

Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Guedri. R ⁽¹⁾, Fitouri. Z ^(1,2), Ben Becher. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, urgences et consultations-Hôpital d'enfants Béchir Hamza de Tunis

⁽²⁾ Faculté de Médecine de Tunis-Université Tunis El Manar

"Benefit of Anakinra in Treating Pediatric Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis", est un article écrit par Esraa M Elozeily et ses collaborateurs. Il a été publié en Février 2020 dans Arthritis and Rheumatology.

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) est une maladie potentiellement mortelle. La forme familiale, débute à un âge précoce et résulte d'une mutation homozygote ou double hétérozygote des gènes de la voie cytolitique des lymphocytes. La HLH secondaire appelée également syndrome d'activation macrophagique (SAM), est souvent associée aux pathologies entraînant un dérèglement chronique de l'immunité, telles que les pathologies rhumatismales et certaines hémopathies malignes. Les signes cliniques du SAM ne sont pas spécifiques. Ils résultent d'un « orage » de cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine-1 (IL-1), IL-6, IL-12, IL-18, de l'interféron gamma et du TNF. Les auteurs de cet article se sont fixés comme objectifs d'évaluer l'efficacité de l'Anakinra, un antagoniste recombinant des récepteurs de l'IL-1, dans le traitement du SAM secondaire à des pathologies aussi bien rhumatismales que non Rhumatismales. Il s'agit d'une étude rétrospective colligeant 44 enfants âgés de plus de 1 an avec un SAM secondaire, diagnostiqué en Alabama entre janvier 2008 et décembre 2016, traités par anakinra. Le diagnostic de SAM a été retenu en se basant sur au moins l'un des six critères suivants : critères HLH de 2004, critères HLH 2009, critères du SAM associé au LES, Critères du SAM associé à l'Arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique (AJIs) de 2016, Hscore pour le diagnostic du SAM, ou le score SAM/HLH primaire. Les paramètres suivants ont été étudiés : les caractéristiques épidémiologiques, les données cliniques, biologiques, génétiques, thérapeutiques et évolutives. L'âge moyen des enfants colligés dans cette étude était de 10 ans (1-19 ans). Ils se répartissaient en 25 filles et 19 garçons. Les signes cliniques retrouvés étaient : La fièvre dans 98% des cas, une hépatomégalie dans 30% des cas et une splénomégalie dans 34% des cas. Les anomalies biologiques étaient à type de : une cytopénie (dans 55% des cas c'était une leucopénie <1000/mm³), une anémie dans 68% des cas (Hb<9g/dl), une thrombopénie dans 71% des cas (< 30000/mm³), une hypertriglycéridémie chez 73% des enfants, une hypofibrinogénémié dans 44% des cas, une cytolysé hépatique dans 98% des cas, une diminution de fonction des cellules NK dans 54% des cas et un taux élevé de cellules CD25 dans 89% des cas. Dans seulement 40% des cas, une hémophagocytose a été retrouvée sur la ponction de moelle réalisée uniquement chez 34 patients.

Cinq gènes impliqués dans les lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires ont été testés chez 38 de ces 44 patients. Une mutation hétérozygote a été mise en évidence chez 34 % d'eux: UNCL3D (MUNC13-4) pour 6 patients, STXBP2 (MUNC18-2) chez 5 patients, une mutation du gène de la perforine (PRF1) et une mutation de RAB27A. Parmi les enfants colligés dans cette étude, 64% présentaient une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire dont 13 cas d'arthrites juvéniles idiopathiques systémiques (AJIs), 5 cas de lupus systémique, 3 cas de connectivites mixtes, 2 cas de spondylarthropathies compliquées d'une uvéite et 5 cas de maladies auto-immunes d'autres types. Les autres étiologies étaient 3 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), 2 cas de gastroparésie, une maladie mitochondriale. Dix enfants n'avaient pas de maladie sous-jacente identifiée. Une infection avait été identifiée chez 6 patients parmi eux. Alors que parmi les 34 patients avec une maladie sous-jacente identifiée, 13 (38%) avaient une infection. Ces infections étaient dues à la famille du groupe herpès dans 47 % des cas. Les traitements reçus autre que l'anakinra avant ou pendant la survenue du SAM ont été des glucocorticoïdes (73%), cyclosporine (25%), immunoglobulines IV (9%), etoposide (9%), tocilizumab (5%), abatacept (1 patient), rituximab (1 patient), cyclophosphamide (1 patient) et plasmaphérese (1 patient). Le taux de mortalité global était de 27% (12 patients). Les causes du décès étaient soit un choc septique et/ou une défaillance multi-viscérale. Le taux de survie chez les patients avec une AJIs était de 100% et 70% chez les patients avec un lupus ou une autre maladie auto-immune.

Alors que, le taux de décès était de 100% chez les patients avec une LAL. Les résultats de cette étude suggèrent que la thrombopénie <100000/mm³ ainsi qu'un H Score élevé de cytopénie étaient associés à une mortalité accrue (p=0,025 et p=0,033 respectivement). Il a été également retrouvé un taux de mortalité plus élevé en cas de mutation hétérozygote de STXBP2 (p=0.012). Une diminution de plus de 50% de la ferritinémie dans les 15 jours d'hospitalisation était significativement corrélée à la survie (p=0,0202). Un traitement précoce par anakinra (≤5 jours d'hospitalisation) était associé à une réduction de 90% de la ferritinémie versus 54% si l'anakinra était

donné plus tardivement ($p=0,001$) ainsi qu'une défer-
vescence thermique plus rapide ($p=0,004$).

En Conclusion, Cette étude a des biais du fait de son
caractère rétrospectif, d'une approche thérapeutique
non uniforme, de l'absence d'un bras de traitement
contrôle et d'un délai variable de suivi mais elle montre
que l'Anakinra semble être efficace dans le traitement
des HLH/SAM secondaire à des pathologies non ma-
lignes, surtout chez les patients avec une AJIs d'autant
plus qu'il est donné précocement.

Une étude randomisée en double aveugle sur l'effica-
cité et la tolérance de l'Anakinra comme traitement des
HLH/SAM secondaire est en cours chez les adultes et
les enfants.