



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD –LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2016 / N°

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE
ET
REANIMATION**

UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 71 PATIENTS

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **3 Mars 2016**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Thomas BARBA
né le **19 Décembre 1986** à Villeurbanne

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

| | |
|---|------------------------------------|
| Président | François-Noël GILLY |
| Président du Comité de | François-Noël GILLY |
| Coordination des Etudes Médicales | |
| Directeur Général des Services | Alain HELLEU |
| <u>Secteur Santé</u> | |
| UFR de Médecine Lyon Est | Doyen : Jérôme ETIENNE |
| UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux | Doyen : Carole BURILLON |
| Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB) | Directrice : Christine VINCIGUERRA |
| UFR d'Odontologie | Directeur : Denis BOURGEOIS |
| Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR) | Directeur : Yves MATILLON |
| Département de Biologie Humaine | Directrice : Anne-Marie SCHOTT |
| <u>Secteur Sciences et Technologie</u> | |
| UFR de Sciences et Technologies | Directeur : Fabien de MARCHI |
| UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : Yannick VANPOULLE |
| Polytech Lyon | Directeur : Emmanuel PERRIN |
| I.U.T. | Directeur : Christophe VITON |
| Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA) | Directeur : Nicolas LEBOISNE |
| Observatoire de Lyon | Directrice : Isabelle DANIEL |
| Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE) | Directeur : Alain MOUGNIOTTE |

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2014/2015

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

| | | |
|-----------|---------------|---|
| Cochat | Pierre | Pédiatrie |
| Cordier | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| Etienne | Jérôme | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Gouillat | Christian | Chirurgie digestive |
| Guérin | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Mauguière | François | Neurologie |
| Ninet | Jacques | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Peyramond | Dominique | Maladie infectieuses ; maladies tropicales |
| Philip | Thierry | Cancérologie ; radiothérapie |
| Raudrant | Daniel | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Rudigoz | René-Charles | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

| | | |
|----------------|---------------|---|
| Baverel | Gabriel | Physiologie |
| Blay | Jean-Yves | Cancérologie ; radiothérapie |
| Borson-Chazot | Françoise | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Denis | Philippe | Ophtalmologie |
| Finet | Gérard | Cardiologie |
| Guérin | Claude | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Lehot | Jean-Jacques | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Lermusiaux | Patrick | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Martin | Xavier | Urologie |
| Mellier | Georges | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Michallet | Mauricette | Hématologie ; transfusion |
| Miossec | Pierre | Immunologie |
| Morel | Yves | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mornex | Jean-François | Pneumologie ; addictologie |
| Neyret | Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Ninet | Jean | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Ovize | Michel | Physiologie |
| Ponchon | Thierry | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Pugeat | Michel | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Revel | Didier | Radiologie et imagerie médicale |
| Rivoire | Michel | Cancérologie ; radiothérapie |
| Thivolet-Bejui | Françoise | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Vandenesch | François | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Zoulim | Fabien | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

| | | |
|---------------|-----------------|---|
| André-Fouet | Xavier | Cardiologie |
| Barth | Xavier | Chirurgie générale |
| Berthezene | Yves | Radiologie et imagerie médicale |
| Bertrand | Yves | Pédiatrie |
| Beziat | Jean-Luc | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Boillot | Olivier | Chirurgie digestive |
| Braye | Fabienne | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie |
| Breton | Pierre | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Chassard | Dominique | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Chevalier | Philippe | Cardiologie |
| Claris | Olivier | Pédiatrie |
| Colin | Cyrille | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Colombel | Marc | Urologie |
| Cottin | Vincent | Pneumologie ; addictologie |
| D'Amato | Thierry | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| Delahaye | François | Cardiologie |
| Di Filippo | Sylvie | Cardiologie |
| Disant | François | Oto-rhino-laryngologie |
| Douek | Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| Ducerf | Christian | Chirurgie digestive |
| Dumontet | Charles | Hématologie ; transfusion |
| Durieu | Isabelle | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Ederly | Charles Patrick | Génétique |
| Fauvel | Jean-Pierre | Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie |
| Gaucherand | Pascal | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Guenot | Marc | Neurochirurgie |
| Gueyffier | François | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Guibaud | Laurent | Radiologie et imagerie médicale |
| Herzberg | Guillaume | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Honorat | Jérôme | Neurologie |
| Lachaux | Alain | Pédiatrie |
| Lina | Bruno | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Lina | Gérard | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Mabrut | Jean-Yves | Chirurgie générale |
| Mertens | Patrick | Anatomie |
| Mion | François | Physiologie |
| Morelon | Emmanuel | Néphrologie |
| Moulin | Philippe | Nutrition |
| Négrier | Claude | Hématologie ; transfusion |
| Négrier | Marie-Sylvie | Cancérologie ; radiothérapie |
| Nicolino | Marc | Pédiatrie |
| Nighoghossian | Norbert | Neurologie |
| Obadia | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Picot | Stéphane | Parasitologie et mycologie |
| Rode | Gilles | Médecine physique et de réadaptation |
| Rousson | Robert-Marc | Biochimie et biologie moléculaire |
| Roy | Pascal | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ruffion | Alain | Urologie |
| Rymlin | Philippe | Neurologie |
| Scheiber | Christian | Biophysique et médecine nucléaire |

| | | |
|-----------------|------------|---|
| Schott-Pethelaz | Anne-Marie | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Terra | Jean-Louis | Psychiatrie d'adultes ; addictologie |
| Tilikete | Caroline | Physiologie |
| Touraine | Jean-Louis | Néphrologie |
| Truy | Eric | Oto-rhino-laryngologie |
| Turjman | Francis | Radiologie et imagerie médicale |
| Vallée | Bernard | Anatomie |
| Vanhems | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

| | | |
|------------------|----------------|---|
| Allaouchiche | Bernard | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Argaud | Laurent | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Aubrun | Frédéric | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Badet | Lionel | Urologie |
| Bessereau | Jean-Louis | Biologie cellulaire |
| Boussel | Loïc | Radiologie et imagerie médicale |
| Calender | Alain | Génétique |
| Charbotel | Barbara | Médecine et santé au travail |
| Chapurlat | Roland | Rhumatologie |
| Cotton | François | Radiologie et imagerie médicale |
| Dalle | Stéphane | Dermato-vénéréologie |
| Dargaud | Yesim | Hématologie ; transfusion |
| Devouassoux | Mojgan | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Dubernard | Gil | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Dumortier | Jérôme | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Fanton | Laurent | Médecine légale |
| Faure | Michel | Dermato-vénéréologie |
| Fellahi | Jean-Luc | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Ferry | Tristan | Maladie infectieuses ; maladies tropicales |
| Fourneret | Pierre | Pédopsychiatrie ; addictologie |
| Gillet | Yves | Pédiatrie |
| Girard | Nicolas | Pneumologie |
| Gleizal | Arnaud | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Guyen | Olivier | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Henaine | Roland | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire |
| Hot | Arnaud | Médecine interne |
| Huissoud | Cyril | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Jacquin-Courtois | Sophie | Médecine physique et de réadaptation |
| Janier | Marc | Biophysique et médecine nucléaire |
| Javouhey | Etienne | Pédiatrie |
| Juillard | Laurent | Néphrologie |
| Jullien | Denis | Dermato-vénéréologie |
| Kodjikian | Laurent | Ophtalmologie |
| Krolak Salmon | Pierre | Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie |
| Lejeune | Hervé | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Merle | Philippe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Michel | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Monneuse | Olivier | Chirurgie générale |
| Mure | Pierre-Yves | Chirurgie infantile |
| Nataf | Serge | Cytologie et histologie |
| Pignat | Jean-Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| Poncet | Gilles | Chirurgie générale |

| | | |
|-------------|-----------------|--|
| Raverot | Gérald | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Ray-Coquard | Isabelle | Cancérologie ; radiothérapie |
| Richard | Jean-Christophe | Réanimation ; médecine d'urgence |
| Rossetti | Yves | Physiologie |
| Rouvière | Olivier | Radiologie et imagerie médicale |
| Saoud | Mohamed | Psychiatrie d'adultes |
| Schaeffer | Laurent | Biologie cellulaire |
| Souquet | Jean-Christophe | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Vukusic | Sandra | Neurologie |
| Wattel | Eric | Hématologie ; transfusion |

Professeur des Universités - Médecine Générale

| | |
|-------------|---------|
| Letrilliart | Laurent |
| Moreau | Alain |

Professeurs associés de Médecine Générale

| | |
|--------|--------|
| Flori | Marie |
| Lainé | Xavier |
| Zerbib | Yves |

Professeurs émérites

| | | |
|------------|-------------|--|
| Chatelain | Pierre | Pédiatrie |
| Bérard | Jérôme | Chirurgie infantile |
| Boulanger | Pierre | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Bozio | André | Cardiologie |
| Chayvialle | Jean-Alain | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Daligand | Liliane | Médecine légale et droit de la santé |
| Descotes | Jacques | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie |
| Droz | Jean-Pierre | Cancérologie ; radiothérapie |
| Floret | Daniel | Pédiatrie |
| Gharib | Claude | Physiologie |
| Itti | Roland | Biophysique et médecine nucléaire |
| Kopp | Nicolas | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Neidhardt | Jean-Pierre | Anatomie |
| Petit | Paul | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Rousset | Bernard | Biologie cellulaire |
| Sindou | Marc | Neurochirurgie |
| Trepo | Christian | Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie |
| Trouillas | Paul | Neurologie |
| Trouillas | Jacqueline | Cytologie et histologie |
| Viale | Jean-Paul | Réanimation ; médecine d'urgence |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

| | | |
|----------|-------|---|
| Benchaib | Mehdi | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
|----------|-------|---|

| | | |
|-----------------|-------------|--|
| Bringuier | Pierre-Paul | Cytologie et histologie |
| Davezies | Philippe | Médecine et santé au travail |
| Germain | Michèle | Physiologie |
| Jarraud | Sophie | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Jouvet | Anne | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Le Bars | Didier | Biophysique et médecine nucléaire |
| Normand | Jean-Claude | Médecine et santé au travail |
| Persat | Florence | Parasitologie et mycologie |
| Pharaboz-Joly | Marie-Odile | Biochimie et biologie moléculaire |
| Piaton | Eric | Cytologie et histologie |
| Rigal | Dominique | Hématologie ; transfusion |
| Sappey-Marinier | Dominique | Biophysique et médecine nucléaire |
| Streichenberger | Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Timour-Chah | Quadiri | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie |
| Voiglio | Eric | Anatomie |
| Wallon | Martine | Parasitologie et mycologie |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

| | | |
|--------------------|----------------|---|
| Ader | Florence | Maladies infectieuses ; maladies tropicales |
| Barnoud | Raphaëlle | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Bontemps | Laurence | Biophysique et médecine nucléaire |
| Chalabreysse | Lara | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Charrière | Sybil | Nutrition |
| Collardeau Frachon | Sophie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Cozon | Grégoire | Immunologie |
| Dubourg | Laurence | Physiologie |
| Escuret | Vanessa | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Hervieu | Valérie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Kolopp-Sarda | Marie Nathalie | Immunologie |
| Laurent | Frédéric | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Lesca | Gaëtan | Génétique |
| Maucort Boulch | Delphine | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Meyronet | David | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Peretti | Noel | Nutrition |
| Pina-Jomir | Géraldine | Biophysique et médecine nucléaire |
| Plotton | Ingrid | Biochimie et biologie moléculaire |
| Rabilloud | Muriel | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ritter | Jacques | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Roman | Sabine | Physiologie |
| Tardy Guidollet | Véronique | Biochimie et biologie moléculaire |
| Tristan | Anne | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
| Vlaeminck-Guillem | Virginie | Biochimie et biologie moléculaire |

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

| | | |
|-----------|----------------|--|
| Casalegno | Jean-Sébastien | Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière |
|-----------|----------------|--|

| | | |
|----------------|-----------|---|
| Chêne | Gautier | Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale |
| Duclos | Antoine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Phan | Alice | Dermato-vénéréologie |
| Rheims | Sylvain | Neurologie |
| Rimmele | Thomas | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Schluth-Bolard | Caroline | Génétique |
| Simonet | Thomas | Biologie cellulaire |
| Thibault | Hélène | Physiologie |
| Vasiljevic | Alexandre | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Venet | Fabienne | Immunologie |

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

| | |
|------------|---------|
| Chanelière | Marc |
| Farge | Thierry |
| Figon | Sophie |

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT

Monsieur le Professeur Pascal SEVE

MEMBRES

Madame le Professeur Isabelle DURIEU

Monsieur le Professeur Arnaud HOT

Monsieur le Professeur Laurent ARGAUD

Monsieur le Docteur Stéphane DURUPT

REMERCIEMENTS

A mon président du jury et directeur de thèse, Monsieur le Professeur Pascal Sève,

Je vous remercie d'avoir dirigé et accompagné ce travail de thèse et de me faire l'honneur de présider ce jury. Votre expérience clinique et votre rigueur m'ont été précieuses pour l'élaboration de ce travail, de même que la pertinence de vos remarques, qui m'ont aidé à approfondir ma réflexion. Vous m'avez accordé votre confiance pour la réalisation de ce travail, je vous en remercie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande estime et de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur Isabelle Durieu,

C'est un grand honneur pour moi que de pouvoir vous compter parmi mon jury de thèse. Vos qualités tant humaines que professionnelles sont pour moi des exemples à suivre. J'ai été marqué par la justesse de votre raisonnement et votre volonté de transmettre votre savoir à vos étudiants. Mon stage passé à vos côtés a été l'un des plus formateurs. Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma plus grande considération.

A Monsieur le Professeur Arnaud Hot,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et pour toute l'aide que tu m'as apportée depuis le début de mon cursus. Je te remercie de la confiance que tu m'accordes, de tes conseils pertinents, et de ton enthousiasme contagieux pour les travaux scientifiques. Sois assuré de ma plus profonde gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Laurent Argaud

Je suis très heureux de pouvoir vous compter comme membre de mon jury de thèse. Mon passage dans votre service m'a beaucoup apporté et fait énormément progresser dans ma manière d'appréhender la prise en charge des patients au quotidien. J'ai été marqué par la pertinence de vos remarques et de votre jugement médical chaque jour passé au sein de votre équipe. Soyez assuré de ma plus grande estime et de ma sincère admiration.

A Monsieur le Docteur Stéphane Durupt,

Je suis sincèrement honoré et très heureux de te voir participer à mon jury de thèse. Ton expérience clinique et la puissance de tes remarques ont complètement transformé la vision que j'avais de la médecine. Tu m'as appris à devenir, plutôt qu'un simple technicien de la médecine, un médecin à l'écoute de ses malades. Je t'en suis très reconnaissant. Sois assuré de ma plus profonde estime et de toute mon amitié.

A l'ensemble des Maîtres qui ont contribué à ma formation et à mon intérêt pour la médecine :

Monsieur le Professeur Jacques Ninet
Madame le Professeur Claire Pouteil-Noble
Monsieur le Professeur Claude Guérin
Monsieur le Professeur Jean-Christophe Richard
Monsieur le Professeur Michel Pavic
Monsieur le Professeur Dominique Peyramond
Monsieur le Professeur Christian Chidiac
Monsieur le Professeur Tristan Ferry
Monsieur le Professeur Laurent Argaud
Monsieur le Professeur Jean-François Mornex
Monsieur le Professeur Vincent Cottin
Madame le Professeur Isabelle Durieu
Madame le Professeur Christiane Broussolle

A l'ensemble des praticiens hospitaliers, assistants et chefs de clinique pour leur pédagogie, leurs compétences et leur disponibilité :

En médecine interne à HEH : B. Coppere, MH. Girard-Madoux, L. Pérard, E. Berthoux, E. Monnard, H. Desmurs-Clavel, M. Offner
En néphrologie au CHLS : E. Villar, P. Trolliet, S. Girerd, A. Belloi
En réanimation à la CR : JC. Richard, G Bourdin, F. Bayle, V. Leray, A. Stoian, S. Debord
En maladies infectieuses à la CR : F. Ader, T. Perpoint, P. Miailhaes, F. Biron, J. Karsenty, A. Boibieux, A. Bouaziz
En réanimation à HEH : M. Cour, R. Hernu, T. Baudry, M. Simon, J. Turc, T. Chroboczek E. Faucher, V. Jahandiez, A. Grateau
En pneumologie à Louis Pradel : N. Girard, J. Traclet, F. Philit, A. Sénéchal, C. Khouatra, K. Ahmad, V. Zarza
En médecine interne au CHLS : JC. Lega, S. Durupt, C. Grange, R. Nove-Josserand, Q. Reynaud, M. François
En médecine interne à la CR : C. Bernard, Y. Jamilloux, M. Gerfaud-Valentin, H. Frih

A l'ensemble de mes co-internes

Brice, Laure, Alicia, Sarah, Guillaume, Claire, Laetitia, Matthias, Camille, Sylvain, Audrey, Gaëlle, Marion, Benjamin, Arthur, Romain F, Romain B, Zoé, Nicolai, Mayeul, Nora

A mes amis de la fac et de l'internat :

JT (toujours aussi efficace en ladder) et Mathilde,
Bennoux (toujours aussi blond),
Raphi, Fafa, Virginie
Clément pour ses chorégraphies de Bonney M
Coline (pour les séances Miyazaki) et Thomas
Emilie Faucon qui nous pardonne toujours quand on ne donne pas de nouvelles
Florence et Nico qui sont toujours aussi forts aux blind tests
Nicolas pour ses tirs du tigre,

Florian, pour tout ce qu'il m'a appris et tous les excellents films qu'il m'a fait découvrir...

Nader dit « dude » pour les dîners aux chandelles au Flunch de Clermont

Jean pour son inénarrable ponctualité (surtout pour aller manger des burgers)

Florent parce qu'on n'est quand même pas des bêtes

A ceux de toujours :

Benjamin, qui a fait le Vietnam, lui,
Laure, qui me subit depuis les bancs de Mme Ader,
Anne-Marie dite « Nanouille » qui me doit toujours une séance ciné, et Arnaud
Florent dit « le vicomte » pour ses imparfaits du subjonctif
Benoît, Bruce,
Cyndie, Céline,
Florence, Dada, Nico Brouilly, Rémi, Franzie, Aurélie, Marjo,

A ma belle-famille :

Yves et Bernadette, qui m'acceptent encore à table malgré les voitures rayées et vêtements égarés,
JB et Perrine, qui m'ont enseigné les rudiments de l'économie budgétaire,
Mélanie et Nico, qui me transmirent leur passion de la nourriture bio et des courses de poussettes,
Gus et Jessica,
Delphine et Alexandre, qui battent à maintes reprises le record du dîner le plus long,

A mes parents qui ont toujours été là pour moi et sans lesquels rien de tout cela n'aurait été possible. Je suis fier d'être votre fils. Merci.

A mon frère Maxime (because he's so rocking chair !) et Axelle pour sa capacité à rendre le métro C inopérant.

A Clémence, mon épouse, que j'aime et qui rend merveilleuse chaque journée passée avec elle.

A Antoine et Victor, mes enfants, sans qui rien de tout cela n'aurait de sens.

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE
ET
REANIMATION**

UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 71 PATIENTS

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|-----------|
| TITRE | 1 |
| INTRODUCTION | 3 |
| RESUME DE L'ARTICLE..... | 4 |
| LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE | 5 |
| 1. Généralités..... | 5 |
| 2. Epidémiologie..... | 5 |
| 3. Physiopathologie | 5 |
| 4. Aspects cliniques et paracliniques..... | 5 |
| 5. Critères diagnostiques..... | 7 |
| 6. Etiologie | 9 |
| 7. Prise en charge thérapeutique..... | 11 |
| 8. Cas particulier de la réanimation..... | 12 |
| ARTICLE | 17 |
| <i>Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit : a 71-case Strobe Compliant Retrospective Study, Medicine, Dec 2015</i> | |
| PERSPECTIVES | 24 |
| CONCLUSIONS | 26 |

INTRODUCTION

Le Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) est une affection grave caractérisée par un état d'inflammation extrême secondaire à un dysfonctionnement des cellules Natural-Killer et des Lymphocytes T cytotoxiques. La mortalité en lien avec cette affection est élevée et la prise en charge représente un défi tant diagnostique que thérapeutique.

De nombreuses séries rétrospectives de malades présentant un SAM ont été publiées dans la littérature. Néanmoins, peu se sont attachées à décrire les caractéristiques des malades présentant une dysfonction d'organe, dans le cadre d'une maladie pourtant sévère et évoluant fréquemment vers la défaillance multiviscérale.

L'étude que nous avons réalisée décrit les caractéristiques cliniques et biologiques d'une série rétrospective de 71 malades présentant un SAM et pris en charge en réanimation dans les différents centres hospitaliers du CHU de Lyon.

Au cours de cette thèse, nous présenterons tout d'abord le Syndrome d'Activation Macrophagique sous la forme d'une brève revue de la littérature, avant d'exposer les résultats de notre travail rétrospectif.

RESUME DE L'ARTICLE

Le Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) est une affection grave se compliquant fréquemment d'une défaillance d'organe et d'importants taux de mortalité. L'objectif de ce travail rétrospectif était de décrire une cohorte de patients présentant un SAM et ayant séjourné en réanimation au CHU de Lyon au cours de la prise en charge de leur affection, afin d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de mortalité précoce.

Le diagnostic positif de SAM était défini par une valeur du HScore supérieure ou égale à 169. Des analyses statistiques en uni- et multivarié ont été réalisées pour rechercher des facteurs de risque associées à la mortalité à 28 jours après admission en réanimation, et à la mortalité hospitalière. Soixante et onze malades répondant à ces critères ont été retrouvés sur une période s'étendant de Janvier 2002 à Juillet 2014.

La mortalité toutes causes confondues à 28 jours de l'admission en réanimation était de 38%, tandis que la mortalité hospitalière était de 68%. Les facteurs retrouvés comme significativement associés à la mortalité à 28 jours étaient le degré de défaillance d'organe évalué par le SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score à l'admission et l'avancée en âge. Les facteurs retrouvés comme significativement associés à la mortalité hospitalière étaient le SOFA score à l'admission, l'avancée en âge, et un SAM secondaire à une pathologie lymphomateuse ou dont la cause restait indéterminée.

Le degré de défaillance d'organe prime sur les facteurs pronostiques habituellement décrits pour le SAM dans notre cohorte de patients adultes admis en réanimation. Les taux élevés de mortalité de ces patients présentant une défaillance d'organe incitent à une intervention thérapeutique précoce, ciblant la réponse inflammatoire en elle-même et la prise en charge de l'affection causale.

LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

1. Généralités

Le Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) est une pathologie grave en lien avec une activation non contrôlée du système immunitaire. Cette association, initialement décrite en pédiatrie, regroupe classiquement 1) des cytopénies profondes et graves, 2) une hépatosplénomégalie, 3) une fièvre et 4) une preuve cytologique d'hémophagocytose. Un tableau clinique similaire a été par la suite décrit chez une population de patients adultes, ce qui a conduit à distinguer les SAM primaires (familiaux) des formes secondaires (acquis). Les formes primaires sont causées par des mutations génétiques affectant les fonctions cytotoxiques des Lymphocytes T effecteurs et des cellules NK (Natural Killer) (1). Les formes secondaires peuvent être induites par des facteurs déclenchants divers tels que des pathologies infectieuses, néoplasiques, rhumatologiques ou médicamenteuses.

2. Épidémiologie

L'incidence du SAM est d'environ 1 sur 800 000 personnes par an aux USA, en Suède et en Italie (2). Il existe une importante variabilité géographique, avec un maximum d'incidence au Japon, suggérant une susceptibilité génétique ou des facteurs environnementaux (infectieux) favorables au développement du SAM.

3. Physiopathologie

La compréhension des mécanismes physiopathologiques du SAM a été rendue possible par l'étude des formes familiales. Un défaut de cytotoxicité cellulaire directe des cellules NK est le dénominateur commun à toutes les formes de SAM, et fait d'ailleurs partie des critères diagnostiques établis par la HLH-society en 2004 (3). Ce défaut de cytotoxicité est à l'origine d'une stimulation prolongée et répétée de récepteurs TLR (Toll-like Receptors) de l'immunité innée et donc à l'activation non contrôlée de cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques) et de lymphocytes T effecteurs (4-6). L'orage cytokinique (hypersécrétion d'interféron gamma, de TNF alpha, d'IL-1, d'IL-6, d'IL-8, d'IL-10, d'IL-18) qui en résulte, se traduit par une réponse inflammatoire disproportionnée et un tableau clinique particulièrement bruyant, avec à l'extrême une situation de défaillance multi-viscérale (7,8).

4. Aspects cliniques et paracliniques

a. Clinique

Les symptômes du SAM sont aspécifiques et débutent de manière aiguë ou subaiguë (1-4 semaines). Les signes cardinaux sont une fièvre élevée (> 38,5°C) et une augmentation de volume des organes hématopoïétiques secondaires (adénopathies, hépatosplénomégalie) (9). Un quart des patients peut

également présenter des signes cutanés non spécifiques (rash érythémateux, purpura, pétéchies...). Des signes neurologiques peuvent être présents dans également 25% des cas, sous la forme d'un coma, de crises d'épilepsie, d'une méningoencéphalite, d'une thrombose du sinus caverneux ou d'une hémorragie méningée. Des signes digestifs sont observés dans 18% des cas (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales). Certaines présentations purement gastro-entérologiques ont été exceptionnellement rapportées (hémorragie digestive, pancréatite aiguë) (10).

b. Biologie

La présence de cytopénies sur la numération formule sanguine est un élément clé de la présentation clinico-biologique du SAM. Une bicytopénie (classiquement thrombopénie et anémie) est observée chez près de 80% des cas adultes et une leucopénie dans 69%. Des troubles de la coagulation sont observés chez 60% des malades, en lien avec une insuffisance hépatocellulaire ou une Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée (CIVD) (40% des cas) (2).

Près de 80% des patients présentent une anomalie de leur bilan hépatique (cytolyse hépatique (57%) ou cholestase (71%)). Une hyponatrémie est décrite dans près de 80% des cas, en lien avec une présumée sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Une hypertriglycéridémie (>1,67 mmol/L) est observée dans 69% des cas, reflet d'une inhibition de la lipoprotéine lipase par les taux élevés de TNF α .

Une hyperferritinémie est observée chez 90% des malades présentant un SAM, avec des chiffres parfois extrêmement élevés (11). Les mécanismes de l'hyperferritinémie sont multiples, impliquant un excès d'excrétion par les macrophages, un relargage lors de l'érythrophagocytose et un défaut de clairance. Une ferritinémie élevée fait partie des critères HLH-2004 (> 500 ng/mL) et du HScore (> 2000 ng/mL) pour le diagnostic positif de SAM. L'effondrement de la fraction glycosylée de la ferritine a été proposé par certains auteurs comme marqueur de SAM sévère (12), mais ne fait pas partie des critères diagnostics reconnus par les sociétés savantes.

c. Immunologie et Cytologie

Les anomalies immunologiques causées par le SAM peuvent être mesurées par des tests fonctionnels des macrophages et les cellules NK. Les anomalies les plus spécifiques sont l'effondrement de l'activité des cellules NK et l'augmentation des formes solubles de CD25 et de CD163(13), qui correspondent respectivement aux marqueurs d'activation des lymphocytes T et des macrophages. Ces techniques sont néanmoins peu réalisables en routine et n'ont été validées que sur des populations pédiatriques.

L'hémophagocytose est un processus physiologique consistant en la phagocytose de cellules hématopoïétiques par des macrophages activés. L'observation d'images d'hémophagocytose sur un prélèvement de moelle osseuse où au sein d'un organe hématopoïétique secondaire (adénopathie, foie,

rate...) est un argument fort en faveur du diagnostic de SAM. Le myélogramme est l'examen cytologique de choix pour la recherche de telles images avec un taux de 84% de positivité et s'avère plus sensible que la biopsie de moelle osseuse (64% de positivité) pour le diagnostic de SAM (2). Cette dernière contribue à la démarche étiologique, en montrant une infiltration médullaire par une pathologie lymphomateuse par exemple. L'activité hémophagocytaire des macrophages est inconstante dans le temps et peut être absente aux phases initiales de la maladie, si bien que les prélèvements médullaires doivent être renouvelés en cas de forte suspicion clinique (14). A l'inverse, la présence isolée d'images d'hémophagocytose en l'absence des autres critères (fièvre, cytopénies...) ne doit pas faire porter par excès le diagnostic de SAM. Des aspects d'hémophagocytose peuvent être notamment observés au cours d'états septiques sévères, dont la prise en charge diverge radicalement de celle du SAM (15,16).

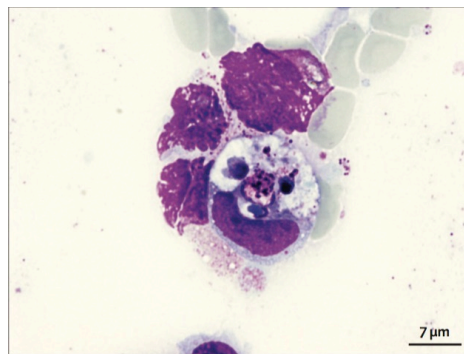


Figure 1 – Image d’hémophagocytose au myélogramme (coloration de May-Grundwald Giemsa)

5. Critères diagnostiques

L'objectif de la prise en charge diagnostique est de distinguer un SAM authentique et une présentation sévère d'infection, de maladie auto-immune ou de maladie néoplasique. La société savante Histiocyte Society a édité en 1994 puis en 2004 des critères cliniques et biologiques pour le diagnostic de SAM (Tableau 1 - critères HLH-2004) (3). Ces critères, initialement proposés pour identifier et guider le traitement de SAM dans des populations pédiatriques a longtemps été utilisé chez l'adulte pour le diagnostic de SAM, et utilisés pour les études cliniques. Le diagnostic de SAM pouvait être retenu si 5 des paramètres étaient réunis. Cependant, certains auteurs ont remis en question l'applicabilité de ces critères à la population adulte en raison des difficultés d'évaluation de certains paramètres (activité des cellules NK et dosage du CD25 soluble) ainsi que leur caractère trop restrictif. L'équipe d'hématologie de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris a élaboré un score diagnostique en 2014 intitulé HScore (Tableau 2) à partir d'une cohorte de 312 patients adultes suspects de SAM. Ce score présente l'avantage d'être facilement applicable en pratique clinique ; un HScore > 169 permet de retenir le diagnostic de SAM, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 86% (17). La grande innovation apportée par cet outil est la prise en compte d'une éventuelle immunosuppression sous-jacente, paramètre dont on sait qu'il joue un rôle majeur dans la survenue du SAM.

Critères HLH-2004

- Diagnostic moléculaire
OU
- 5 des 8 critères suivants
 - o Fièvre prolongée > 7 jours
 - o Splénomégalie
 - o Cytopénies ≥ 2 (Hb < 9g/dL, Plaquettes < 100 G/L, PNN < 1.0 G/L)
 - o Hypertriglycéridémie (> 3 mmol/L) et/ou hypofibrinogénémié (< 1,5g/L)
 - o Hyperferritinémie (> 500 ng/mL)
 - o Diminution ou effondrement de l'activité des cellules NK
 - o Augmentation de la fraction soluble du CD25
 - o Images d'hémophagocytose (moelle osseuse, rate, adénopathies, foie)

Tableau 1 – Critères HLH-2004

| Paramètre | Points attribués |
|--------------------------------|---|
| Immunosuppression sous-jacente | 0 (non) ou 18 (oui) |
| Température (°C) | 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), ou 49 (>39.4) |
| Organomégalie | 0 (non), 23 (HMG or SMG), ou 38 (HMG et SMG) |
| Nombre de cytopénies | 0 (1 lignée), 24 (2 lignées), ou 34 (3 lignées) |
| Ferritine (ng/mL) | 0 (<2 000), 35 (2 000–6 000), ou 50 (>6 000) |
| Triglycérides (mmol/L) | 0 (<1.5), 44 (1.5–4), ou 64 (>4) |
| Fibrinogène (mg/L) | 0 (>2.5) ou 30 (\leq 2.5) |
| ASAT (UI/L) | 0 (<30) ou 19 (\geq 30) |
| Images d'hémophagocytose | 0 (non) ou 35 (oui) |

Tableau 2 - HScore

6. Étiologie

Les causes de SAM sont traditionnellement répertoriées en causes primaires (génétiques), apanage des présentations pédiatriques, et secondaires (réactionnelles) qui sont habituellement observées chez l'adulte.

a. Formes primaires

Les formes génétiques sont en lien avec des anomalies constitutives de la physiologie des cellules NK et/ou des lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Il s'agit d'affections génétiques rares que l'on peut diviser en deux grandes catégories : la lymphohistiocytose familiale (FHL), maladie autosomique récessive, et les formes associées aux déficits immunitaires primitifs (Syndrome de Chediak-Higashi, Syndrome de Griscelli et le Syndrome de Lymphoprolifération liés à l'X).

La lymphohistiocytose familiale est une maladie de la petite enfance, due à des mutations inactivatrices du gène de la perforine et des gènes impliqués dans le trafic des granules de cytotoxicité. Les manifestations neurologiques sont habituellement au premier plan (18). Le pronostic global est globalement sombre et le traitement repose sur l'allogreffe de moelle osseuse.

Le syndrome de Chediak-Higashi et le syndrome de Griscelli sont des déficits immunitaires primitifs caractérisés par des troubles dans le trafic des protéines intracellulaires. Certaines protéines lymphocytaires, notamment la perforine ou le CTLA-4 se voient dérivées de leur destination théorique et adressées vers les lysosomes intracellulaires où elles sont dégradées.

Le Syndrome de Lymphoprolifération liés à l'X (XLP) ou syndrome de Purtilo, est également un déficit immunitaire primitif d'origine génétique, caractérisé par une réponse inappropriée à une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), qui peut se traduire par une activation lymphohistiocytaire et sur le plus long terme par des lymphomes B. Le gène SAP (Signalling lymphocyte activation molecule-Associated Protein) régulant l'activation des lymphocytes T est impliqué dans 60% des cas (19). Les malades atteints de XLP sont notablement déficients en cellules NK, qui semblent jouer un rôle clé dans la réponse à EBV.

b. Formes secondaires

Les SAM secondaires sont rencontrés chez l'adulte. Leur physiopathologie exacte n'est pas comprise. Les proportions de chacune des causes potentielles de SAM sont extrêmement variables d'une série à une autre. Les infections, en particulier virales viennent en tête de liste, représentant 50% des cas de SAM secondaires, suivies par les pathologies lymphoïdes ou tumorales malignes (30%) et auto-immunes (5-10%) (20). Dans les différentes séries publiées, la cause du SAM reste indéterminée pour une petite proportion de patients (de l'ordre de 5%).

i. Infections

Des cas de SAM ont été décrits au cours de tous les types d'infections. Les infections virales, en particulier aux virus du groupe herpès (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV-6, HHV-8) représentent la majeure partie des SAM d'origine infectieuse. Les patients immunodéprimés (infection par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur) sont les plus susceptibles de développer un SAM au cours d'une telle infection. En deuxième lieu viennent les infections à mycobactéries (BK ou mycobactéries atypiques), les infections à germes pyogènes (salmonelles notamment) ou intracellulaires (mycoplasmes, rickettsies...) (21). Enfin, certaines infections parasitaires (leishmanioses notamment) peuvent exceptionnellement se révéler par un SAM.

ii. Hémopathies et néoplasies

Une série récente (22) a retrouvé une hémopathie maligne comme facteur causal de SAM dans 92 sur 162 cas (57%). Les Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens (LMNH) représentaient la part la plus importante de ces hémopathies (35%), mais il était également observé une proportion notable de maladies de Hodgkin (10,5%) et de maladies de Castleman (10,5%). Les hémopathies de bas grade non transformées ne s'accompagnent habituellement pas de SAM. Des cas de SAM ont également été décrits dans le suivi de tumeurs d'organes solides, en particulier des carcinomes gastrique ou ovarien, des sarcomes ou des cancers pulmonaires à petites cellules.

iii. Maladies de système

Les deux maladies système classiquement associées au SAM sont le Lupus Erythémateux Systémique (LES) et la Maladie de Still de l'Adulte (MSA). Le SAM peut accompagner la poussée inaugurale du LES, annonçant une maladie volontiers plus sévère dans son évolution. Les atteintes cardiaques (myocardites, péricardites) semblent notablement plus fréquentes au cours des LES révélés par un SAM (23).

Un SAM peut également accompagner la MSA à sa phase initiale, et doit être évoqué devant des chiffres de ferritine particulièrement élevés (> 10 000 ng/mL) ou des chiffres de polynucléaires neutrophiles « anormalement » normaux.

Toutes les maladies auto-immunes de l'adulte peuvent virtuellement être associées à un SAM, mais celui-ci est habituellement secondaire à une pathologie infectieuse opportuniste, chez des malades sous traitement immunosuppresseur. Cela est particulièrement vrai chez les patients atteints de MICI qui peuvent présenter des manifestations particulièrement bruyantes de primo-infection EBV ou de réactivation CMV (24).

iv. HIV et autres immunodéficiences

Un terrain d'immunodépression est observé dans environ 50% des cas de SAM. L'infection par le HIV en particulier est un important pourvoyeur de SAM, d'une part en raison du risque élevé d'infections opportunistes (tuberculose, CMV...), mais surtout du fait du risque élevé de survenue de lymphomes (25).

La maladie de Castleman multicentrique, causée par l'infection à HHV-8 est une cause importante de SAM chez les patients infectés par le HIV. Le diagnostic différentiel principal de cette affection est le LMNH, qu'il convient d'éliminer systématiquement devant un tableau de SAM chez un patient infecté par le HIV.

v. Causes médicamenteuses

La prise de certains médicaments a été rapportée comme associée à la survenue d'un SAM (triméthoprim-sulfaméthoxazole) (26), parfois dans le cadre d'un DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

7. Prise en charge thérapeutique

Les données disponibles sur la prise en charge du SAM chez l'adulte ne reposent sur aucune étude thérapeutique prospective, si bien que le niveau de preuve global de chaque molécule est faible. Comme pour les aspects diagnostiques, les recommandations officielles sont celles utilisées dans la prise en charge des SAM pédiatriques (3,27).

La prise en charge thérapeutique du SAM doit répondre à 3 urgences : le contrôle de la réponse inflammatoire, le traitement de l'affection causale, et l'éventuelle suppléance d'organes chez le malade défaillant.

a. Contrôle de la réponse inflammatoire

L'étoposide est une molécule de choix en cas de SAM sévère. Son efficacité a été attestée dans des études pédiatriques, sur des SAM associés à l'infection par EBV (28), avec un bénéfice observé sur la mortalité. Il s'utilise par voie intraveineuse à la dose de 150mg/m² en dose unique, qui peut éventuellement être renouvelée après 48h en cas de SAM persistant. Ce traitement permet en général une extinction de la réponse inflammatoire en 24 à 48h.

La corticothérapie systémique a sa place dans le traitement des SAM, notamment lorsqu'il existe une suspicion de maladie de système sous-jacente (29). Les corticostéroïdes sont habituellement administrés par voie intraveineuse sous forme de bolus de 15mg/kg puis à la dose de 1mg/kg/j (23). Il convient d'être

prudent en cas de suspicion d'hémopathie lymphoïde, pour laquelle l'utilisation précoce de corticoïdes peut perturber les prélèvements histologiques nécessaires au diagnostic étiologique.

Les immunoglobulines polyvalentes ont été utilisées en pédiatrie au cours des SAM secondaires à des infections virales (30,31). Leur efficacité est néanmoins débattue et leur usage n'est pas recommandé pour la prise en charge du SAM.

b. Traitement de l'affection causale

Le contrôle de la réponse inflammatoire est nécessaire, mais insuffisant pour espérer une issue favorable au cours de la prise en charge du SAM. L'identification et le traitement de l'affection causale sont urgents, sous peine de voir récidiver les manifestations systémiques et l'éventuelle défaillance d'organes propres à la maladie.

Les SAM associés à une hémopathie maligne doivent faire l'objet d'une chimiothérapie de cytoréduction en urgence (protocole R-CHOP par exemple pour la prise en charge des lymphomes B). En cas de maladie de Castleman, un traitement par rituximab peut-être proposé après contrôle de la réaction inflammatoire par étoposide.

En cas de SAM associé à une infection par le CMV ou le VZV, des traitements antiviraux peuvent être administrés. Il n'existe en revanche pas de traitement antiviral validé pour les infections à EBV, HHV-6 ou HHV-8.

L'efficacité du rituximab n'a pas été directement évaluée au cours du SAM. Plusieurs auteurs proposent néanmoins cette arme thérapeutique en dernier recours du traitement des SAM EBV-induits, qu'ils soient ou non associés à une pathologie lymphomateuse (32,33).

8. Cas particulier de la réanimation

La survenue d'une défaillance d'organe au cours du SAM est fréquente et grave(7), induisant des taux de mortalité élevés (2). Une seule étude concernant les malades présentant un SAM admis en réanimation est disponible dans la littérature (34) et rapportait un taux de mortalité de l'ordre de 50% à 28 jours. Les motifs d'admission en réanimation dans cette étude étaient multiples, avec en tête de liste la survenue d'une défaillance hémodynamique (60%), suivie de la défaillance respiratoire (30%).

La défaillance d'organe peut-être la conséquence de « l'orage cytokinique » en lien direct avec le SAM, où la survenue d'une infection opportuniste sévère.

La prise en charge en réanimation de ces patients est difficile et peut revêtir différentes formes : des complications septiques sévères à des manifestations hémorragiques en lien avec les troubles de la

coagulation. Les traitements du SAM en eux mêmes représentent une difficulté supplémentaire, puisque l'on sera amené à soumettre à des patients déjà fortement immunodéprimés à des thérapeutiques potentiellement aplasiantes (étoposide, chimiothérapie...). Le problème se pose souvent de l'usage de ces drogues dans des contextes septiques sévères (bactériémies, pneumopathies sous ventilation mécanique...). Le recours à des centres spécialisés en réanimation de patients d'hématologie semble s'imposer dans telles situations.

Le pronostic de ces malades présentant un SAM et pris en charge en réanimation n'a que peu été étudié. Nous rapportons ici les caractéristiques globales d'une cohorte de malades atteints de SAM et pris en charge dans les différents services du CHU de Lyon entre Janvier 2002 et Juillet 2014.

REFERENCES

1. Sullivan KE, Delaat CA, Douglas SD, Filipovich AH. Defective natural killer cell function in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis and in first degree relatives. *Pediatr Res*. 1998 Oct;44(4):465–8.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014 Apr;383(9927):1503–16.
3. Henter JI, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*. 2007 Feb;48:124–31.
4. Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Jan;24(1):113–8.
5. Behrens EM, Canna SW, Slade K, Rao S, Kreiger PA, Paessler M, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2011 Jun;121(6):2264–77.
6. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood*. 2011 Jul 21;118(3):618–26.
7. Creput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive care medicine*. 2008 Jul;34:1177–87.
8. Valade S, Azoulay E, Galicier L, Boutboul D, Zafrani L, Stepanian A, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1692.
9. Majluf-Cruz A, Sosa-Camas R, Pérez-Ramírez O, Rosas-Cabral A, Vargas-Vorackova F, Labardini-Méndez J. Hemophagocytic syndrome associated with hematological neoplasias. *Leuk Res*. 1998 Oct;22(10):893–8.
10. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Nov;47(11):1686–91.
11. Switala JR, Hendricks M, Davidson A. Serum ferritin is a cost-effective laboratory marker for hemophagocytic lymphohistiocytosis in the developing world. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Apr;34(3):e89–92.
12. Wang Z, Wang Y, Wang J, Feng C, Tian L, Wu L. Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2009 Nov;90(4):501–5.
13. Reddy VV, Myles A, Cheekatla SS, Singh S, Aggarwal A. Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014 Mar;17(3):261–7.
14. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):192–4.
15. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatric critical care*

medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. 2009 May;10:387–92.

16. François B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H. Thrombocytopenia in the Sepsis Syndrome: Role of Hemophagocytosis and Macrophage Colony-stimulating Factor. *The American Journal of Medicine*. 1997 Aug;103(2):114–20.
17. 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: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
18. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991 Apr;80(4):428–35.
19. Rigaud S, Fondanèche M-C, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature*. 2006 Nov 2;444(7115):110–4.
20. Sailler L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, et al. [Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients]. *Rev Med Interne*. 1997;18(11):855–64.
21. Michot J-M, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, et al. Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne*. 2013 Feb;34(2):85–93.
22. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *The American Journal of Medicine*. 2014 Nov;127(11):1118–25.
23. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2006 May;85(3):169–82.
24. James DG, Stone CD, Wang HL, Stenson WF. Reactive hemophagocytic syndrome complicating the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Jul;12(7):573–80.
25. Fardet L, Lambotte O, Meynard J-L, Kamouh W, Galicier L, Marzac C, et al. Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1299–306.
26. Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med*. 2002 May;112(7):592–3.
27. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015 May 7;125(19):2908–14.
28. Imashuku S, Kuriyama K, Sakai R, Nakao Y, Masuda S, Yasuda N, et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center. *Medical and Pediatric Oncology*. 2003 Aug;41(2):103–9.
29. Arlet J-B, Le THD, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, 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 Dec;65(12):1596–601.
30. Larroche C, Bruneel F, André MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B, et al. [Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000 Nov;151(7):533–9.

31. Chen RL, Lin KH, Lin DT, Su IJ, Huang LM, Lee PI, et al. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 1995 Feb;89(2):282–90.
32. Bosman G, Langemeijer SMC, Hebeda KM, Raemaekers JMM, Pickkers P, van der Velden WJFM. The role of rituximab in a case of EBV-related lymphoproliferative disease presenting with haemophagocytosis. *Neth J Med.* 2009 Sep;67(8):364–5.
33. Balamuth NJ, Nichols KE, Paessler M, Teachey DT. Use of rituximab in conjunction with immunosuppressive chemotherapy as a novel therapy for Epstein Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007 Aug;29(8):569–73.
34. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Medicine.* 2010 Oct;36(10):1695–702.

OPEN

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit

A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study

Thomas Barba, MD, Delphine Maucourt-Boulch, MD, PhD, Jean Iwaz, PhD, Julien Bohé, MD, PhD, Jacques Ninet, MD, Arnaud Hot, MD, PhD, Jean-Christophe Lega, MD, PhD, Claude Guérin, MD, PhD, Laurent Argaud, MD, PhD, Christiane Broussolle, MD, Yvan Jamilloux, MD, Jean-Christophe Richard, MD, PhD, and Pascal Sève, MD, PhD

Abstract: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a critical condition that may lead to organ failure and early death. The aim of this retrospective observational study was to describe a cohort of HLH patients admitted to intensive care unit (ICU) and investigate the risk factors of early death.

A positive HLH diagnosis was defined by an HScore ≥ 169 . Univariate and multivariate analyses were carried out to investigate hospital and 28-day mortality risk factors. Between January 2002 and July 2014, 71 HLH cases were seen at our institution.

The overall 28-day mortality (start at ICU admission) and hospital mortality were 38% and 68%, respectively. The factors associated with increased 28-day mortality were the sequential organ failure assessment score at ICU admission ($P < .001$) and advance in age ($P = 0.03$). The factors associated with increased hospital mortality were a high sequential organ failure assessment score at ICU admission ($P < 0.01$), advance in age ($P = 0.04$), and the presence of lymphoma-related HLH or HLH of unknown origin ($P < 0.01$).

Organ failure overtops the classical early-death risk factors in adult ICU-admitted HLH patients. This failure and the subsequent early death may be prevented by timely specific cytotoxic therapies and the control of the underlying disease.

(*Medicine* 94(51):e2318)

Abbreviations: ARDS = acute respiratory distress syndrome, CMV = Cytomegalovirus, DRESS = drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms, EBV = Epstein-Barr virus,

Editor: Manal Salah-Eldin.

Received: September 17, 2015; revised: November 16, 2015; accepted: November 23, 2015.

From the Hospices Civils de Lyon, Department of Internal Medicine, Croix-Rousse University Hospital, Lyon; Université Lyon I, Villeurbanne (TB, CB, YJ, PS); Hospices Civils de Lyon, Service de Biostatistique, Lyon; CNRS UMR 5558, Equipe Biostatistique-Santé, Pierre-Bénite; Université Lyon I, Villeurbanne (DM-B, JI); Hospices Civils de Lyon, Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite; Université Lyon I, Villeurbanne (JB); Hospices Civils de Lyon, Department of Internal Medicine, Edouard Herriot University Hospital, Lyon; Université Lyon I (JN, AH); Hospices Civils de Lyon, Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite; Université Lyon I (JCL); Hospices Civils de Lyon, Intensive Care Unit, Croix-Rousse University Hospital, Lyon; Université Lyon I, Villeurbanne (CG, JCR); and Hospices Civils de Lyon, Intensive Care Unit, Edouard Herriot University Hospital, Lyon; Université Lyon I, Villeurbanne, France (LA).

Correspondence: Thomas Barba, Department of Internal Medicine, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande Rue de la Croix-Rousse, F-69317 Lyon Cedex 04, France (e-mail: thomas.barba@chu-lyon.fr).

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Copyright © 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. ISSN: 0025-7974

DOI: 10.1097/MD.0000000000002318

HIV = human immunodeficiency virus, HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore = reactive hemophagocytic syndrome diagnostic score, ICD-10 = International Classification of Diseases Tenth revision, ICU = intensive care unit, NK cells = natural killer cells, SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase, SOFA = sequential organ failure assessment.

INTRODUCTION

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a life-threatening condition characterized by a hyperinflammatory state mediated by impaired natural-killer (NK) and cytotoxic-T-cell functions.¹ The main clinical features of HLH include high fever, hepatosplenomegaly, bicytopenia, and the presence of activated macrophages in hematopoietic sites; these constitute the classical HLH criteria.² Among the 2 hemophagocytic syndrome subsets, primary/genetic or secondary/reactive, the latter is the most frequently seen in adults. This condition may be triggered by various underlying conditions such as infection (especially by Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), or human immunodeficiency virus (HIV)), lymphoid malignancy (B- or T-cell lymphoma), connective tissue diseases, or some drugs.³

HLH criteria were established by the Histiocyte Society in 2004.² More recently, Fardet et al⁴ proposed an HScore, a diagnostic tool based on 9 criteria: clinical: known underlying immunosuppression, high temperature, organomegaly; biological: cytopenia, high levels of triglyceride, ferritin, and serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT), and low level of fibrinogen; and cytological: hemophagocytosis features on bone marrow aspirates. In this study, expert agreement was considered as the gold standard for the diagnosis of HLH. This HScore was the first validated in adult reactive HLH but not yet in familial lymphohistiocytosis.

Because of HLH severity, intensivists are increasingly asked to take care of HLH patients. Indeed, in the absence of specific treatment, the expected outcomes of HLH are multiple organ failure and, ultimately, death;^{5,6} in a recent literature review, Ramos-Casals et al³ reported a 41% mortality rate in 1109 patients.

Whereas several studies have investigated the prognostic factors of HLH, little is known about the prognosis of critically ill HLH patients.⁷⁻⁹ except for a high hospital mortality rate (52% in 56 patients).⁸ In particular, the HLH mortality-associated risk factors in ICU are still poorly known due to the small sizes of the available series.

The present study describes a relatively large retrospective cohort of HLH patients admitted to several polyvalent ICUs of a group of university hospitals and attempts to identify the early mortality risk factors in HLH.

METHODS

Inclusion Criteria

The study reviewed retrospectively the results of all bone marrow aspirations performed in hematology laboratories between January 2002 and July 2014 on the requests of ICUs of 3 university hospitals (Hospices Civils de Lyon, France). All bone marrow aspiration requests for suspicion of HLH and all bone marrow aspirations that showed hemophagocytosis were further examined. All data from patients diagnosed with HLH or whose bone marrow aspirations displayed hemophagocytosis were kept for further analyses. In parallel, the study searched for all patients diagnosed with code D76.1 (hemophagocytic lymphohistiocytosis), D76.2 (hemophagocytic syndrome, infection-associated), or D76.3 (other histiocytosis syndromes) of the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10).

The study examined retrospectively the medical records of all patients admitted to an ICU 3 months before to 3 months after the date of bone marrow aspiration. As sepsis may mimic some clinical and biological features of HLH,^{10,11} patients with bacteremia (as evidenced by positive blood cultures) within the same week of a bone marrow aspiration were deliberately excluded.

According to the current French legislation (Loi Huriet-Sérusclat 88-1138, 20 December 1988 and its subsequent amendments (<http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/loi-huriet.pdf>), an observational study that does not change the routine management of patients does not need to be declared or submitted to the opinion of a research ethics board.

Positive HLH Diagnosis

All HLH diagnoses were retrospectively checked versus the HScore obtained within 24 hours before or after bone marrow aspiration.⁴ The criteria used for the HScore were: a known underlying immunosuppression (HIV infection or the use of long-term immunosuppressive therapy); the presence of organomegaly, mainly hepatomegaly or splenomegaly; the number of lineages with cytopenia; the maximum ferritin value; the maximum triglyceride value; the minimum fibrinogen value; the maximum SGOT value; and the evidence of hemophagocytosis on bone marrow aspiration. Full details on the criteria for calculating the HScore are given in Table 1.

The diagnosis of HLH was confirmed in patients with HScore ≥ 169 . This value was considered as the best cut-off

value; it corresponded to 93% sensitivity, 86% specificity, and 90% correct classification rate.⁴

Data Collection

Several clinical and biological data were collected on a standardized form. These data included the nature of the underlying disease, the therapeutic interventions, the variables required for the calculation of the HScore, the reasons for ICU admission, and the organ supportive care provided.

The severity of organ failure was evaluated using the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score at ICU admission. The occurrence of opportunistic infections, such as invasive aspergillosis, as defined by the EORTC/MSG Consensus Group,¹² was also checked.

The study considered also some precipitating factors such as the presence of neoplasia, autoimmune disease, bacterial or viral infection, drug reaction (or rash) with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), or an unknown origin for HLH.

Regarding treatment, the study considered the delay to corticosteroid or etoposide administration defined as the time elapsed since HLH diagnosis. Whenever a treatment was administered before HLH diagnosis, this delay was considered zero.

Hospital mortality and mortality within 28 days after ICU admission were specifically examined.

Statistical Analysis

The study continuous variables were summarized as medians with interquartile ranges and the categorical variables as frequencies and percentages.

The risk-factor analyses used the variables classically considered prognostic factors.³ These variables included: the presence of lymphoma-related HLH or HLH of unknown origin (as single factor), thrombocytopenia at diagnosis ($<50,000$ platelets/microliter), C-reactive protein level >50 mg/L, leukopenia (<500 leukocytes/microliter), renal replacement therapy as categorical variables; and age, anemia, hyperferritinemia, total plasma bilirubin, fibrinogen, and SOFA score at ICU admission as continuous variables. The cut-off values of the categorical variables were taken from the current literature.

The characteristics of the survivors and nonsurvivors (at hospital discharge or within 28 days after ICU admission) were compared in univariate analyses. The Mann–Whitney *U* non-parametric test (test for comparison of medians) was used for

TABLE 1. The HScore

| Parameter | Number of Points (Criteria for Scoring) |
|--|--|
| Known underlying immunosuppression* | 0 (no) or 18 (yes) |
| Temperature (°C) | 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4) |
| Organomegaly | 0 (no), 23 (HMG or SMG), or 38 (HMG and SMG) |
| Number of lineages with cytopenia [†] | 0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages) |
| Ferritin (ng/mL) | 0 (<2000), 35 (2000–6000), or 50 (>6000) |
| Triglyceride (mmoles/L) | 0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4) |
| Fibrinogen (mg/L) | 0 (>2.5) or 30 (≤ 2.5) |
| Serum GOT (IU/L) | 0 (<30) or 19 (≥ 30) |
| Hemophagocytosis features on BMA | 0 (no) or 35 (yes) |

BMA = bone marrow aspiration; GOT = glutamic oxaloacetic transaminase; HMG = hepatomegaly; SMG = splenomegaly.

* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (ie, glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

[†] Defined as hemoglobin ≤ 9.2 mg/dL and/or leukocyte count $\leq 5000/\text{mm}^3$ and/or platelet count $\leq 110,000/\text{mm}^3$.

the continuous variables and the χ^2 test or Fisher test (as appropriate) for the categorical variables. All variables associated with a P value <0.10 were included in a subsequent multivariate analysis using a binary logistic regression. Variable selection used then a backward stepwise selection method. In this multivariate analysis, a P value <0.05 was considered for statistical significance. The dataset had very few missing values that could not significantly alter the results of the analyses. Thus, no specific imputation method was used for missing-data imputation.

All the statistical analyses used R Software (version 3.0.2, 2013, R Development Core Team. R: A Language Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0. URL: <http://www.R-project.org> 2013).

RESULTS

Patient Inclusion

After discarding duplicate records, 115 patients admitted to an ICU were retrieved by the double approach (hematology lab findings and ICD-10 codes). Forty-four cases were discarded because of sepsis ($n=17$) and HScore <169 ($n=27$).

Finally, 71 patients (50 men and 21 women; mean (min–max) age: 56.2 (24–83) years) with confirmed HLH diagnosis (HScore ≥ 169) were kept for the statistical analyses. Fifty-one patients (72%) were admitted to an ICU during the last 5 years of the inclusion period.

Participant Characteristics

The main clinical and laboratory characteristics of confirmed HLH cases (HScore ≥ 169) and unconfirmed HLH cases (HScore <169) at baseline are shown in Table 2. The HLH criteria (Histiocyte Society, 2004) were met in 32 out of 71 confirmed cases (45%) and 1 out of 27 unconfirmed cases (3.7%) ($P < 0.001$).

The main reasons for ICU admission were acute respiratory failure (36%) and shock (29%); they did not differ significantly between confirmed and unconfirmed cases. The SOFA score at ICU admission was higher in the unconfirmed than in the confirmed cases although not significantly (median: 10 [6.5–13] vs. 8 [4.5–11], $P=0.05$). The rates of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome (ARDS) did not differ significantly between confirmed and unconfirmed cases.

Corticosteroids and etoposide were much more frequently used in confirmed than in unconfirmed cases (in 47 (66%) vs. 5 (19%) patients, $P < 0.001$; and in 28 (40%) vs. 0, $P=0.001$; respectively).

Among the confirmed cases, the main precipitating factors were neoplasia ($n=21$, 30%) and infection ($n=20$, 28%). In 18 cases (26%), no underlying disorder was identified. Among neoplasia cases, non-Hodgkin lymphoma was predominant ($n=16$, 23%). The most frequent infections were due to EBV ($n=7$, 10%) and CMV ($n=8$, 11%).

The course of the disease was complicated by invasive aspergillosis diagnosed according to consensual criteria in 18 confirmed cases (25%).¹² In these cases, HLH was related to infection ($n=8$), solid tumor ($n=4$), and autoimmune disease ($n=1$); no etiology was found in the 5 remaining cases.

The confirmed and unconfirmed cases showed no significant difference regarding 28-day mortality ($n=27$, 38% vs. $n=13$, 50%, $P=0.29$) and hospital mortality ($n=48$, 68% versus $n=20$, 76%, $P=0.37$).

Univariate Analysis Results

Table 3 displays the participant's clinical and biological features at diagnosis or ICU admission according to the outcome. The diagnosis of HLH was made before ICU admission in 10 cases (23%) among the 28-day survivors and 10 cases (37%) among the nonsurvivors.

In the univariate analyses, age ($P=0.01$) and the SOFA score at ICU admission ($P < 0.001$) were significantly associated with the 28-day mortality whereas thrombocytopenia at diagnosis ($P=0.01$), the SOFA score at ICU admission ($P < 0.001$), the need for renal replacement therapy ($P < 0.01$), and the presence of lymphoma-related HLH or HLH of unknown origin ($P < 0.01$) were significantly associated with hospital mortality.

Twenty-eight days after ICU admission, invasive aspergillosis had occurred in 11 out of 44 survivors (25%) and 7 out of 27 nonsurvivors (26%) ($P=0.93$).

Multivariate Analysis Results

The backward stepwise regression technique identified the advance in age and the SOFA score at ICU admission as the variables that would significantly affect the 28-day mortality. The respective odds ratios [95% confidence intervals] and P values were 1.03 [1.00–1.07], $P=0.04$ and 1.18 [1.03–1.30], $P < 0.01$ (Table 4).

The same technique identified the advance in age, the SOFA score at ICU admission, and the presence of lymphoma-related HLH or HLH of unknown origin as the variables that would significantly affect hospital mortality. The respective odds ratios [95% confidence intervals] and P values were 1.04 [1.00–1.09], $P=0.04$, 1.20 [1.05–1.38], $P < 0.01$, and 6.27 [1.90–20.36], $P < 0.01$. Thrombocytopenia at diagnosis ($<50,000$ platelets/microliter) was almost associated with higher hospital mortality (OR = 3.37 [0.99–11.39], $P=0.05$ which is of borderline significance).

Therapeutic Aspects

Corticosteroids were administered to 47 patients, etoposide to 28 patients, and intravenous immunoglobulins to 19 patients.

The mean (min–max) delay between HLH diagnosis and etoposide administration was 6 (0–32) days. The rates of etoposide use and the median delay to its administration were not significantly different between 28-day survivors and nonsurvivors. Similarly, the delay to corticosteroid administration was not significantly different between 28-day survivors and nonsurvivors.

Twenty-eight patients received steroids/etoposide combination. One half of these patients had lymphoma-triggered HLH. The others had HLH of unknown origin ($n=5$) treated like lymphoma, infection-associated HLH ($n=7$), or autoimmune-disease-associated HLH ($n=2$).

Finally, 14 patients received emergency chemotherapy, 12 antiviral treatments, and 7 rituximab.

DISCUSSION

The present study presents clinical data, biological data, and factors associated with 28-day and hospital mortalities in HLH adult patients who required ICU admission. To our knowledge, it reports on the largest group described so far. Previously, Buyse et al⁸ have reported on 56 HLH patients (as per the HLH-2004 criteria) admitted to the ICU

TABLE 2. Characteristics of the Whole Cohort, the Confirmed, and the Unconfirmed HLH Cases

| Variables | Whole Cohort N = 98 | Unconfirmed Cases N = 27 | Confirmed Cases N = 71 | p-value |
|--|---------------------|--------------------------|------------------------|---------|
| Age | 58 [46–70] | 61 [47–73] | 57 [46–66] | .34 |
| Men/women | 67/30 | 17/9 | 50/21 | .63 |
| HScore | 202 [167–238] | 137 [106–151] | 223 [195–254] | < .01 |
| HLH criteria ≥ 5 | 33 (34) | 1 (3.8) | 32 (45) | < .01 |
| Medical history | | | | |
| Solid or hematological neoplasia | 30 (31) | 2 (7.7) | 28 (39) | < .01 |
| Immunosuppressive therapy | 33 (34) | 8 (31) | 25 (35) | .68 |
| HIV infection | 8 (8) | 1 (3.8) | 7 (10) | .34 |
| Solid organ transplantation | 4 (4) | 0 | 4 (6) | .57 |
| Clinical features | | | | |
| Fever ($>38^{\circ}\text{C}$) | 69 (71) | 10 (38) | 59 (92) | < .01 |
| Splenomegaly | 30 (31) | 3 (12) | 27 (39) | .01 |
| Hepatomegaly | 34 (35) | 3 (12) | 31 (44) | < .01 |
| Lymphadenopathy | 38 (39) | 5 (19) | 33 (47) | .01 |
| Precipitating factors | | | | |
| Neoplasia | 21 (21) | – | 21 (30) | |
| NHML | 15 (15) | – | 15 (21) | |
| B-cell lymphoma | 8 (8) | – | 8 (11) | |
| T-cell lymphoma | 7 (7) | – | 7 (10) | |
| Acute leukemia | 3 (3) | – | 3 (4) | |
| Solid tumor | 3 (3) | – | 3 (4) | |
| Infection | 19 (19) | – | 19 (28) | |
| EBV | 6 (6) | – | 6 (9) | |
| CMV | 6 (6) | – | 6 (9) | |
| M. tuberculosis | 3 (3) | – | 3 (4) | |
| HHV8 | 2 | – | 2 | |
| HIV | 1 | – | 1 | |
| Atypical mycobacteria | 1 | – | 1 | |
| Autoimmune disease | 7 (7) | – | 7 (10) | |
| SLE | 3 (3) | – | 3 (4) | |
| Other | 4 (4) | – | 4 (6) | |
| DRESS | 5(5) | – | 5(7) | |
| HLH of unknown origin | 31 (32) | – | 18 (26) | |
| Reason for ICU admission | | | | .52 |
| Acute respiratory failure | 35 (36) | 10 (37) | 25 (35) | |
| Shock | 28 (29) | 8 (31) | 20 (28) | |
| Multiple organ failure | 10 (10) | 3 (12) | 7 (10) | |
| Surveillance | 9 (9) | 1 (3.8) | 8 (11) | |
| Confusion or coma | 8 (8) | 2 (7.7) | 6 (9) | |
| Anemia | 4 (4) | 0 (0) | 4 (6) | |
| Liver failure | 3 (3) | 2 (7.7) | 1(1) | |
| Therapy | | | | |
| Nonspecific | | | | |
| Corticosteroids | 51 (52) | 4 (15.4) | 47 (66) | < .01 |
| Etoposide | 28 (29) | 0 | 28 (40) | < .01 |
| Intravenous immunoglobulins | 21(21) | 2 (7.7) | 19 (27) | .04 |
| Specific | | | | |
| Chemotherapy | 16 (16) | 2 (7.7) | 14 (20) | .16 |
| Antiviral drugs | 12 (12) | 1 (3.8) | 11 (16) | .12 |
| Rituximab | 7 (7) | 0 | 7 (10) | .09 |
| Anti-TB therapy | 5 (5) | 1 (3.8) | 4 (6) | .71 |
| Cyclophosphamide | 1 | 0 | 1 | 1 |
| HAART | 1 | 0 | 1 | 1 |
| Lab features at HLH diagnosis | | | | |
| Platelets $<50 \times 10^9/\text{L}$ | 44 (45) | 12 (46) | 32 (45) | .92 |
| Hemoglobin, g/L | 78 [68–89] | 81 [69–90] | 75 [68–89] | .31 |
| Leukocytes $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ | 8 (8) | 1 (2.8) | 7 (10) | .33 |
| Ferritin, mg/L | 8653 [2556–26,380] | 2080 [1110–3050] | 10,600 [5110–33,200] | < .01 |
| Fibrinogen, g/L | 3.4 [2–5.5] | 3.4 [2.7–4.7] | 3.4 [2–5.6] | .93 |

| Variables | Whole Cohort N = 98 | Unconfirmed Cases N = 27 | Confirmed Cases N = 71 | p-value |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------|---------|
| Hemophagocytosis | 78 (80) | 21 (84) | 57 (83) | .87 |
| Triglyceride, mmol/L | 2.9 [1.6–4] | 1.4 [1.2–1.7] | 3.1 [1.9–4.4] | < .01 |
| SOFA score at ICU admission | 8 [5–11] | 10 [6.5–13] | 8 [4.5–11] | .05 |
| Multiple organ failure | 57 (59) | 17 (65) | 40 (56) | .42 |
| ARDS | 61 (63) | 17 (65) | 44 (64) | .88 |
| Mortality rates | | | | |
| 28-day mortality | 40 (41) | 13 (50) | 27 (38) | .29 |
| Hospital mortality | 68 (70) | 20 (76) | 48 (68) | .37 |
| Life supporting treatments | | | | |
| Norepinephrine in ICU | 73 (75) | 23 (89) | 50 (71) | .08 |
| Mechanical ventilation | 73 (75) | 22 (85) | 51 (72) | .20 |
| Renal replacement therapy | 53 (55) | 16 (62) | 37 (54) | .49 |

Unless otherwise specified, the values are either median [interquartile range] or number (%).

ARDS = acute respiratory distress syndrome; CMV = cytomegalovirus; DRESS = drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; EBV = Epstein-Barr virus; HAART = highly active antiretroviral therapy; HHV 8 = Human Herpes Virus 8 or Castelman’s disease; HIV = human immunodeficiency virus; HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis; NHML = non-Hodgkin malignant lymphoma; SLE = systemic lupus erythematosus; SOFA = sequential organ failure assessment; TB = tuberculosis.

of a highly specialized hematology and immunology hospital.⁸

Here, the diagnosis of HLH relied on the HScore that was recently designed and validated to assess individual risks of HLH. In a previous study, this score and the cut-off value of 169 has ensured rather high values of sensitivity, specificity, and

classification accuracy.⁴ The HScore was preferred to the previous HLH-2004 criteria because the latter were suffering from substantial limitations. First, these criteria were established in a pediatric population to diagnose the rather hereditary primary form of HLH and were thus inadequate in adults or in the reactive form of the disease. Second, the weight of each

TABLE 3. Comparison Between Survivors and Nonsurvivors Within 28 Days After ICU Admission. Univariate Analyses

| Characteristics N = 71 | Survivors N = 44 | Nonsurvivors N = 27 | P Value |
|---|----------------------|----------------------|---------|
| Age (mean [min–max]) | 52 [31–78] | 62 [24–83] | 0.01 |
| Men/women | 28/16 | 22/5 | 0.18 |
| Precipitating factor | | | |
| NHML | 6 (14) | 9 (33) | 0.05 |
| HLH of unknown origin | 11 (25) | 7 (26) | 0.86 |
| NHML + HLH of unknown origin | 17 (39) | 16 (59) | 0.12 |
| Infection | 14 (34) | 6 (22) | 0.40 |
| Systemic disease | 6 (14) | 1 (4) | 0.2 |
| SOFA score at ICU admission | 6 [4–9] | 11 [8–14] | <0.01 |
| Biological features at diagnosis | | | |
| Platelets <50 × 10 ⁹ /L | 17 (39) | 35 (56) | 0.02 |
| Hemoglobin, g/L | 78 [71–90] | 74 [67–83] | 0.30 |
| Leukocytes <0.5 × 10 ⁹ /L (n = 70) | 3 (7) | 4 (15) | 0.22 |
| Ferritin, mg/L (n = 70) | 10,200 [3590–29,200] | 11,900 [6910–41,100] | 0.38 |
| Fibrinogen, g/L (n = 69) | 3.4 [2.0–5.7] | 3.3 [1.4–5.1] | 0.28 |
| CRP >50 mg/L (n = 49) | 21 (78) | 21 (95) | 0.07 |
| Hemophagocytosis (n = 70) | 38 (86) | 19 (76) | 0.30 |
| Corticosteroid treatment | 30 (68) | 17 (63) | 0.70 |
| Etoposide treatment (n = 70) | 15 (35) | 13 (48) | 0.30 |
| Delay to corticosteroid treatment, d | 1 [0–3] | 1 [0–1] | 0.60 |
| Delay to etoposide treatment, d | 3 [1–10] | 1 [1–6] | 0.40 |
| Life-supporting treatment | | | |
| Norepinephrine in ICU (n = 70) | 27 (63) | 23 (85) | 0.03 |
| Mechanical ventilation | 26 (59) | 25 (93) | <0.01 |
| Renal replacement therapy | 19 (45) | 18 (67) | 0.06 |

Unless otherwise specified, the values are either median [interquartile range] or number (%).

CRP = C-reactive protein; HLH = hemophagocytic lymphohistiocytosis; NHML = non-Hodgkin malignant lymphoma; SOFA = sequential organ failure assessment.

TABLE 4. Risk Factors for 28-Day or Hospital Mortality. Multivariate Analysis

| Outcome and Factor | OR [95% CI] | P Value |
|--|-------------------|---------|
| 28-day death | | |
| Age (per additional year) | 1.03 [1.00–1.07] | 0.04 |
| SOFA score at ICU admission (per additional point) | 1.18 [1.03–1.30] | <0.01 |
| Hospital death | | |
| <50,000 platelets/microliter at diagnosis (yes vs. no) | 3.37 [0.99–11.39] | 0.05 |
| Age (per additional year) | 1.04 [1.00–1.09] | 0.04 |
| SOFA score at ICU admission (per additional point) | 1.20 [1.05–1.38] | <0.01 |
| Lymphoma-related HLH or HLH of unknown origin (yes vs. no) | 6.27 [1.90–20.36] | <0.01 |

CI = confidence interval; OR = odds ratio; SOFA = sequential organ failure assessment.

criterion was unknown and the cut-off values were merely empirical. Third, some criteria (eg, NK cell activity, soluble interleukin-2 receptor level) are generally unavailable in daily practice and may be of little interest in diagnosing reactive HLH.

Though the HScore has never been properly validated in ICU patients, the confirmed cases had clinical and biological characteristics that made HLH highly probable; fever, splenomegaly, hepatomegaly, and peripheral lymphadenopathy were present in 92%, 39%, 44%, and 47% of the cases. These proportions are close to the ones reported in the literature.^{3,13–15} In contrast, the unconfirmed cases, defined by an HScore <169, had lower proportions of fever (38%), splenomegaly (12%), or hepatomegaly (12%). Besides, the HLH criteria were met in 45% of the confirmed cases versus 3.8% of the unconfirmed cases.

In the present study, hematologic malignancies, especially non-Hodgkin lymphomas, were by far the main HLH-associated conditions but their proportions were lower than in previous case-series.³ Besides, the proportion of patients with known cause of immunosuppression at the time of HLH diagnosis (45%) was smaller than the one reported by Buyse et al (ie, 68%).⁸ On the contrary, the present group included a nonnegligible proportion of patients with HLH of unknown origin (26%), which is close to the proportion recently reported in 103 Chinese adult patients (23.3%) but much higher than the 3.7% and 8% proportions reported respectively by Ramos-Casals et al³ and Fardet et al.¹⁵ In everyday practice, idiopathic HLH cases are often considered nondiagnosed T lymphomas in which last-chance chemotherapy is sometimes attempted. This observation led us to put lymphoma-related and idiopathic HLH cases into the same subgroup before performing the statistical analyses.

Here, the main reasons for ICU admission were acute respiratory failure (35%) and shock (29%); these proportions are close to those reported by Buyse et al.⁸ The incidence of invasive aspergillosis was also high (n = 18, 25%). Invasive aspergillosis was mainly seen in infection-related HLH (n = 8) rather than in HLH of unknown origin (n = 5) or in lymphoma-related HLH (n = 4). The association between invasive aspergillosis and HLH was described in only a few case reports^{16,17} in which it was associated with hematological malignancies.

In previous studies, the overall reactive-HLH-associated mortality ranged between 22% and 60%.¹⁵ Here, the choice was made to study early mortality, which is more likely linked to the severity of HLH rather than to the underlying diseases or treatment complications. However, in most cases, no single specific cause of death could be identified. Here, the mortality rate was not significantly different between confirmed and unconfirmed cases; however, there was a trend toward a higher mortality rate in unconfirmed cases (which may be explained by higher SOFA scores).

Data about CNS involvement were available only at ICU admission. After admission, most of the patients needed sedation due to severe hemodynamic or respiratory failure making difficult any neurological assessment. Neurological failure was the reason for ICU admission in 6 of the 71 cases: 3 cases of convulsive status epilepticus and 3 cases of unexplained coma. In the univariate analyses, these 6 conditions were not significantly associated with poorer outcome.

Patients with lymphoma-related or HLH of unknown origin tended to have shorter short-term survivals than patients with infection-associated HLH. As mentioned above, the favorable prognosis of Castleman-disease-related HLH, as described by Buyse et al⁸ and Arca et al,¹⁸ may be partly explained by a systematic and early use of etoposide, possibly associated with rituximab.¹⁸

Here, contrary to previous reports, none of hyperferritinemia, hyperbilirubinemia, high C-reactive protein level, or hemophagocytosis features on bone marrow aspirations was significantly associated with higher mortality.³ The advance in age, the SOFA score at ICU admission, lymphoma-related HLH, or HLH of unknown origin were also associated with higher risks of hospital mortality. The already reported poor prognosis of lymphoid-malignancy-associated HLH¹⁵ may be partly explained by the proportion of T-cell lymphomas that have poor prognoses per se due to high refractoriness to initial chemotherapies.¹⁹ Thrombocytopenia <50,000 platelets/microliter was almost associated with increased hospital mortality. In previous studies, this factor was often found associated with poor prognosis.^{8,15,20–22}

Etoposide therapy was used in 41% of the present HLH group versus 80% in Buyse's report. Here, the recourse to etoposide was not found associated with a decrease of mortality rates; however, Buyse et al⁸ and, more recently, Arca et al¹⁸ found a trend toward longer survival in patients given etoposide. This difference may be explained by the high degree of specialization of the hospitals where the latter studies were carried out; in these hospitals, the physicians seem to be quite familiar with HLH management.

The present study has several limitations. One is related to the patient selection and the use of the HScore instead of HLH-2004 criteria. This prevents relevant comparisons with previous results; however, in our setting, the comparison between confirmed and unconfirmed cases supported the accuracy of the HScore in diagnosing HLH. This new score will probably help including more patients in future studies. Another limitation is the low number of participants. Actually, though this group is among the largest ICU-admitted HLH patients known so far, the numbers of patients in the survivor and nonsurvivor groups were low and did not allow accurate statistical estimations. Nevertheless, 1 asset of the present study is its multicentric design (7 ICUs in 3 university hospitals with no hematological specialization); this provides an unbiased idea of the way HLH is currently managed. Furthermore, the majority of the patients were included during the 5 last years of the inclusion period; this reduced the possible bias

related to the technological evolution and the variations in the clinical approach to critical patients that play important roles as determinants of mortality. Relatively poor usage of chemotherapy in conventional ICUs should lead to the transfer of these patients to specialized centers more familiar with the management of acute hematological malignancies.

In conclusion, the present results that stem from a broad spectrum of clinical conditions were able to identify reliable prognostic factors of early death that may help a quick identification of patients requiring ICU admission. The 28-day mortality was linked to classical ICU prognostic factors, whereas hospital mortality was, in addition, linked to the underlying disease. These results suggest that organ failure overtops the classical prognostic factors identified in adult patients with HLH. This failure may be prevented by timely HLH diagnosis, use of specific cytotoxic therapies, and the control of the underlying disease with, as outcome, a reduction of early HLH-related mortality.

REFERENCES

- Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology*. 2009;2009:127–131.
- Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–131.
- Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014;383:1503–1516.
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore). *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2613–2620.
- Creput C, Galicier L, Buyse S, et al. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2008;34:1177–1187.
- Lane S, Andrist C, Nagarajan A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in a 25-year-old presenting with multisystem organ failure. *West Virginia Med J*. 2013;109:22–23.
- Imashuku S, Hlbi S, Todo S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1997;130:352–357.
- Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010;36:1695–1702.
- Trottestam H, Horne A, Arico M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011;118:4577–4584.
- Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol*. 2013;161:609–622.
- Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:387–392.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813–1821.
- Riviere S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a multicenter retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. 2014;127:1118–1125.
- Otrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015;90:220–224.
- Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine*. 2014;93:100–105.
- Halasa NB, Whitlock JA, McCurley TL, et al. Fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus infection in a patient with a novel mutation in the signaling lymphocytic activation molecule-associated protein. *Clin Infect Dis*. 2003;37:e136–e141.
- Larbcharoen N, Aroonroch R, Kanoksil W, et al. Infection-associated hemophagocytic syndrome among patients with dengue shock syndrome and invasive aspergillosis: a case series and review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42:1106–1112.
- Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol*. 2014;168:63–68.
- Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*. 2013;31:1970–1976.
- Tiab M, Mechinaud F, Hamidou M, et al. Hemophagocytic syndromes. A series of 23 cases. *Ann Med Interne*. 1996;147:138–144.
- Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:191–197.
- 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;49:633–639.

PERSPECTIVES

Le SAM est une pathologie grave, et la survenue d'une défaillance d'organe dans ce contexte n'est pas exceptionnelle. Le contrôle de la réaction inflammatoire et une prise en charge étiologique précoces sont indispensables afin d'espérer diminuer la mortalité en lien avec cette affection.

L'établissement du diagnostic positif de SAM est une démarche difficile et représente un écueil notable pour la réalisation d'essais cliniques prospectifs de grande envergure. L'émergence d'outils précieux comme le HScore nous seront d'une grande aide à l'avenir, afin de mieux identifier ces malades qui nécessitent une intervention thérapeutique rapide. Les neuf critères définis par Fardet et al (1), pris en compte dans le calcul du HScore ont été déterminés à partir d'une large cohorte de patients adultes atteints de SAM pris en charge en région parisienne. Les variables incluses dans le HScore présentent l'avantage d'être très facilement évaluables en pratique clinique quotidienne et semblent beaucoup plus adaptés à la population adulte que les critères HLH-2004 jusque là importés de l'expérience pédiatrique. Si ce score n'a pas encore été utilisé en recherche clinique, nous verrons à n'en pas douter apparaître des études cliniques sur le SAM utilisant le HScore comme critère d'inclusion principal.

Outre les difficultés diagnostiques rencontrées vis à vis du SAM, les armes thérapeutiques dont nous disposons sont peu nombreuses et n'ont guère été étudiées que sur des données rétrospectives. Notre défaut de compréhension de la genèse des formes secondaires de SAM est à l'origine du nombre restreint d'options thérapeutiques. Alors que seule la compréhension des formes pédiatriques de SAM intéressait les équipes de recherche jusqu'au début des années 2000, de nombreux efforts sont maintenant déployés pour déterminer les mécanismes de survenue du SAM chez l'adulte.

Si les formes primitives et les formes réactives de SAM sont classiquement distinguées, on admet communément que nombreux patients présentant un SAM secondaire présentent des prédispositions génétiques à la survenue de l'affection (2). Des études sont actuellement en cours afin de rechercher des polymorphismes des gènes des formes pédiatriques chez ces malades présentant des formes réactives de SAM. Certains auteurs ont émis des hypothèses concernant l'apparition avec l'âge de mutations incidentes prédisposant à l'apparition du SAM (3,4). Cette hypothèse pourrait expliquer la susceptibilité individuelle des patients à développer un SAM lors de la survenue d'un facteur connu comme potentiellement déclencheur.

L'étoposide est la molécule historiquement utilisée pour le contrôle de la réponse inflammatoire observée au cours du SAM (5). L'étoposide agit en inhibant la topoisomérase II provoquant des dommages irréversibles de l'ADN. Elle cible tout particulièrement les cellules T, permettant une suppression quasi-immédiate de la réaction inflammatoire démesurée caractéristique du SAM. Peu d'autres traitements ont été proposés pour juguler les phénomènes inflammatoires du SAM. L'alemtuzumab, un anticorps monoclonal

anti-CD52 ciblant les lymphocytes matures a été proposé comme traitement de sauvetage chez les malades réfractaires à l'étoposide, dans l'attente de l'efficacité du traitement étiologique, mais les résultats sont inconstants (6).

REFERENCES

1. 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: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
2. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015;125(19):2908–14.
3. Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Feb;24(1):9–15.
4. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5794–8.
5. Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer*. 1980 May 15;45(10):2516–20.
6. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, Weinstein JL, Kanter J, Skiles J, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jan;60(1):101–9.

1 illustration 3 tableaux
Th. Méd : Lyon 2016 n°

Résumé :

Introduction - Le Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) est une affection grave se compliquant fréquemment d'une défaillance d'organe et d'importants taux de mortalité. L'objectif de ce travail rétrospectif était de décrire une cohorte de patients présentant un SAM et ayant séjourné en réanimation au CHU de Lyon au cours de la prise en charge de leur affection, afin d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de mortalité précoce.

Méthodes - Le diagnostic positif de SAM était défini par une valeur du HScore supérieure ou égale à 169. Des analyses statistiques en uni- et multivarié ont été réalisées pour rechercher des facteurs de risque associées à la mortalité à 28 jours après admission en réanimation, et à la mortalité hospitalière. Soixante et onze malades répondant à ces critères ont été retrouvés sur une période s'étendant de Janvier 2002 à Juillet 2014.

Résultats - La mortalité toutes causes confondues à 28 jours de l'admission en réanimation était de 38%, tandis que la mortalité hospitalière était de 68%. Les facteurs retrouvés comme significativement associés à la mortalité à 28 jours étaient le degré de défaillance d'organe évalué par le SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score à l'admission et l'avancée en âge. Les facteurs retrouvés comme significativement associés à la mortalité hospitalière étaient le SOFA score à l'admission, l'avancée en âge, et un SAM secondaire à une pathologie lymphomateuse ou dont la cause restait indéterminée.

Conclusions - Le degré de défaillance d'organe prime sur les facteurs pronostiques habituellement décrits pour le SAM dans notre cohorte de patients adultes admis en réanimation. Les taux élevés de mortalité de ces patients présentant une défaillance d'organe incitent à une intervention thérapeutique précoce, ciblant la réponse inflammatoire en elle-même et la prise en charge de l'affection causale.

Abstract :

Introduction - Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a critical condition that may lead to organ failure and early death. The aim of this retrospective observational study was to describe a cohort of HLH patients admitted to intensive care unit (ICU) and investigate the risk factors of early death.

Methods - A positive HLH diagnosis was defined by an HScore 169. Uni- variate and multivariate analyses were carried out to investigate hospital and 28-day mortality risk factors. Between January 2002 and July 2014, 71 HLH cases were seen at our institution.

Results - The overall 28-day mortality (start at ICU admission) and hospital mortality were 38% and 68%, respectively. The factors associated with increased 28-day mortality were the sequential organ failure assessment score at ICU admission ($P < .001$) and advance in age ($P = 0.03$). The factors associated with increased hospital mortality were a high sequential organ failure assessment score at ICU admission ($P < 0.01$), advance in age ($P = 0.04$), and the presence of lymphoma-related HLH or HLH of unknown origin ($P < 0.01$).

Conclusion - Organ failure overtops the classical early-death risk factors in adult ICU-admitted HLH patients. This failure and the subsequent early death may be prevented by timely specific cytotoxic therapies and the control of the underlying disease.

MOTS CLES :

Syndrome d'Activation Macrophagique, Syndromes hémophagocytaires
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Macrophage Activation Syndrome

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Pascal SEVE

Membres : Madame le Professeur Isabelle DURIEU
Monsieur le Professeur Arnaud HOT
Monsieur le Professeur Laurent ARGAUD
Monsieur le Docteur Stéphane DURUPT

DATE DE SOUTENANCE :

3 Mars 2016

ADRESSE DE L'AUTEUR :

thomas.barba@chu-lyon.fr