mm³ n'entraînant pas d'arrêt du traitement et sans symptôme associé. Il n'y avait pas non plus de relation entre le chiffre de neutrophiles et la survenue d'événement secondaire infectieux grave.

Dans une étude prospective de suivi de l'efficacité et de la tolérance de l'anakinra au cours de la PR, Den Broeder et al. ont étudié 156 patients ayant une PR pour un suivi de 103 patients-année (17). Parmi ces patients, 7 ont eu une neutropénie de grade III ou plus et 2 parmi ces 7 patients ont eu un épisode infectieux sévère. Dans un cas la neutropénie n'était pas associée à l'épisode infectieux, dans l'autre, il était difficile de déterminer la relation temporelle entre l'infection et la neutropénie. Dans les données disponibles sur le site de la FDA (www.fda.gov/), une leucopénie était observée chez 12% des patients traités par anakinra (85/696) versus 4% des patients sous placebo (10/195) dans les études 560 et 960180. 8 des 696 patients (1%) devaient arrêter l'anakinra pour une leucopénie inférieure à 3500/mm³. Un tiers des leucopénies survenait dans les 100 premiers jours et un tiers après 200 jours. Ces leucopénies étaient plus souvent modérées de grade I.

L'anakinra est parfois utilisé dans d'autres pathologies que la PR. Dans le syndrome de Sjögren, Norheim et al. ont étudié l'efficacité de l'anakinra à la posologie de 100 mg/jour contre placebo chez les patients ayant un syndrome de Sjögren (18). 3 patients (2 sous anakinra et 1 sous placebo) ont eu un épisode de neutropénie de gravité non décrite. L'anakinra n'a pas été arrêté et la leucopénie s'est corrigée spontanément. L'anakinra a également été utilisé dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique (19). Dans l'étude de Nigrovic et al., incluant 46 patients, une enfant de 9 mois a développé une neutropénie asymptomatique avec un chiffre de neutrophiles à 500/mm³. Cette neutropénie s'est amendée lorsque le traitement par anakinra est passé d'un traitement quotidien à un traitement 1 jour sur 2.

L'interrogatoire de la base nationale de pharmacovigilance rapporte 9 cas de leuconeutropénie déclarés après utilisation d'anakinra. Parmi ces 9 cas, trois concernaient des patients traités pour une PR, un survenait dans le cadre d'une polyarthralgie, un autre dans le cadre d'un rhumatisme inflammatoire et 4 dans le cadre de maladie de Still, maladie de Schnitzler ou d'une fièvre méditerranéenne familiale. Les délais d'apparition de cette leuco-neutropénie étaient variables selon les cas et on pouvait distinguer deux situations, soit une leuco-neutropénie apparaissant brutalement dans des délais compris entre 2 jours et 6 mois après le début de l'anakinra avec une remontée rapide à l'arrêt du traitement ; soit une leuconeutropénie d'apparition plus progressive avec une diminution au long cours des leucocytes et des neutrophiles et un arrêt nécessaire lorsque le chiffre de neutrophiles était à 1000/mm³. A chaque fois, l'arrêt de l'anakinra a entraîné une augmentation rapide des polynucléaires neutrophiles. Dans 6 des 9 observations, l'anakinra a été réintroduit avec une diminution de la posologie à 50 mg/j. Dans un cas sur deux cette réintroduction a été responsable d'une nouvelle neutropénie imposant l'arrêt définitif du traitement. En revanche pour les autres cas, la réintroduction s'est révélée négative à demi dose permettant de continuer le traitement.

En synthèse, il apparaît que l'anakinra peut être responsable de leucopénie, le plus souvent liée à une neutropénie, de sévérité variable. La plupart des neutropénies sont des neutropénies modérées, le plus souvent de grade I de la classification WHO. Cette leuco-neutropénie de grade I peut concerner jusqu'à 8% des patients traités suivant les études. On note parallèlement, mais de manière beaucoup plus rare, des neutropénies plus graves avec un compte de neutrophiles inférieur à 1000/mm³ (0,3% des patients traités). Ce risque de neutropénie sévère est augmenté lors de l'association entre l'anakinra et une autre biothérapie notamment les anti-TNF. Il n'y a pas cependant de lien clair entre d'un côté la survenue et la sévérité de la neutropénie et de l'autre la survenue d'événements infectieux notamment sévères. Ainsi, la neutropénie est le plus souvent cliniquement asymptomatique et des événements infectieux graves surviennent le plus souvent chez des patients ayant un chiffre normal de neutrophiles. Enfin, cette neutropénie est réversible à l'arrêt de l'anakinra, et, même si le caractère dose-dépendant n'est pas clairement établi, une diminution de 50% de la dose permet de reprendre le traitement sans récurrence de la neutropénie chez 1 patient sur 2.

Canakinumab

Lors de l'utilisation du canakinumab par voie SC chez des patients atteints de PR dans le cadre d'essais cliniques, des neutropénies ont été fréquemment observées (RCP).

Que faire avant la prescription d'anti-IL1 ?

Un hémogramme doit être pratiqué chez tout patient avant l'initiation d'un traitement par anakinra. Suivant les recommandations de l'EMA, l'anakinra et le canakinumab ne doivent pas être instaurés chez les patients ayant un chiffre de neutrophiles $<1500/\text{mm}^3$.

Que faire durant le traitement par anti-IL1 ?

Il convient de surveiller la numération formule sanguine tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois.

En cas de signes évoquant une infection ou une fièvre, une neutropénie devra être recherchée systématiquement par une NFS.

En cas de survenue d'une neutropénie $<1500/\text{mm}^3$, l'anakinra et le canakinumab doivent être arrêtés et la NFS surveillée. Une alternative thérapeutique doit être envisagée. Si la prescription d'anakinra apparaît indispensable, une tentative de réintroduction de l'anakinra avec une diminution de dose quotidienne de 50% apparaît envisageable lorsque les neutrophiles sont remontés au dessus de $1500/\text{mm}^3$ avec une surveillance hebdomadaire de la NFS pendant 1 mois puis tous les 15 jours pendant 1 mois puis tous les mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois.

Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM)

Le groupe des hémophagocytoses lymphohistiocytaires (HLH) dont fait partie le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité clinique et biologique caractérisée sur le plan cytologique, par une prolifération d'histiocytes bénins ayant une activité de phagocytose vis à vis des cellules hématologiques.

Parmi les HLH, on distingue :

- des formes primaires ou familiales, (F-HLH) touchant principalement des enfants de moins de 3 ans dues à des déficits constitutionnels de la cytotoxicité TCD8 et NK en particulier les déficits en perforine ou en molécules contrôlant sa sécrétion
- des formes secondaires ou réactionnelles (R-HLH) survenant plutôt chez l'adulte, compliquant des maladies infectieuses, hémopathies malignes, maladies auto-immunes / systémiques ou encore des cancers solides (20). Le SAM est le terme en général réservé aux HLH secondaires aux maladies auto-immunes et systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, l'arthrite idiopathique juvénile

systémique (AIJS) ou la maladie de Still de l'adulte (MSA) (21-29).

Des critères diagnostiques internationaux de HLH ont été établis par la Société des Histiocytes à partir de cohortes pédiatriques constituées majoritairement de formes primaires (30).

Des critères diagnostiques calqués sur ceux des F-HLH ont été aussi proposés pour les R-HLH (Tableau 2) (31).

Tableau 2 : Critères diagnostiques internationaux

Diagnostic de F-HLH (5 critères/8)	Diagnostic de R-HLH
Fièvre > 38,5°C depuis 72 heures	Fièvre > 38,5°C depuis 72 heures
Splénomégalie	Splénomégalie
Bicytopénie - Neutropénie < 1 Giga/L - Anémie < 90 g/l - Thrombopénie < 100 Giga/L	Bicytopénie - Neutropénie < 1 Giga/L - Anémie < 90 g/l - Thrombopénie < 100 Giga/L
Ferritinémie > 1000 ng/ml	Ferritinémie > 1000 ng/ml ou LDH > 3DS
Triglycéridémie > 3 mmol/l ou fibrinogène < 1,5 g/l	Hémophagocytose sur un prélèvement de moelle osseuse ou autre organe
Hémophagocytose sur un prélèvement de moelle osseuse ou autre organe	
Concentration de sCD25 > 2500 UI/ml	
Diminution ou abolition de la cytotoxicité NK <i>in vitro</i>	

Il est à noter que ces critères sont mal adaptés au diagnostic de SAM dans un contexte d'AIJS ou de MSA (32). En effet, fièvre, splénomégalie, hyper-ferritinémie sont des critères peu discriminants puisque présents en cas de poussée de la maladie en dehors de tout SAM. Quant aux seuils de cytopénie ou d'hypo-fibrinogénémie requis pour un diagnostic de SAM, ils sont atteints beaucoup trop tardivement dans ces pathologies très inflammatoires marquées par une neutrophilie et une hyperplaquettose importantes.

Données de la littérature

Dans le cadre de l'AMM française, les thérapeutiques anti-IL1 sont actuellement autorisées dans la polyarthrite rhumatoïde pour ce qui concerne l'anakinra, et au cours des cryopyrinopathies pour le canakinumab ou le rilonacept (3, 13, 33). A ce jour, aucun cas de SAM n'a été rapporté dans ces indications.

Il existe également assez d'arguments scientifiques pour utiliser les thérapeutiques anti-IL1 au cours des AIJS/MSA ainsi que dans d'autres maladies auto-inflammatoires comme la fièvre méditerranéenne familiale (34).

Les cas de SAM survenant sous traitements par anti-IL1 n'ont été rapportés que chez des patients atteints d'AIJS ou de MSA, maladies systémiques et inflammatoires connues pour se compliquer de SAM, soit spontanément au cours de poussées de la maladie, soit lors d'un épisode infectieux surajouté. On estime en effet que 10% des AIJS développeront au moins un épisode de SAM au cours de l'évolution de leur maladie (35). Sur plus de 150 patients atteints d'AIJS ou MSA traités par anakinra (19, 36-40), un total de 9 épisodes de SAM chez 8 patients, a été rapporté (19, 37, 39, 40). Si une infection à EBV a été reconnue responsable du SAM dans un cas (19), chez tous les autres patients, aucune infection n'a été documentée laissant penser que le SAM compliquait une poussée de la maladie survenant malgré l'anakinra. L'anakinra a été poursuivi dans 4 cas, arrêté dans 3, et les SAM ont été traités par une association ciclosporine et corticoïdes dans 6 cas, toujours avec une évolution

Référence	Patient Sexe/âge (ans)	Pathologie	Dose anakinra	Autres traitements	EPISODE SAM				Reprise Anakinra
					Arrêt anakinra	Traitement	Cause	Evolution	
Fitzgerald (37)	F/41	MSA	100 mg/j	CT	non	CsA, DXM	ND	favorable	-
Gattorno (39)	M/17	AIJS	1 mg/kg/j	AINS, CT	oui	CsA,CT	ND	favorable	oui à 6 mois
Gattorno (39)	F/13	AIJS	1 mg/kg/j	AINS, CT, etan	oui	CsA,CT	ND	favorable	non refus patient
Zeft (40)	F/ND	AIJS	1,1 mg/kg/j	ND	non	ND	ND	ND	-
Nigrovic (19)	ND/ND	AIJS	1,2 mg/kg/j	CT arrêt brutal	ND		ND		oui
Nigrovic (19)	ND/ND	AIJS	1,3 mg/kg/j	ND	ND		EBV		oui
Nigrovic (19)	ND/ND*	AIJS	1,6 mg/kg/j	non	non	CsA, CT	ND	favorable	-
Nigrovic (19)					Oui 2 jours	CsA, CT	ND		oui
Nigrovic (19)	ND/ND	AIJS Antécédent SAM	1,6 mg/kg/j	ND	non	Anakinra 2,2 mg/kg/j, CsA	ND	favorable	-

Abréviations : AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens ; CT= corticoïdes ; CsA = ciclosporine ; DXM = dexaméthasone ; EBV = Epstein Barr Virus ; etan = etanercept ; ND non déterminé.

*Patient ayant présenté 2 épisodes de SAM

Dans une étude de phase III, où 177 patients atteints d'AIJS ont été traités par canakinumab 4 mg/kg toutes les 4 semaines, 1 décès par SAM est survenu dans le

groupe canakinumab, mais également dans le groupe placebo soulignant l'incidence élevée de cette complication chez ce type de patients (41). Dans une autre étude, randomisée en double aveugle, 1 patient a développé un SAM sur les 43 patients traités par canakinumab (1 dose 4 mg/kg) mais aussi 1 patient sur les 41 du groupe placebo (NTC00886769, www.clinicaltrials.gov). Enfin, 2 cas de SAM ont été rapportés chez des patients atteints de AIJS traités par rilonacept (42).

Au total, l'apparition d'un SAM au cours d'un traitement anti-IL1 ne semble pas être une situation très fréquente en dehors de l'évolution naturelle d'une AIJS/MSA sous-jacente. Il est impossible de savoir aujourd'hui si cela est dû à un plus faible pouvoir immunosuppresseur des thérapeutiques anti-IL1 et donc à une plus faible incidence d'infections par rapport aux immunosuppresseurs classiques ou aux autres biothérapies (43, 44), à l'utilisation statistiquement moins répandue des anti-IL1 par rapport aux autres thérapeutiques, ou encore à l'utilisation presque exclusive de l'anakinra qui a la plus courte durée d'action parmi les thérapeutiques anti-IL1 et dont les effets disparaissent en 24h après l'arrêt des injections.

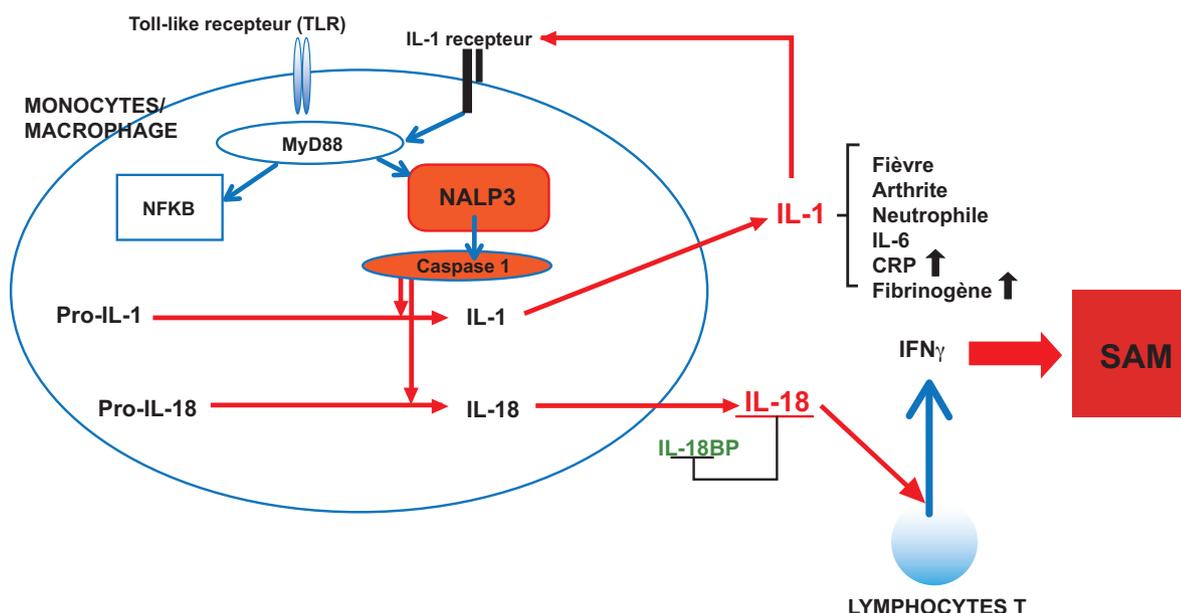
Il convient de signaler aussi quelques cas où l'utilisation de l'anakinra s'est au contraire révélée très efficace pour traiter un SAM compliquant une AIJS/MSA, que ce soit en première intention associée aux corticoïdes et/ou la ciclosporine (19, 45, 46) ou bien de façon plus intéressante, après échec des corticoïdes et de la ciclosporine (47, 48).

**Le SAM au cours des AIJS/MSA :
un lien physiopathologique lié à l'activation de NALP-3 ?**

Les travaux récents ont montré que l'AIJS et la MSA sont des maladies liées à l'IL1 β sans qu'il soit pour l'instant établi ce qui revient à une origine génétique ou à une origine acquise (35, 36). Une « signature IL1 β » signifie l'existence en amont d'une activation exagérée de l'inflammasome NALP-3 et de la caspase 1, l'enzyme intracellulaire qui est capable de cliver la pro-IL1 β inactive en IL1 β active, mais aussi la pro-IL18 en IL18 active (49). D'ailleurs quelques publications ont montré l'élévation importante des concentrations d'IL18 chez les patients atteints de AIJS/MSA (50). La « signature IL1 β » se traduit cliniquement par une fièvre, arthrites, éruption cutanée et biologiquement par une neutrophilie et une élévation de la CRP et du fibrinogène (34), signes observés au cours des AIJS/MSA. L'IL18 quant à elle, est un puissant inducteur de l'interferon-gamma (IFN γ) in vivo (49). Or les différents modèles animaux de HLH ou de SAM rapportés à ce jour sont unanimes à montrer le rôle physiopathologique central de l'IFN γ et soulignent que seule l'inhibition de cette cytokine permet la régression du syndrome d'hémophagocytose (51-53). Un déséquilibre entre les concentrations élevées d'IL18 et celles de son inhibiteur naturel l'IL18BP a été rapporté au cours des HLH secondaires de l'adulte et un déficit de production de l'IL18BP a été rapporté chez un enfant atteint d'HLH primaire (54, 55) pouvant ainsi favoriser l'hyperproduction d'IFN γ chez ces patients. Récemment, dans un modèle animal d'HLH primaire, l'injection d'IL18BP recombinante a permis de réduire massivement la production d'IFN γ endogène et de faire complètement régresser les lésions hépatiques et spléniques (56). Il est donc possible que l'apparition d'un déséquilibre entre les concentrations endogènes élevées d'IL18,

reflet de l'activation de NALP-3, et celles d'IL18BP au cours de l'évolution d'une SJIA/MSA, puisse favoriser l'émergence d'un SAM chez ces patients, ceci pourrait expliquer les liens existant entre AIJS/MSA et SAM (Figure 1). Ces intrications sont encore renforcées par le rapport récent et troublant de certains patients atteints de SJIA également porteurs de mutations hétérozygotes des gènes impliqués dans les HLH primaires (57-59).

Il a également récemment été montré que de fortes concentrations d'IL6, telles qu'observées chez les patients atteints de AIJS/MSA sensibilisent les macrophages à



l'action d'agents activateurs des TLR, ce qui entraîne un excès de production d'IL1 β et d'IL18 et favorise l'induction d'un SAM chez la souris (61).

Figure 1. Schéma hypothétique d'activation de NALP-3 au cours des AIJS/MSA et du SAM

Que faire en cas de HLH/SAM sous traitement par anti-IL1

Il n'existe pas de recommandation officielle en cas de survenue de SAM sous traitement par anti-IL1 et nous ne pouvons donc donner ici que notre avis d'expert. Après avoir fait une déclaration à la pharmacovigilance, il conviendra de distinguer plusieurs situations cliniques ainsi que le type de traitement anti-IL1 utilisé (Figure 2).

- Soit le SAM complique une polyarthrite rhumatoïde chez un patient adulte traité par anakinra et ayant déjà reçu plusieurs lignes thérapeutiques

immunosuppressives (situation non rapportée à ce jour). Il nous semble alors légitime d'arrêter la biothérapie et de rechercher en priorité une infection sous-jacente (60) (Tableau 4), voire une hémopathie lymphoïde. Il n'est pas rare que la sévérité du SAM exige la mise en place d'un traitement anti-infectieux à large spectre sans attendre les résultats de l'enquête microbiologique.

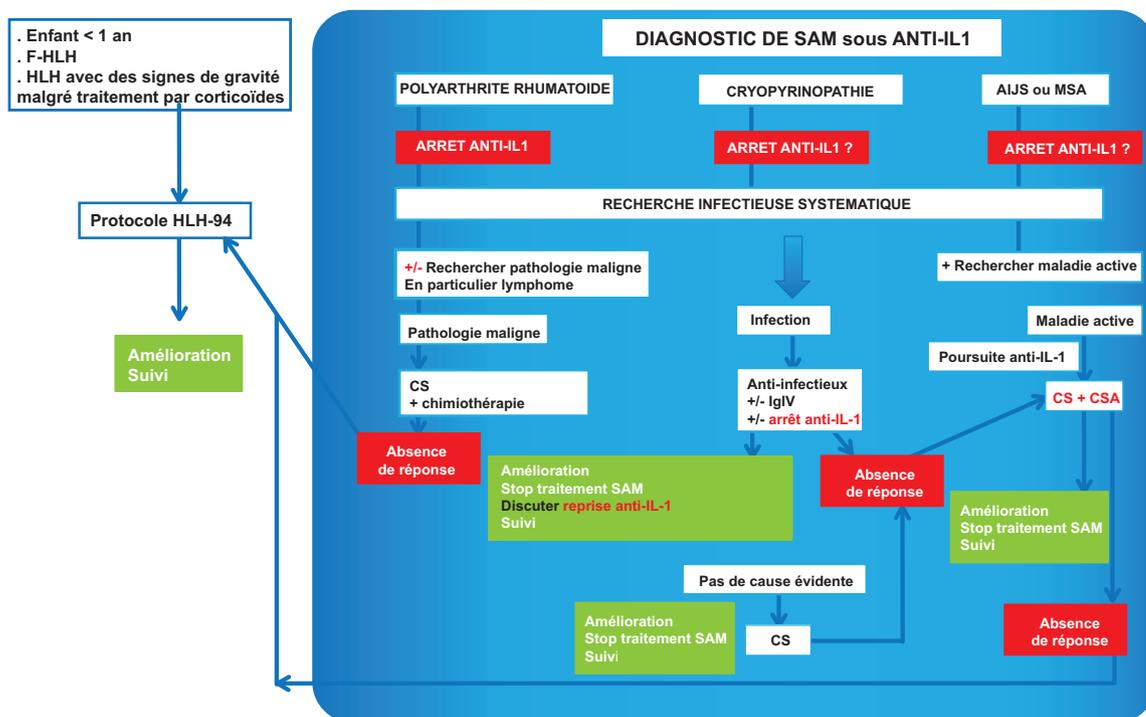
- Soit le SAM survient chez un enfant atteint de cryopyrinopathie. L'enquête infectieuse devra être menée de façon très active, mais la décision d'interrompre le traitement anti-IL1 sera laissée à l'appréciation du clinicien en fonction du type de cryopyrinopathie et de la sévérité du SAM. On peut sans doute recommander si le patient est sous canakinumab, d'interrompre ce traitement dont la durée d'action est prolongée et d'utiliser plutôt l'anakinra du fait de sa brève durée d'action.
- Soit le SAM complique une AIJS/MSA, situation la plus fréquente et sans doute la plus complexe. Il faudra toujours mener une enquête clinico-biologique pour rechercher une infection sous-jacente et ne pas hésiter à mettre en place un traitement anti-infectieux à large spectre, en attendant les résultats de l'enquête microbiologique. Dans ce cas, le traitement par anakinra sera le plus souvent poursuivi mais pourra être interrompu si la AIJS/MSA est depuis longtemps contrôlée et l'infection menaçante. Si l'enquête microbiologique est négative et/ou les traitements anti-infectieux sans effet favorable, il faudra considérer qu'il s'agit d'une poussée de la maladie se manifestant par un SAM et accentuer le traitement en associant la ciclosporine et les corticoïdes aux mêmes doses d'anakinra, voire en augmentant la posologie de ce médicament (19, 35-40).

Ces modifications thérapeutiques suffisent en général à contrôler un SAM chez les patients atteints de maladies rhumatologiques qu'ils reçoivent ou pas de traitement anti-IL1. Cela n'est pas le cas au cours des HLH primaires ou de certains HLH compliquant des hémopathies. Si trouver l'origine du SAM et en traiter la cause déclenchante est de toute façon la première recommandation, certaines formes de cette maladie sont si sévères que des traitements lourds et non spécifiques, mais visant à contrôler la prolifération lymphocytaire et l'hyperactivation macrophagique doivent être mis en place sans tarder. Ces traitements utilisent de façon combinée la ciclosporine et l'étoposide selon les protocoles utilisés dans les F-HLH (protocole HLH-94 et HLH-2004) (62, 63).

Tableau 4. Infections et R-HLH

Virus		Parasite	Champignon	Bactérie	
Famille herpès	Autres	<i>Leishmania</i>	Candida	Intracellulaire	Extracellulaire
EBV	VIH	<i>Plasmodium</i>	Aspergillus	Mycobactéries	Bacilles gram -
CMV	Virus para-influenzae	Toxoplasmose	Histoplasmosse	<i>Campylobacter</i>	Staphylocoque
VZV	Virus influenza	Babesiose	Cryptocoque	Mycoplasmes	Pneumocoque
HSV	Parvovirus B19	Strongyloidiase	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Legionellose	
HHV-8	Virus des hépatites (VHA/VHC)			Brucellose	
HHV-6	Oreillons			salmonelles	
	Rougeole			Rickettsioses	
	Rubéole			<i>Coxiella burnetii</i>	
	Adénovirus			Syphilis	
	Entérovirus			Borreliose	
	VRS			Ehrlichiose	
	Dengue				

Figure 2. Que faire en cas de SAM sous anti-IL1



Abréviations : CS = corticostéroïdes; CSA = cyclosporine

Références

1. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
2. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
3. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
4. So A, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064-76.
5. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1006-12.
6. Lust JA, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1{beta}-induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009;84:114-22.
7. Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:317-29.
8. Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1117-25.
9. Triozzi PL, Aldrich W. Effects of interleukin-1 receptor antagonist and chemotherapy on host-tumor interactions in established melanoma. *Anticancer Res* 2010;30:345-54.
10. Wu HC, Huang CT, Chang DK. Anti-Angiogenic Therapeutic Drugs for Treatment of Human Cancer. *J Cancer Molecules* 2008;4:37-45.
11. El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman's disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther* 2010;9:1485-8.
12. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-2204.
13. Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614-24.
14. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: A large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:927-34.
15. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062-68.
16. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412-19.
17. den Broeder AA, de Jong E, Franssen MJ, et al. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006;65:760-62.
18. Norheim KB, Harboe E, Goransson LG, et al. Interleukin-1 inhibition and fatigue in primary Sjogren's syndrome—a double blind, randomised clinical trial. *PLoS one* 2012;7:e30123.
19. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* 2011;63:545-55.
20. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 2012;63:233-46.
21. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1285-92.
22. Papo T, Andre MH, Amoura Z, et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999;26:927-30.
23. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:169-82.

24. Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2009;60:3388-99.
25. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633-9.
26. Kounami S, Yoshiyama M, Nakayama K, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Acta Haematol* 2005;113:124-9.
27. Arlet JB, Le TH, Marinho A, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596-601.
28. Zeng HS, Xiong XY, Wei YD, et al. Macrophage activation syndrome in 13 children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *World J Pediatr* 2008;4:97-101.
29. Hot A, Toh ML, Coppéré B, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:37-46.
30. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124-31.
31. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-51.
32. Davi S, Consolaro A, Guseinova D, et al. An international consensus survey of diagnostic criteria for macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:764-8.
33. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008;58:2443-52.
34. Dinarello CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:633-52.
35. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, et al. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012;13:289-98.
36. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1(IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201:1479-86.
37. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, et al. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1794-803.
38. Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, 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* 2008;67:302-8.
39. Gattorno M, Piccini A, Lasigliè D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1505-15.
40. Zeff A, Hollister R, LaFleur B, et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. *J Clin Rheumatol* 2009;15:161-4.
41. Ruperto N, Brunner H, Quartier P, et al. Efficacy and safety of canakinumab, fully human anti-Interleukin-1beta antibody, in systemic idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(suppl3):705.
42. Lovell DJ, Giannini EH, Yukiko Kimura Y, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Riloncept in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA). *Arthritis Rheum* 2009;Suppl10:2053.
43. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-12.
44. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:25-32.
45. Durand M, Troyanov Y, Laflamme P, Gregoire G. Macrophage activation syndrome treated with anakinra. *J Rheumatol* 2010;37:879-80.
46. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, et al. Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids. *J Clin Rheumatol* 2011;17:23-7.
47. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:615-20.

48. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, et al. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology* 2011;50:417-9.
49. Dinarello CA, Kaplanski G. Interleukin-18 treatment options for inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2005;1:619-32.
50. Shimizu M, Yokoyama T, Yamada K et al. Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis. *Rheumatology* 2010;49:1645-53.
51. 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;104:735-43.
52. Crozat K, Hoebe K, Ugolini S, et al. Jinx, an MCMV susceptibility phenotype caused by disruption of Unc13d: a mouse model of type 3 familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Exp Med* 2007;204:853-63. Erratum in: *J Exp Med* 2008;205:737.
53. Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 2011;121:2264-77.
54. Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood* 2005;106:3483-9.
55. Nold-Petry CA, Lehrnbecher T, Jarisch A, et al. Failure of interferon gamma to induce the anti-inflammatory interleukin 18 binding protein in familial hemophagocytosis. *PLoS One* 2010 13;5:e8663.
56. Chiossone L, Audonnet S, Chetaille B, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein. *Front Immunol* 2012;3:239.
67. Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:441-449.
58. Hazen MM, Woodward AL, Hofmann I, et al. Mutations of the hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated gene UNC13D in a patient with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:567-70.
59. Yanagimachi M, Naruto T, Miyamae T, et al. Association of IRF5 polymorphisms with susceptibility to macrophage activation syndrome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:769-774.
60. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, et al. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-22.
61. Strippoli R, Carvello F, Scianaro R, et al. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum* 2012;64:1680-8.
62. Henter JI, Aricò M, Egeler RM, et al. HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:342-7.
63. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041-52.