



**HAL**  
open science

# Syndrome d'activation macrophagique secondaire au sepsis : étude rétrospective rouennaise en réanimation médicale ; comparaison d'évolution avec une cohorte contrôle de sepsis

Diane Ducloux

► **To cite this version:**

Diane Ducloux. Syndrome d'activation macrophagique secondaire au sepsis : étude rétrospective rouennaise en réanimation médicale ; comparaison d'évolution avec une cohorte contrôle de sepsis. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02333796

**HAL Id: dumas-02333796**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333796>**

Submitted on 25 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

Par

DUCLOUX DIANE

Née le 03/05/1990

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 OCTOBRE 2019

Syndrome d'activation macrophagique secondaire au sepsis : étude  
rétrospective Rouennaise en réanimation médicale ; comparaison  
d'évolution avec une cohorte contrôle de sepsis

**PRESIDENT DE JURY :**

Pr Hervé LEVESQUE

**DIRECTEUR DE THESE :**

Dr Maximilien GRALL

**MEMBRES DU JURY :**

Pr Fabienne TAMION

Dr Emmanuel BESNIER

Dr Steven GRANGE

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD-ZMUDA**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I - MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	HCH-CBC	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile

Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
M. <b>Jean-François MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>sumombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surembre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mr Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie



Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mr Jean-François <b>HOUIVET</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
-------------------------	---------------

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

## LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Serguei <b>FETISSOV</b> (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>21</b>
<b>A. GENERALITES :</b> .....	21
<b>B. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	22
<b>C. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET PARACLINIQUE</b> .....	22
<i>i. Clinique</i> .....	22
<i>ii. Biologie</i> .....	23
<i>iii. Immunologie et cytologie</i> .....	24
<b>D. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	26
<b>E. CONSEQUENCES</b> .....	27
<b>F. CRITERES DIAGNOSTICS</b> .....	29
<b>G. ETIOLOGIES</b> .....	30
<i>i. Formes primaires</i> .....	30
<i>ii. Formes secondaires</i> .....	31
<b>H. THERAPEUTIQUE</b> .....	34
<b>I. SITUATIONS CLINIQUES</b> .....	36
<i>i. Les SAM associés aux tumeurs</i> .....	36
<i>ii. Les SAM associés aux infections :</i> .....	37
<i>iii. Cas particulier : les tempêtes cytokiniques « SAM like »</i> .....	39
<i>iv. Les SAM associés aux maladies auto-immunes.</i> .....	40
<i>v. Les SAM en unité de soins intensifs</i> .....	40
<i>vi. Synthèse</i> .....	41
<b>J. PRONOSTIC</b> .....	42
<b>K. RATIONNEL DE L'ETUDE</b> .....	43
<b>II. MATERIEL ET METHODE</b> .....	<b>44</b>
<b>A. CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE</b> .....	44
<b>B. POPULATION : CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION</b> .....	44
<b>C. DONNEES RECUEILLIES</b> .....	45
<b>D. ANALYSES STATISTIQUES</b> .....	47
<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>48</b>
<b>A. DESCRIPTION GENERALE DES POPULATIONS</b> .....	49
<b>B. MORBI-MORTALITE</b> .....	51
<b>C. SUPPLEANCE D'ORGANES</b> .....	52
<b>D. UTILISATION DES AMINES</b> .....	53
<b>E. ORIGINE DU SEPSIS</b> .....	53
<b>F. DOCUMENTATION MICRO BIOLOGIQUE</b> .....	54
<b>G. DONNEES BIOLOGIQUES</b> .....	56
<b>H. SCORE HLH ET HSCORE</b> .....	57
<b>I. TRAITEMENT SPECIFIQUE DU SAM</b> .....	57
<b>J. DUREE D'HOSPITALISATION</b> .....	58
<b>K. ANALYSE EN SOUS GROUPE DE LA POPULATION SAM</b> .....	58
<b>L. DEVENIR</b> .....	60
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>62</b>
<b>A. MORTALITE</b> .....	62

<b>B.</b>	<b>ATTEINTES D'ORGANES .....</b>	<b>63</b>
<b>C.</b>	<b>UTILISATIONS D'AMINES.....</b>	<b>65</b>
<b>D.</b>	<b>SCORE DIAGNOSTIC ET BIOLOGIE.....</b>	<b>65</b>
<b>E.</b>	<b>DEVENIR .....</b>	<b>67</b>
<b>F.</b>	<b>DONNEES MICROBIOLOGIQUES.....</b>	<b>67</b>
<b>G.</b>	<b>PROFIL.....</b>	<b>69</b>
<b>H.</b>	<b>TRAITEMENTS .....</b>	<b>69</b>
<b>I.</b>	<b>IMPACT .....</b>	<b>70</b>
<b>J.</b>	<b>BIAIS DE L'ETUDE.....</b>	<b>71</b>
<b>K.</b>	<b>TRAITEMENTS A VENIR ? .....</b>	<b>72</b>
<b>V.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>76</b>
	<b>ANNEXES .....</b>	<b>77</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>81</b>



## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AJIS** : arthrite juvénile idiopathique systémique  
**ALAT** Alanine-Amino-Transférase  
**ASAT** : Aspartate-Amino-Transférase  
**BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive  
**BK** : bacille de Koch  
**CAR** : chimeric antigen receptor  
**CIVD** : coagulation intravasculaire disséminée  
**CMV** : cytomegalovirus  
**CRP** : protéine C active  
**CSF** : colony-stimulating factor  
**EBER** : Epstein Barr early RNAs  
**EBNA**: Epstein-bar nuclear *antigen*  
**ECMO** : extracorporeal membrane oxygenation  
**EBV** : Epstein-Barr virus  
**GammaGT** : gamma glutamyl transférase  
**HHV** : Virus herpes humain  
**HLH** : hemophagocytic lymphohistocytosis  
**HTA** : hypertension artérielle  
**IFN** : interferon  
**IGS2** : Index de Gravité Simplifié II  
**IL** : interleukine  
**IRM** : imagerie par résonance magnétique  
**JAK** : Janus Kinase  
**LDH** : lactate deshydrogénase  
**LCR** : liquid céphalo-rachidien  
**LED** : lupus érythémateux disséminé  
**M- CSF** : macrophage colony stimulating factor  
**PAL** : phosphatase alcaline  
**PCT** : procalcitonine  
pH: potentiel hydrogène  
**TLR** : Toll Like receptor  
**TNF** : tumor necrosis factor  
**TP** : temps de prothrombine  
**TCA** : temps de céphaline activée  
**NK** : natural killer  
**SAM** : syndrome d'activation macrophagique  
**SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe  
**SOFA** : Sequential Organ Failure Assessment  
**VIH** : virus immunodéficience humaine  
**VHB** : virus hépatite B  
**VZV** : varicelle zona virus

## I. INTRODUCTION

### a. Généralités :

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) également appelé syndrome d'hémophagocytose ou syndrome d'activation lympho histiocytaire est une maladie rare, grave et souvent fatale (annexe I).

Il existe deux formes :

- La forme primaire est d'origine génétique. Il va exister des mutations affectant la cytotoxicité des lymphocytes et la régulation immunitaire. Celle-ci est plus fréquente chez l'enfant.
- La forme secondaire est acquise et prédomine chez l'adulte. On retrouve souvent un facteur déclenchant comme une pathologie infectieuse, auto-immune ou auto inflammatoire. Un déficit immunitaire acquis peut favoriser l'apparition de ce syndrome.

Il est la conséquence d'un état d'hyperinflammation secondaire à une réponse immunitaire majeure mais inefficace entraînant une activation inadaptée des macrophages et des lymphocytes et donc une inflammation systémique grave et diffuse. Ce mécanisme s'explique par une hyperactivation lymphocytaire comprenant les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et les cellules *Natural Killer* (NK) associée à une prolifération histiocytaire macrophagique dans la moelle osseuse et dans les organes lymphoïdes secondaires (1). La survie inappropriée des histiocytes et des lymphocytes T cytotoxiques conduit à une tempête cytokinique, une hémophagocytose et une atteinte d'organes multiples.

Reconnaître ce syndrome est un enjeu majeur, notamment en médecine intensive. En effet, Okabe *et al.* ont montré que le SAM était sous diagnostiqué, particulièrement dans les chocs septiques et les syndromes de défaillance multiviscérales (2). Un diagnostic précoce est alors indispensable afin d'améliorer son pronostic, en prévenant les dommages irréversibles des différents organes touchés et en diminuant la mortalité estimée selon les études à plus de 50% (3,4). Son diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, couplés à la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive.

Une prise en charge rapide et agressive permet de limiter l'orage cytokinique et de ralentir la progression de la maladie. Néanmoins, le diagnostic initial n'est pas toujours aisé à la phase précoce, notamment lorsque le tableau clinico-biologique est incomplet. La prise en charge diagnostique et thérapeutique a principalement été étudiée pour la forme primaire en pédiatrie.

## **b. Epidémiologie**

L'incidence du SAM est d'environ 1/800 000 personnes par an aux USA, en Suède et en Italie (5). Il existe des variabilités géographiques avec une incidence plus élevée notamment au Japon pouvant suggérer une susceptibilité génétique ou des facteurs environnementaux.

Parmi les SAM secondaires, 58% sont d'origine infectieuse dont 28% causés par l'Epstein Bar Virus (EBV). Dix-neuf pourcents seraient associés à un lymphome et dans une moindre mesure 9% à une maladie auto-immune (6).

## **c. Diagnostic clinique et paraclinique**

### **i. Clinique**

Les symptômes du SAM sont aspécifiques et apparaissent de manière aiguë ou sub aiguë en une à quatre semaines (tableau 1). La fièvre est quasi constante. Une fièvre persistante inexplicée ou une fièvre qui s'aggrave pendant le traitement d'une infection doit faire évoquer le diagnostic de SAM. Une hépato splénomégalie, par infiltration tissulaire des histiocytes, est fréquemment associée. On observe aussi une altération de l'état général avec la classique triade asthénie, anorexie et amaigrissement. Parfois, il peut exister une atteinte cutanée associée à type de panniculite histiocytaire macrophagique ou aspécifique comme un rash érythémateux ou un purpura pétéchial.

D'autres atteintes sont également possibles.

L'atteinte pulmonaire, qui survient dans la moitié des cas se traduit par une détresse respiratoire avec oxygénodépendance, conséquence d'un infiltrat diffus pouvant évoluer vers un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) avec nécessité de suppléance par ventilation mécanique. Il s'agit d'une atteinte de mauvais pronostic (7).

Des manifestations neurologiques se retrouvent dans un quart des cas avec convulsions, troubles de l'humeur ou de la personnalité, troubles de la conscience voir coma, atteinte des

paires crâniennes, méningo-encéphalite, thrombose du sinus caverneux ou encore hémorragie sous arachnoïdienne. Une atteinte neurologique est un marqueur de mauvais pronostic et est souvent associée à un stade tardif de la maladie, bien qu'une apparition précoce soit possible (8,9).

Une atteinte rénale est fréquente, et peut nécessiter une épuration extra rénale dans 59 % des cas. Un tiers des patients survivants aurait une atteinte chronique rénale à 6 mois (10).

Les manifestations digestives sont aspécifiques : douleurs abdominales, diarrhée, hémorragie digestive.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés dans le SAM sont rapportés dans le tableau 1.

<b>Tableau 1</b>	
<b>Prévalence des signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique d'après Rouphael et al (11)</b>	
Fièvre	70-100%
Splénomégalie	70-100%
Hépatomégalie	40-95%
Adénopathie	15-50%
Rash cutané	5-65%
Signes neurologiques	20-50%

## ii. Biologie

La cytopénie présente à la numération formule sanguine est un des éléments clés du diagnostic. Une bicytopénie (anémie et thrombopénie principalement) est observée chez 80% des adultes et une leucopénie dans 69%. La thrombopénie est principalement d'origine centrale mais peut être d'origine périphérique en cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associée. L'anémie est normochrome normocytaire arégénérative avec possiblement des stigmates d'hémolyse intra tissulaire.

Il existe une atteinte du bilan hépatique chez près de 40% des patients avec typiquement une cytolysé hépatique précoce et une cholestase ictérique plus tardive, élément de mauvais pronostic. L'atteinte peut évoluer vers une insuffisance hépato cellulaire (12).

L'hypertriglycémie (> 1,67 mmol/l) est le témoin de l'inhibition de la lipoprotéine lipase par les taux élevés de TNF- $\alpha$ . On la retrouve chez près de 69% des patients.

L'hyperferritinémie est observée chez 90% des malades avec des chiffres pouvant être très élevés (13). Ses mécanismes sont multiples : excès d'excrétion par les macrophages, relargage lors de l'érythrophagocytose, syndrome inflammatoire voire cytolysé hépatique. Sa

surveillance est utile pour l'évaluation de la réponse au traitement. La ferritinémie est en effet étroitement liée à l'activité de la maladie. Une décroissance de moins de 50% du taux initial après traitement est un facteur de mauvais pronostic (14). Par ailleurs, l'équipe de Fardet et *al* suggère dans une étude de 42 patients dont 21 avec un syndrome d'activation macrophagique confirmé ou suspect, que la ferritine glycosylée pourrait être un marqueur utile pour le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique.

Des troubles de l'hémostase peuvent être présents avec notamment une hypofibrinogémie. Ils peuvent être secondaires à une consommation de facteurs, dans le cadre d'une activation des voies de la coagulation avec, à l'extrême, une CIVD (15). Ils peuvent être aussi secondaires à un défaut de synthèse dans le cadre d'une insuffisance hépatocellulaire (60%) (5).

L'ensemble du tableau biologique est résumé dans le tableau 2.

**Tableau 2**

**Prévalence des signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique d'après Rouphael et *al* (11)**

Anémie	90-100%
Thrombopénie	80-100%
Neutropénie	60-90%
Hypertriglycémie	60-70%
Hypofibrinogémie	65-85%
Elevations des transaminases	35-90%
Hyperbilirubinémie	35-75%
Augmentation des LDH	45-55%
Hyperferritinémie	55-70%

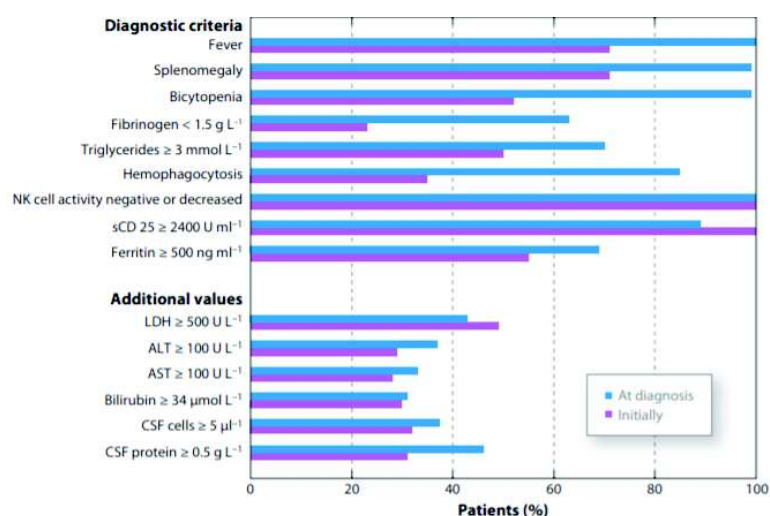
### iii. Immunologie et cytologie

Les anomalies immunologiques secondaires au SAM peuvent être révélées 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, qui reflètent le niveau d'activation des cellules T (16). Ces techniques sont néanmoins peu réalisables en routine et n'ont été validées que sur des populations pédiatriques (17,18).

L'observation d'images d'hémophagocytose sur un prélèvement de moelle osseuse ou au sein d'un organe hématopoïétique secondaire (adénopathie, foie, rate,...) est un argument en faveur du diagnostic. Bien qu'essentielle pour infirmer un diagnostic différentiel ou rechercher un facteur déclenchant, l'hémophagocytose retrouvée au myélogramme peut

arriver tardivement et n'est corrélée ni à la fièvre ni à la ferritinémie. Elle n'est donc pas considérée comme essentielle au diagnostic. L'hémophagocytose est un processus physiologique qui consiste en la phagocytose de cellules hématopoïétique par des macrophages activés. Le myélogramme est l'examen de choix pour la recherche de telles images avec une sensibilité de 70 à 85% contre 64% pour la biopsie ostéo-médullaire et une spécificité de 60% (5,19–21). Les critères diagnostiques cytologiques du SAM ne sont pas consensuels et restent débattus dans la littérature. Classiquement il est retenu en faveur du diagnostic une hémophagocytose significative avec plus de 2% de cellules nucléées et de la moelle avec une richesse cellulaire conservée à la phase initiale. 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 observés dans de multiples situations notamment au cours d'états septiques sévères, de poly transfusion ou encore d'hémopathie (22,23). Strauss *et Al.* ont mis en évidence la présence de signes d'hémophagocytose chez 69 patients sur une cohorte de 107 patients décédés sans qu'ils aient les critères diagnostiques de SAM (21). A l'inverse, devant une forte suspicion clinique, il ne faudra pas hésiter à renouveler l'examen car l'activité hémophagocytaire des macrophages est variable dans le temps et peut être absente à la phase initiale de la maladie (1,19).

La figure 1 illustre bien l'apparition retardée de certains signes cliniques, biologiques ou cytologiques chez des patients atteints d'un SAM, entre le premier examen réalisé (barre mauve) et celui ayant permis de poser le diagnostic (barre bleue).

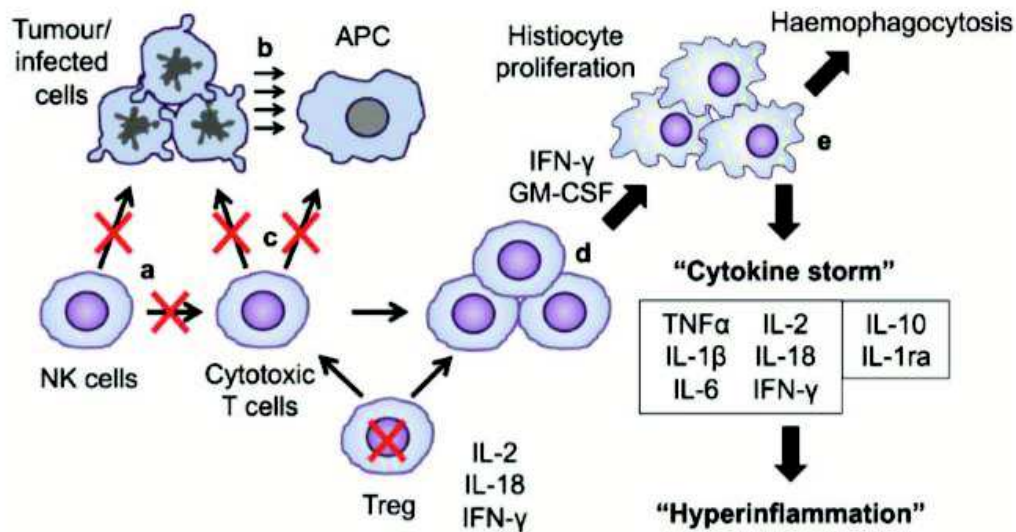


Abréviations: ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; CSF, liquide céphalo rachidien; LDH, lactate déshydrogénase; Cellule NK, cellule natural killer; sCD, récepteur soluble de l'IL-2

#### **d. Physiopathologie**

Les mécanismes physiopathologiques du SAM ont principalement été étudiés dans les SAM primaires de la population pédiatrique. Il s'agit d'un état d'hyper-inflammation avec une réponse immunitaire aberrante médiée par les lymphocytes T et entraînant une tempête cytokinique intense, conséquence d'une défaillance de la fonction cytolytique normale des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques. Le dénominateur commun à toutes les formes de SAM est un défaut de cytotoxicité cellulaire directe des cellules NK et des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> (24) sans modification de leur pouvoir d'activation ni de production de cytokine et donc une incapacité du système immunitaire à limiter de manière adéquate les effets stimulateurs de divers déclencheurs. Sous l'effet d'une stimulation, il apparaît une activation normale mais inefficace du système lymphocyte T CD8<sup>+</sup> / NK laissant persister l'agent causal mais aussi les cellules présentatrices d'antigènes. Il en résulte une incapacité à éliminer l'antigène. La stimulation initiale peut avoir une étiologie diverse : infection, cellules malignes, maladie auto immune ou auto inflammatoire. Ces cellules vont poursuivre leur activité naturelle, c'est-à-dire qu'elles vont favoriser l'expansion et l'activation des lymphocytes T/CD8 et NK via la sécrétion d'IL-12 et de TNF- $\alpha$ . Cela va entraîner une stimulation prolongée et répétée de récepteur TLR (Toll Like receptor) de l'immunité innée. Il en résulte une activation non contrôlée de cellules présentatrices d'antigènes (macrophage, cellule dendritique) et des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> effecteurs (25) (26). La réponse immunitaire inappropriée entraîne un état d'hyper inflammation avec un mécanisme d'auto entretien : la tempête cytokinique. Cet orage cytokinique est à l'origine de la production inadaptée et excessive de médiateurs de l'inflammation : interféron-gamma (IFN $\gamma$ ), de TNF- $\alpha$ , d'IL-1, d'IL-6, d'IL-8, d'IL-10 et d'IL-18. Il en résulte une réponse inflammatoire disproportionnée et systémique avec un tableau clinique bruyant donnant à l'extrême une situation de défaillance multiviscérale et un phénomène d'hémophagocytose pouvant intéresser les érythrocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles ou les plaquettes (15,27,28). On va donc retrouver des taux très élevés de cytokines pro inflammatoires qui, en l'absence d'un mécanisme de régulation, entraînent des lésions tissulaires voire le décès. Le rétrocontrôle positif amplifie sans fin cette réponse avec une prolifération lymphohystiocitaire, responsable du syndrome tumoral et de l'orage cytokinique (figure 2).

Figure 2 : Physiopathologie selon Carter et al (29)



- (a) La fonction cytotoxiques des cellules NK ne parvient pas à éliminer le pathogène (cellules tumorales ou infectées) ni les cellules T cytotoxiques
- (b) Les cellules infectées persistent et entraînent une stimulation persistante via la poursuite de la présentation d'antigène
- (c) la fonction cytotoxique des lymphocytes T cytotoxiques ne parvient pas à éliminer les cellules tumorales / infectées et les cellules présentatrices d'antigène. Les lymphocytes T régulateurs sont dépassés
- (d) La prolifération de la population de lymphocytes T cytotoxiques activés induit l'activation et la prolifération des macrophages tissulaires (histiocytes)
- (e) Les histiocytes activés s'hémophagocytent et produisent une tempête cytokinique. Cela provoque un déséquilibre de cytokines pro et anti inflammatoires responsable de la fièvre et du syndrome hémophagocyttaire hyper-inflammatoire

### e. Conséquences

L'activation des lymphocytes T se reflète via l'augmentation sanguine du taux de beta2 microglobuline, des taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2R) et de l'IFN $\gamma$ . A contrario il existe un effondrement des taux plasmatiques d'IL-4, témoin du déséquilibre de la balance Th1/Th2 (30). Ces éléments permettent d'expliquer les éléments clinico-biologiques du tableau :

- La fièvre est liée à la sécrétion d'IL 1 et de TNF- $\alpha$ .
- Les cytopénies sont la conséquence d'une phagocytose des précurseurs hématopoïétiques. Il existe également une déplétion des précurseurs myéloïdes, témoin de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'INF $\gamma$ , le TNF- $\alpha$  et l'IL-1. Il peut également s'y associer une part périphérique (CIVD, érythrophagocytose extra hématopoïétique).



- L'hypo-fibrinogénémie peut s'expliquer par l'atteinte hépatique mais également par la sécrétion d'activateur du plasminogène par les monocytes activés.
- L'hypertriglycéridémie est le reflet du déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF- $\alpha$ .
- L'hyperferritinémie résulte de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et de l'atteinte hépatique.
- L'atteinte hépatique provient de l'activation macrophagique intra hépatique (cellules de Kuppfer) ainsi que de l'induction par l'IFN $\gamma$  de la molécule pro apoptotique Fas sur les hépatocytes ayant comme conséquence une cytolysse hépatique. Enfin, le Colony-stimulating Factor (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et une fibrose portale. Le TNF- $\alpha$  et l'IL-1 sécrétés par les monocytes participent aussi à l'atteinte hépatique : le TNF- $\alpha$  entraîne une élévation des transaminases et une cholestase hépatique, l'IL-1 diminue la sécrétion biliaire. L'altération des fonctions hépatiques est presque constante et d'intensité variable.
- L'augmentation possible des lactates déshydrogénases (LDH) plasmatiques est le reflet de la lyse cellulaire.
- L'organomégalie est liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés
- L'hypercytokinémie est corrélée à un pronostic moins bon et est considérée pour certains comme le principal facteur pronostic de la maladie et donc de la morbi mortalité (31).

Le tableau 3 résume l'ensemble des cytokines et leurs effets clinico-biologiques.

**Tableau 3 les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le syndrome d'activation macrophagique selon Berrady et Bono (32)**

	Cytokines impliquées
<b>Fièvre</b>	TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6
<b>Cytopénie</b>	TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN $\gamma$
<b>Elévations des transaminases</b>	TNF- $\alpha$ , IL-1
<b>Hypertriglycéridémie</b>	TNF- $\alpha$ , M-CSF
<b>Inhibition de la lipoprotéine lipase</b>	TNF- $\alpha$
<b>Hypofibrinogémie, CIVD</b>	IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$
<b>Troubles neurologiques</b>	IL-1, TNF- $\alpha$
<b>Diminution de l'activité NK</b>	TNF- $\alpha$
<b>Infiltration lymphohistiocytaire</b>	IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$
<b>Hémophagocytose</b>	M-CSF, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$
<b>Insuffisance rénale</b>	IL-6

TNF : tumor necrosis factor ; IL : interleukine ; M-CSF : macrophage colony-stimulating factor.

## f. Critères diagnostics

Dans la littérature, les critères diagnostics les plus utilisés sont ceux de la société savante Histiocyte Society éditée en 1994 et revu en 2004 sous forme d'un score utilisant des critères clinico-biologiques. Initialement validé puis utilisé dans la population pédiatrique, il a été généralisé à la population adulte.

Un score d'au moins 5 sur 8 est en faveur du diagnostic de SAM (tableau 4). Néanmoins, ce score n'est pas toujours facilement applicable en pratique courante. En effet, le dosage de l'activité des cellules NK et le taux de récepteur soluble d'IL-2 ne sont pas accessibles aisément en routine (5).

<b>Tableau 4</b>
<b>Critères diagnostiques du HLH-2004</b>
<b>Etat fébrile &gt; 38,5°</b>
<b>Splénomégalie</b>
<b>Cytopénie de ≥2 lignées</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Hémoglobinémie &lt; 9g/dl</b></li><li>- <b>Thrombopénie &lt; 100 G/L</b></li><li>- <b>Neutrophiles &lt; 1G/L</b></li></ul>
<b>Hypertriglycémie ≥3 mmol/l à jeûn ou hypofibrinogénémie ≥1,5g/l</b>
<b>Présence d'hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions</b>
<b>Diminution ou absence d'activité des cellules NK</b>
<b>Ferritinémie ≥à 500 µg/l</b>
<b>sCD25 (récepteur soluble de l'IL-2 ) &gt; 2 400 U/ml</b>

Un autre score a été développé par l'équipe d'hématologie de l'Hôpital Saint Antoine (Paris) en 2014, le HS score. Il est basé sur l'étude rétrospective d'une cohorte de 312 patients adultes suspects de SAM en se basant sur 10 variables (tableau 5) (33). Il a l'avantage d'être facile d'utilisation en pratique quotidienne et accessible en ligne (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>). Un HScore > 169 est en faveur d'un diagnostic de SAM (sensibilité de 93% et une spécificité de 86%).

<b>Tableau 5 : calcul score de Saint Antoine</b>	
<b>HS Score</b>	<b>Points</b>
<b>Immunosuppression sous jacente</b>	Non = 0 oui = 18
<b>Température (°C)</b>	< 38,4° = 0 38,4° - 39,4° = 33 > 39,4° = 49
<b>Organomégalie</b>	Non = 0 Hépatomégalie OU splénomégalie = 23 Hépatomégalie ET splénomégalie = 38
<b>Cytopénie</b> - Hb < 9.2 g/dl - Plaquette < 110 G/L - Leucocyte < 5 G/L	1 lignée = 0 2 lignées = 24 3 lignées = 34
<b>Ferritinémie (ng /ml)</b>	< 2000 = 0 2 000 - 6 000 = 35 > 6000 = 50
<b>Triglycéridémie (mmol/l)</b>	< 1,5 = 0 1,5-4 = 44 >4 = 64
<b>Fibrinogénémie (mg/L)</b>	>2,5 = 0 < ou égal 2,5 = 30
<b>ASAT (UI/L)</b>	<30 = 0 >ou égal 30 = 19
<b>Images d'hémophagocytose</b>	Non = 0 Oui = 35

### **g. Etiologies**

Classiquement, les causes de SAM sont divisées en deux catégories : les SAM primaires, génétiques, observés principalement chez l'enfant, et les causes secondaires, réactionnelles, observées chez l'adulte. Les SAM primaires et secondaires vont avoir une voie terminale commune mais des racines pathogéniques différentes.

#### *i. Formes primaires*

Elles sont secondaires à des mutations génétiques affectant les fonctions cytotoxiques des lymphocytes T effecteurs et des cellules *Natural Killer* (34). Elles touchent essentiellement les nouveau-nés et nourrissons. On y retrouve habituellement des antécédents familiaux en faveur d'une origine génétique. Différentes formes ont été identifiées :

- Lymphohistiocytose familiale, maladie autosomique récessive due à des mutations inactivatrices du gène de la perforine et des gènes impliqués dans le trafic des granules de cytotoxicité. Elle se manifeste par un tableau neurologique au premier plan et est de pronostic globalement sombre.
- Déficits immunitaires primitifs : anomalies dans le trafic des protéines intracellulaires.
  - Le syndrome de Chediak-Higashi,
  - Le syndrome de Griscelli,
  - Le syndrome de Purtillo : 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 (35). Les malades atteints sont également déficients en cellules NK.

## *ii. Formes secondaires*

Par opposition il n'existe pas d'atteinte familiale. Elles touchent les enfants plus âgés ou les adultes. Elles regroupent plusieurs entités: infectieuse, néoplasique ou auto-immune. Parfois aucune cause n'est retrouvée. Leur physiopathologie exacte n'est pas tout à fait élucidée. La première description d'un syndrome d'hémophagocytose réactionnel est attribuée à Risdall et *al* en 1979 (36). Il existe une prolifération histiocytaire non maligne incontrôlée présentant des propriétés d'hémophagocytose accrues. Le pronostic est mauvais avec une mortalité estimée entre 20 et 60% (5), plus particulièrement pour les SAM paranéoplasiques.

### **1. Formes infectieuses**

Les SAM peuvent être secondaires à un agent infectieux.

L'origine peut être :

- Virale
  - La principale cause de SAM est l'infection à EBV puis les virus du groupe herpes (5).

- VIH seul ou liés à une infection opportuniste ou une néoplasie (notamment lymphome et maladie de Castleman).
- Autres virus : adénovirus, hépatite, parvovirus, grippe.
- Bactérienne y compris mycobactéries et spirochètes.
- Parasitaire : leishmaniose, paludisme, toxoplasmose.
- Fongique : candidémie, cryptococoque, pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose.

## **2. Forme néoplasique**

Il s'agit principalement d'hémopathie maligne notamment le lymphome non Hodgkinien mais sont également décrites les maladies de Hodgkin et de Castleman (37). Quelques cas ont été décrits dans le cadre de tumeurs d'organes solides. Le déclenchement d'un SAM peut être secondaire à l'activité tumorale elle-même ou à l'altération du système immunitaire secondaire au traitement tumoral. En effet, même si les mécanismes ne sont pas parfaitement maîtrisés, l'inflammation caractéristique du cancer semble avoir un rôle majeur (38,39). La chimiothérapie peut quant-à-elle jouer un rôle par libération de cytokine pro inflammatoire via le mécanisme de lyse tumorale (40).

## **3. Formes associées aux maladies auto immunes**

Classiquement on les retrouve dans le Lupus Erythémateux Systémique (LES) et dans la Maladie de Still de l'adulte (10-15%) (41-43). Le syndrome d'activation macrophagique peut survenir au diagnostic de la maladie mais également pendant son évolution. Il est souvent déclenché par un facteur infectieux notamment viral (41). Son apparition peut également être favorisée par un traitement immunosuppresseur sous jacent et /ou une infection opportuniste. Le LES étant plus fréquent que la maladie de Still de l'adulte, il existe plus de données de syndrome d'activation macrophagique associé au LES avec une prévalence estimée entre 0,9 et 9% (29,43-45). Dans le travail rétrospectif d'Ahn et al qui étudiait les patients atteints de LES se présentant avec de la fièvre, un diagnostic de SAM était posé dans un tiers des cas dont 35% sont décédés contre 3% sans SAM (46).

Le syndrome d'activation macrophagique a été rapporté dans la plupart des maladies rhumatismales, mais également dans la maladie de Kawasaki et les syndrome de fièvres périodiques (29,47) (tableaux 6 et 7). L'immunodépression et les infections associées sont probablement les facteurs déclenchant.

**Tableau 6 Epidémiologie du syndrome d'activation macrophagique associé aux maladies auto immune selon Kumakura et al (48) n = 116**

Lupus érythémateux systémique	52%
Maladie de Still de l'adulte	27%
Dermatomyosite	7%
Polyarthrite rhumatoïde	4%
Syndrome d'Evans	3,4%
Sarcoïdose	1,7%
Autre (sclérodémie systémique, vascularite, syndrome de Sjögren, spondylarthrite ankylisante)	5%

**Tableau 7 Epidémiologie du syndrome d'activation macrophagique associé aux maladies auto immune selon Fuyaka et al (44) n = 30**

<b>Lupus érythémateux systémique</b>	60%
<b>Polyarthrite rhumatoïde</b>	6,5%
<b>Polymyosite / dermatomyosite</b>	6,5%
<b>Sclérodémie systémique</b>	6,5%
<b>Vascularites</b>	3,5%
<b>Maladie de Still de l'adulte</b>	10%
<b>Sjögren</b>	7%

Selon Kumakura et *al*, le sexe masculin, la dermatomyosite et une anémie avec un taux d'hémoglobine < 8g/dl étaient associés à des facteurs de risque de mortalité (48).

Le traitement du syndrome d'activation macrophagique de l'adulte associé aux maladies auto immune va principalement associer une corticothérapie et le traitement du facteur déclenchant. Un traitement immunosuppresseur peut être associé.

Chez l'enfant il est communément décrit dans d'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) où l'infection est identifiée comme facteurs déclenchant dans un tiers des cas (49,50). L'EBV et le VZV (varicelle-zona-virus) sont les plus fréquemment identifiés mais un large panel de pathogènes peut perturber les voies cytolytiques. On le retrouve également présent dans la plupart des maladies rhumatismales avec probablement un rôle majeur de l'immunosuppression associée et des infections comme facteurs déclenchant (29).

## h. Thérapeutique

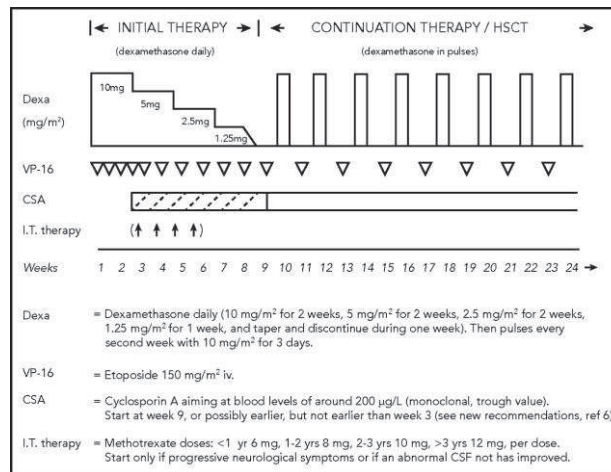
Le pronostic du SAM est souvent sombre. Compte tenu que le syndrome d'activation macrophagique est étroitement en lien avec la cascade cytokinique, une connaissance et une compréhension de l'immunologie et de la pathogénèse est essentielle pour un traitement spécifique cible. Actuellement le traitement du SAM reste principalement étiologique en identifiant puis en traitant le facteur causal quand cela est possible. A ce jour aucun traitement n'est validé pour le SAM de l'adulte. La rareté de la maladie, son hétérogénéité et les facteurs déterminants rendent difficile un consensus. L'utilisation de corticostéroïdes à fortes doses peut être une aide mais dans plus de la moitié des cas chez l'adulte il existe une corticorésistance (44). D'autres immunosuppresseurs peuvent également être utilisés comme la ciclosporine, qui pourrait jouer un rôle dans la prévention des rechutes notamment dans les formes associées aux maladies auto-immunes. Les traitements anti cytokiniques (par exemple blocage de la voie de l'IL-1) pourraient s'avérer plus efficaces pour atténuer cet effet d'auto-entretien du système immunitaire. Le traitement du facteur causal reste indispensable. Si l'enquête étiologique ne retrouve pas de cause identifiée, il faut alors s'attarder à rechercher une origine tumorale.

En pratique, les recommandations de traitements sont principalement basées sur la littérature pédiatrique ainsi que sur des *cases reports* (51). Récemment, l'équipe de La Rosée *et al.* (51) propose des recommandations basées sur l'opinion d'experts semblant avoir les meilleurs niveaux de preuve disponibles à ce jour. Dans cette revue, les experts étaient constitués de différentes spécialités (hématologie, oncologie, interniste adulte, hématologie et onco-pédiatrie, rhumatologie/immunologie adulte et pédiatre, réanimateur adulte et pédiatre, génétique et immunologie clinique) et les accords divisés en sous catégories : fort consensus (plus de 95% des participants d'accord), consensus (75 à 95% participants d'accord), accord majoritaire (50 à 70% des participants d'accord), pas de consensus (moins de 50% des participants d'accord).

Le protocole HLH 94 révisé en 2004 (figure 3) est un traitement très efficace pour limiter l'hyperinflammation. Il est le traitement de référence des nouveaux nés, des nourrissons et des enfants de moins de 18 ans avec une cause génétique. (Consensus fort) Il est basé sur la combinaison de corticoïdes, d'étoposide, de ciclosporine, voire d'injection intrathécale de méthotrexate s'il existe une atteinte neurologique. Une greffe de moelle osseuse est réalisée au décours. Le rationnel pour l'utilisation des corticoïdes est leur action anti inflammatoire, pro apoptotique. La dexaméthasone est capable de passer la barrière

hémato-méningée. La ciclosporine réduit l'activité lymphocytaire T. Il existe une phase d'induction sur 8 semaines suivie d'une phase de consolidation à partir de la 9<sup>e</sup> semaine. Le traitement intrathécal n'est suggéré qu'en cas de symptôme neurologique progressifs après deux semaines de traitements ou si un LCR initialement anormal ne s'est pas amélioré.

**Figure 3** : protocole HLH



Comme il n'existe aucune étude prospective chez l'adulte le traitement ne peut être standardisé et une adaptation individuelle est indispensable notamment en prenant compte les différentes comorbidités et facteur déclenchant. Du fait de cette hétérogénéité du SAM chez l'adulte, un « protocole unique » ne peut être suffisant. De plus, les traitements sont basés sur de faibles niveaux de preuves. Différentes thérapeutiques sont proposées associant une corticothérapie systémique à d'autres molécules, schéma inspiré du protocole HLH 94.

L'Etoposide est un agent chimiothérapeutique qui lutte spécifiquement contre la prolifération des lymphocytes T et la sécrétion de cytokine chez la souris. Il permet de supprimer les cellules T activées et de supprimer la production inflammatoire de cytokines (52). Il s'agit d'un excellent initiateur d'apoptose et inhibe la synthèse d'EBNA (Epstein-bar nuclear antigen) dans les cellules infectées par EBV.

Ses principaux effets secondaires sont une myélosuppression dose-limitante, des réactions anaphylactiques ou encore un syndrome de lyse tumorale. Les personnes âgées et co-morbides sont plus vulnérables aux dommages d'organes cibles causés par la tempête cytokinique lors de l'introduction de la chimiothérapie. Une fréquence réduite d'étoposide à une fois par semaine avec ou sans réduction de la dose de 150 mg/m<sup>2</sup> à 50-100mg/m<sup>2</sup> doit être envisagée. Du fait de son élimination rénale mais également hépatique, une réduction des doses est



recommandée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. De nombreux patients nécessitent moins de 8 semaines de traitement. Du fait de sa toxicité majeure, une réévaluation hebdomadaire est recommandée.

Quelques cas de succès d'Immunoglobuline humaine intra veineuse sur des SAM réfractaires ont été rapportés (53,54). Les immunoglobulines (jusqu'à 1,6 g/kg en doses fractionnées sur 2 à 3 jours) peuvent être envisagées du fait de son potentiel anti inflammatoire en inhibant l'activation du complément en bloquant les fragments Fc d'anticorps et les récepteurs Fc de macrophages et cytokines neutralisantes (55).

Les anti-interleukines type anti IL-1 (Anakinra) peuvent également être utilisées dans certaines situations notamment en cas de maladies auto-immunes.

En cas de rechute ou de maladie réfractaire, l'intensification du traitement peut se faire par chimiothérapie, anticorps anti CD 52 (alemtuzumab), échange plasmatique, inhibiteur de JAK2 (ruxolitinib), anticorps anti IFN gamma (emapalumab) voire splénectomie.

Il faudra dépister d'éventuelles complications infectieuses iatrogènes. C'est un diagnostic différentiel de rechute du SAM qu'il faudra traiter compte tenu du fait qu'elles sont une cause majeure de mortalité.

## **i. Situations cliniques**

### *i. Les SAM associés aux tumeurs*

La corticothérapie systémique est souvent utilisée en première intention à visée anti inflammatoire. En cas d'atteinte très active ou de lésion très grave, l'étoposide peut être utilisé à doses ajustée (50 – 100 mg/m<sup>2</sup>) avant le traitement spécifique de la tumeur. L'étoposide peut être ajouté au protocole CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) ou analogue en cas d'hémopathie notamment dans les lymphomes T. Pour les lymphomes agressifs, l'évaluation de l'atteinte du système nerveux central par une IRM et une ponction lombaire est primordiale. Un traitement par Methotrexate doit être envisagé afin de prévenir les rechutes du système nerveux central. En cas d'hémopathie, l'étoposide, qui reste la molécule la plus utilisée, est très souvent associé à un traitement par chimiothérapie spécifique et une corticothérapie. Il est également utilisé dans les formes graves de SAM non contrôlées.

Il a été décrit (40) que la réaction inflammatoire secondaire à la lyse tumorale durant la chimiothérapie pouvait être responsable d'un orage cytokinique assimilable à un syndrome

d'activation macrophagique. Cette forme méconnue se développerait pendant ou après le traitement notamment pour les traitements de leucémies aigües myéloïdes. L'équipe de Delavigne et *al*, décrit 10% de patients atteints de leucémie aigüe myéloïde traités par chimiothérapie développant un syndrome hémophagocytaire. Ces formes sont associées à un échec du traitement de l'induction et une mortalité plus précoce. Une fièvre persistante malgré un traitement, un taux de ferritine très élevé et une hémophagocytose médullaire constituent des éléments diagnostics forts et doivent rapidement faire débiter un traitement. La recherche d'une infection bactérienne, parasitaire ou virale associée est primordiale puisque retrouvée comme facteurs déclenchant dans 75% dans ce travail.

Le traitement sera principalement étiologique, associé à une corticothérapie systémique. L'étoposide peut également être utilisé avec prudence puisque la récupération de la moelle est essentielle à la reconstitution immunitaire du patient. Les immunoglobulines intra veineuse peuvent être discutées en cas d'association avec une infection virale. D'autres traitements sont en cours d'évaluation dans cette indication comme les anticytokiniques (56,57).

#### *ii. Les SAM associés aux infections :*

Les infections virales, en particulier l'EBV, le VIH et le VHB ou la grippe sont des facteurs déclenchant courants.

Le virus EBV est un virus très commun pouvant être détecté dans plus de 95% de la population et est souvent asymptomatique. La primo-infection correspondant à la mononucléose infectieuse apparaît le plus souvent pendant l'enfance. Les symptômes comprennent un syndrome pseudo grippal, une fièvre, une grande asthénie, une pharyngite mais peut être asymptomatique. La plupart des patients guérissent spontanément sans séquelle.

Lors de la primo infection, l'EBV se réplique dans les cellules B. Les cellules T cytotoxiques sont nécessaires pour la régulation des cellules B infectées et la production de cellules mémoires. Il existe chez un petit nombre d'individus une infection des cellules T NK par l'EBV induisant une infection persistante à EBV avec prolifération monoclonale ou oligoclonale. Le diagnostic repose sur la sérologie afin de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection couplée à la détection par PCR de la charge virale qui permettra également d'évaluer l'efficacité du traitement (11). Chez un patient ayant des critères de SAM, une charge virale supérieure à  $10^3$  copies par millilitre serait un seuil pertinent pour définir l'EBV comme le facteur déclenchant (6).

Des tests complémentaires peuvent être utilisés notamment la détection des ARN non codant de l'EBV par hybridation in situ : EBER (Epstein Barr early RNAs). Cette méthode est particulièrement intéressante chez les transplantés d'organe afin de déterminer s'il existe une lymphoprolifération post transplantation liée à EBV (58,59).

Le pronostic du SAM lié à l'EBV s'est largement amélioré notamment par un traitement précoce par étoposide. En cas d'atteinte moins sévère ou d'amélioration clinique, une approche moins agressive par corticothérapie seule en association ou non avec des immunoglobulines intra veineuses, peut être proposée. Compte tenu de la réplication de l'EBV dans les cellules B, l'ajout de RITUXIMAB peut être efficace (375 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine 2 à 4 fois) (60). Néanmoins dans de nombreux cas l'EBV est associé à une infection de cellules T et / ou NK du patient et le RITUXIMAB ne peut remplacer le traitement par anti cellule T (corticothérapie, étoposide ou ciclosporine). Il n'existe pas de traitement anti viral spécifique de l'EBV.

Le diagnostic de SAM secondaire à l'EBV reste néanmoins difficile notamment puisqu'il peut exister une réplication de l'EBV en cas d'immunodépression non spécifique et il est parfois difficile d'évaluer si la réplication virale est la cause ou la conséquence du syndrome d'activation macrophagique. La mise en évidence d'ADN viral EBV sur l'histologie par la méthode EBER pourrait être intéressante.

En cas d'infection chronique, il conviendra de rechercher une hémopathie associée notamment un lymphome T. L'infection chronique à EBV est une maladie rare définie comme une infection à EBV d'une durée de plus de 6 mois avec des titres EBV élevés persistants. C'est une maladie évolutive sévère avec une infiltration lymphocytaire des tissus (ganglions, poumon, foie, système nerveux central, moelle osseuse, peau), une charge virale dans les tissus affectés élevée et l'absence de toute autre affection immunosuppressive. Le patient sera incapable de contrôler l'infection. Il en résulte de la fièvre, des adénopathies, une splénomégalie, des hépatites ou une pancytopenie. Les patients développent par la suite un déficit immunitaire progressif et décèdent d'infections opportunistes, d'une hémophagocytose ou d'un lymphome induit par l'EBV. L'infection chronique à EBV est réfractaire au traitement anti viral, aux immunoglobulines et aux chimiothérapies. Son pronostic est sombre. Le seul traitement efficace est la greffe de cellule souche hématopoïétique (60,61).

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est rare et se retrouve essentiellement chez les patients immunodéprimés. Bien qu'il n'existe pas de preuve formelle dans la littérature, le traitement du syndrome d'activation macrophagique secondaire au CMV pourra comprendre

un traitement symptomatique anti viral par ganciclovir ou valganciclovir associé ou non à des immunoglobulines intra veineuses voir à l'étoposide selon la gravité (11,51,62,63).

Dans le cadre d'un SAM chez un patient infecté par le VIH, les lymphomes et les infections opportunistes sont les déclencheurs les plus importants à rechercher. Un traitement par corticothérapie seule ou en association aux immunoglobulines intra veineuses est recommandé. L'étoposide peut également être utilisé (64).

Les SAM secondaires à des agents intra cellulaires type BK, leishmaniose, ne nécessitent en général pas de traitement par HLH 94 mais répondent bien au traitement spécifique anti infectieux.

Dans l'ensemble, en cas d'atteinte infectieuse, l'immunosuppression secondaire au protocole HLH 94 doit être évitée et la prise en charge doit être essentiellement étiologique par les traitements anti infectieux.

### iii. *Cas particulier : les tempêtes cytokiniques « SAM like »*

Un « *SAM Like* » peut être induit par les nouvelles immunothérapies. Par exemple, l'utilisation des *CAR T CELL* peut entraîner une tempête cytokinique à part entière. Cette thérapeutique nouvelle est utilisée dans le traitement de la leucémie lymphoblastique B et dans les lymphomes non hodgkiniens à cellules B en rechute ou réfractaires. Il induit une forte réponse cytokinique ressemblant à un SAM. Le tocilizumab, anticorps anti IL-6, permet une résolution rapide du syndrome de libération de cytokine chez ces patients. En cas de non amélioration dans les 48h un traitement supplémentaire par étoposide (75-100mg/m<sup>2</sup>) doit être envisagé.

Il a été décrit également en oncologie chez les patients traités par des inhibiteurs de check-points : anticorps anti CTLA4 et PD-1 / PD-L1 (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, avelumab, atezolizumab). Ces traitements sont utilisés notamment dans le traitement des mélanomes, cancers du poumon, du rein, de la vessie mais également dans les lymphomes de Hodgkin. Ce syndrome de libération cytokinique doit être évoqué devant une fièvre persistante associée à des cytopénies et des marqueurs de l'inflammation augmentés. Le traitement n'est pas codifié à l'heure actuelle ; il repose sur l'utilisation des corticostéroïdes voire de l'étoposide en cas d'échec, associé ou non à un arrêt de la molécule responsable (65–68).

#### iv. *Les SAM associés aux maladies auto-immunes.*

Le traitement se fait au cas par cas. Classiquement la corticothérapie systémique est utilisée en première intention. En cas de non réponse, une thérapie de blocage de l'IL-1 par Anakinra peut être utilisée. L'utilisation de Tocilizumab (anti IL-6) semble également intéressante (69). En cas d'atteinte grave ou d'atteinte du système nerveux central malgré un traitement par corticothérapie, ciclosporine A ou anti interleukine, une dose réduite d'étoposide (50-100 m<sup>2</sup> une fois par semaine) doit être discutée en centre expert.

En pédiatrie, dans le cas de l'AJIs compliquée de SAM, l'utilisation précoce de l'Anakinra est préconisée, avec une efficacité intéressante en cas de dégradation malgré une corticothérapie systémique. Cela souligne la nécessité d'un traitement immunosuppresseur agressif, afin d'enrayer l'orage cytokinique, en complément du traitement du facteur déclenchant (29). L'Anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Il n'a actuellement pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Son utilisation est fréquente en première intention de l'AJIs. Sa tolérance est bonne et les réactions secondaires rapportées sont des réactions cutanées fréquentes, une douleur à l'injection et une réaction locale. Plus rarement, une infection possiblement grave, une neutropénie ou une hépatite peuvent arriver et nécessitent un arrêt du traitement. Dans la maladie de Still de l'adulte l'Anakinra semble être la thérapeutique de choix et peut être associé aux immunoglobulines intraveineuses (70).

#### v. *Les SAM en unité de soins intensifs*

Il doit être évoqué notamment devant la présence d'un syndrome inflammatoire persistant (fièvre persistante, absence de réponse aux amines), de cytopénie inexplicée et de défaillance d'organes ne répondant pas au traitement de suppléance invasive (4,71). Cette entité est très peu décrite dans la littérature. C'est une situation délicate puisque par définition, un patient en unité de soins intensifs est un patient présentant des critères de fragilité, voire des défaillances d'organes. Or la iatrogénie imputable aux traitements du SAM, notamment leur pouvoir immunosuppresseur, rend leur utilisation délicate particulièrement chez les patients dont l'origine du SAM est une infection compliquée d'un état de choc.

## vi. Synthèse

Le protocole HLH 94 reste le traitement de référence en pédiatrie. Le faible niveau de preuve interdit de l'utiliser de manière systématique chez l'adulte. Le traitement sera discuté au cas par cas.

- En cas d'infection à EBV, le traitement repose essentiellement sur l'étoposide pouvant être associé à un traitement complémentaire par immunoglobulines intra veineuses ou rituximab selon la gravité.
- En cas d'infection à CMV, un traitement anti viral par ganciclovir ou valganciclovir doit être introduit, associé ou non à un traitement par immunoglobulines intra veineuses. En cas d'atteinte sévère l'étoposide peut être discuté.
- Pour les atteintes bactériennes et fongiques, le traitement anti-infectieux est prioritaire en évitant les traitements immunosuppresseurs. Des traitements de sauvetage peuvent être discutés en cas d'échec notamment l'hyperinflammation induite pourrait être contrôlée par des anti-cytokiniques comme l'Anakinra.
- Pour les hémopathies, la chimiothérapie classique usuelle pour la pathologie associée à l'Etoposide reste le traitement de choix.
- En cas de SAM associé aux maladies auto-immunes, le traitement va principalement reposer sur une corticothérapie associée à des immunosuppresseurs ou des biothérapies. En cas de forme grave l'étoposide peut également être utilisé.

La figure 4 est une synthèse de la conduite à tenir selon l'entité rencontrée.

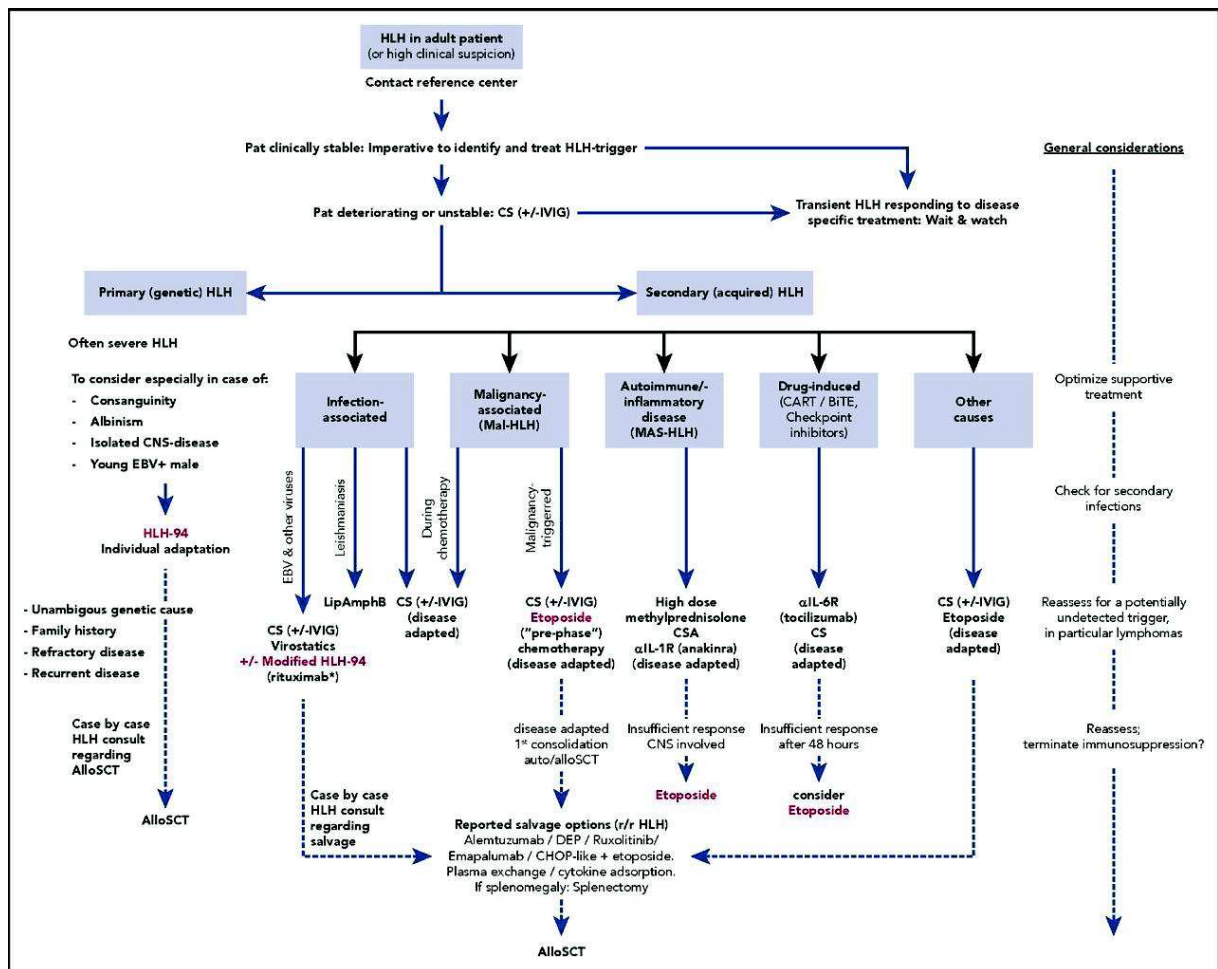


Figure 4 : Algorithme du traitement du syndrome d'activation macrophagique selon P. La Rosée et al

## j. Pronostic

La mortalité globale est importante : de 20 à 88% (69) et varie de 5 à 39% pour les SAM associés à une maladie auto immune (5,29). Le taux de mortalité des SAM associés aux tumeurs malignes varie de 42 à 88% chez l'adulte (37,72). Dans les services de soins intensifs, la mortalité est supérieure à 50% notamment chez les patients en état de choc à l'admission ou présentant une thrombopénie profonde (4).

Le seul critère associé au pronostic retrouvé dans la littérature est l'évolution de la ferritinémie. Une diminution rapide de ce taux de plus de 50% après traitement semble être associée à une diminution de la mortalité (73–75).

### **k. Rationnel de l'étude**

La mortalité du SAM en réanimation est élevée, de l'ordre de 50% (4), conséquence de la défaillance multi-viscérale induite chez des patients présentant initialement des défaillances d'organes. La prise en charge est difficile, notamment via l'utilisation de thérapeutique immunosuppressives chez ces patients déjà fragiles. Le recours à ces traitements pose souvent problème en contexte septique sévère. Dans une étude Rouennaise, 76% des patients avec un SAM admis en réanimation médicale avaient comme origine un sepsis. Le pronostic était sombre avec 43% de décès (76). Un diagnostic et un traitement précoces sont indispensables pour améliorer la morbi mortalité. Néanmoins cette population de patients méconnue reste peu décrite et est souvent sous estimée dans les services de réanimation. Il n'existe à notre connaissance aucune donnée bibliographique étudiant spécifiquement le SAM secondaire au sepsis en réanimation. Cette population est très probablement sous estimée et pourrait avoir un profil particulier avec un traitement spécifique qui en découlerait. L'objectif de l'étude était de comparer les caractéristiques cliniques, biologique et l'évolution de patients en choc septique compliqués ou non de SAM.



## II. Matériel et méthode

### a. Caractéristiques de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective dans le service de Réanimation Médicale du CHU de Rouen, sur une période de 2000 à 2015. La population cible regroupait tous les patients atteints de sepsis sévère ou choc septique (annexe II) compliqué de SAM. Nous avons confronté cette population à une cohorte témoin constituée de patients en choc septique sans SAM, afin de comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et l'évolution de cette pathologie en réanimation.

### b. Population : Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons donc constitué une population cible appelée population « SAM ». Dans celle-ci, ont été inclus tous les patients hospitalisés en réanimation médicale ayant un sepsis sévère ou un choc septique entre 2000 et 2015 associé à un syndrome d'activation macrophagique défini comme HScore > 190 (probabilité > 80%).

Les patients inclus étaient tous transférés en réanimation pour la prise en charge d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. Du fait de la rareté de la maladie d'une part et du nombre important de patients hospitalisés en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique d'autre part, plusieurs outils ont été utilisés afin de rechercher un éventuel SAM. Une première étape de sélection a été réalisée. Ainsi, ont été retenus tous les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique en réanimation entre 2000 et 2015 auxquels s'ajoutaient au moins un des critères suivants :

- Codé « syndrome d'activation macrophagique » dans le dossier médical
- Ferritinémie > 2000 mg/l
- Myélogramme en faveur d'un SAM

Après cela, le HS score était réalisé chez tous ces patients et étaient retenus uniquement ceux avec un score au moins égal à 80%. Ont été exclus les patients ne présentant pas de sepsis sévère / choc septique ou ayant une hémopathie associée.

Pour créer la population témoin « Non SAM », une base de données exhaustive des 1070 patients en choc septique entre 2010 et 2015 a été étudiée. Un appariement en 1 pour 1 a

été réalisé selon l'âge et le score de gravité SOFA. Le recrutement était effectué par tirage au sort par logiciel selon trois sous groupes d'âge: 18-40 ans, 40-60ans, 60-80 ans. Le score SOFA était ensuite analysé individuellement et le patient était recruté s'il était similaire au sujet de la population cible, en l'absence de SAM.

Le score SOFA (sepsis-related Organ Failure Assesment) est un score utilisé couramment en réanimation afin de déterminer la sévérité du tableau clinique dans une situation de défaillance aigüe. Il s'appuie sur six critères (défaillance respiratoire, hémodynamique, taux de plaquette, insuffisance rénale ou recours à l'épuration extra rénale, taux de bilirubine, défaillance neurologique basé sur le score de Glasgow). Il est coté de 0 à 24 pour lequel un taux de mortalité prévisible est associée : score < 7 : 10%, score entre 7 et 9 : 15-20%, score entre 10 et 12 : 40-50%, score 13 et 14 : 50-60%, score 15 : > 80%, score entre 16 et 24 : > 90% (77) (Annexe III)

### **c. Données recueillies**

#### *Données cliniques*

Les données cliniques recueillies étaient les suivants : l'âge, le sexe, le poids, le motif d'hospitalisation, les antécédents (notamment : cardiopathie, BPCO, diabète, intoxication éthylo-tabagique chronique, diabète de type II, HTA, maladie auto immune sous jacente, traitement immunosuppresseur), l'origine du sepsis, le nombre de jours de ventilation mécanique, le nombre de jours d'épuration extra rénale, un éventuel traitement spécifique du syndrome d'activation macrophagique, un antécédent de néoplasie ou une néoplasie diagnostiquée durant le séjour, la mortalité globale à J7 et J30, le devenir à 1 et 3 ans, l'utilisation d'amines (type, dose maximale, durée), les germes retrouvés, la durée d'hospitalisation avant la réanimation, en réanimation et la durée totale de séjour.

#### *Données biologiques*

Plusieurs paramètres biologiques ont été recueillis : PCT, CRP, fibrinogène, ferritine, TP, TCA, créatinine, ASAT ALAT, gamma GT, phosphatase alcaline, bilirubinémie, LDH sanguine, triglycéridémie, lactatémie, pH, troponine, numération formule sanguine à l'admission.

L'atteinte hépatique était définie comme l'apparition d'une cytolysé (taux d'enzymes hépatiques augmentés à au moins 2 fois la normale) et/ou d'une cholestase (gamma GT et/ ou phosphatase alcaline augmentées à au moins 2 fois la normale).

L'atteinte rénale était définie selon les critères KDIGO1 (figure 5).

**Figure 5 : critère KDIGO (78)**

Stade	Créatinine plasmatique	Débit urinaire
1	1,5 à 1,9 fois le taux de base en moins de 7 jours OU augmentation $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ en 48 heures	< 0,5 ml/kg/h pendant 6 à 12 heures
2	2,0 à 2,9 fois le taux de base	< 0,5 ml/kg/h pendant $\geq 12$ heures
3	3,0 fois le taux de base OU Créatinine plasmatique $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$ OU Début d'un traitement d'épuration extra-rénale OU Chez les patients < 18 ans, baisse du DFG < 35ml/min/1,73m <sup>2</sup> .	< 0,3 ml/kg/h pendant $\geq 24$ heures OU Anurie pendant $\geq 12$ heures

L'atteinte respiratoire était définie comme un recours à l'oxygénothérapie haut débit, à la ventilation non invasive et/ou à la ventilation invasive

### *Score composite*

Etaient également calculés : le score HLH, le score SOFA J1 et à J5 ainsi que le score IGS2. Le score IGS2 (index de gravité simplifié 2) est un score permettant d'évaluer la sévérité d'un patient et fait partie des scores utilisés en soins intensifs et réanimation. Les paramètres à prendre en compte sont les paramètres les plus graves recueillis pendant les 24h suivant l'admission en soin intensif. Il permet de prédire une mortalité (annexe IV(79)).

Le score SOFA J5 « modifié », considère comme score minimal (0) pour tout patient sorti avant J5 et score maximal (24) si le patient était décédé avant J5.

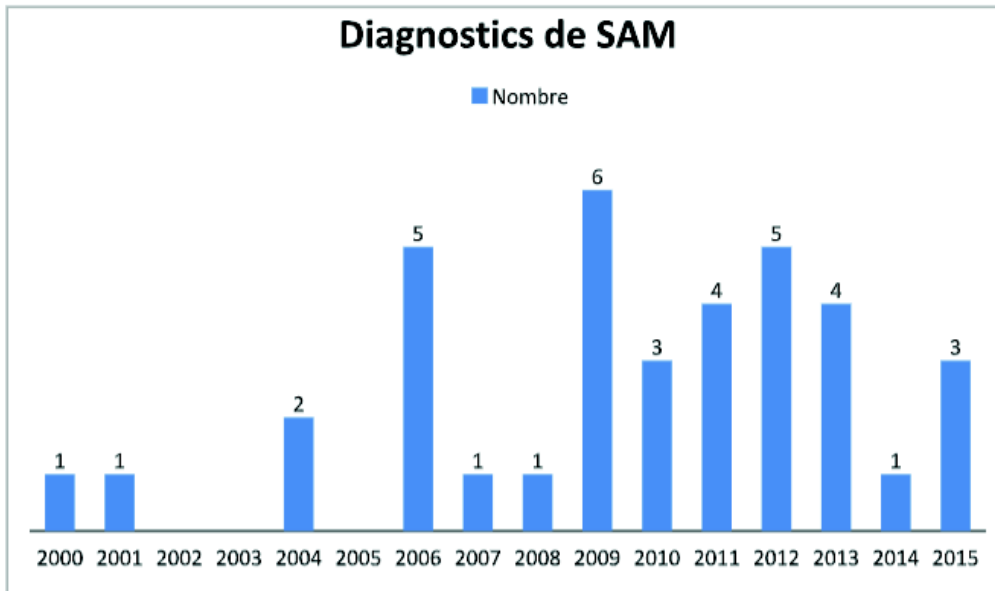
#### **d. Analyses statistiques**

Les données brutes étaient exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type ou en pourcentage. Nous avons comparé le groupe « SAM » et le groupe « Non SAM ». Les variables continues ont été comparées par test de Mann Whitney ou t-test de Student lorsqu'applicable et les variables discrètes par test exact de Fisher ou test du  $\chi^2$  lorsqu'applicable. Les résultats étaient considérés significatifs pour un p bilatéral inférieur à 0,05. Compte tenu du faible effectif et de nombreuses variables étudiées, il a été décidé qu'une analyse multi variée n'était pas cliniquement pertinente. De plus, au sein de la population SAM nous avons effectué une analyse en sous groupe entre les sujets décédés et les sujets survivants.



Le délai entre l'admission en réanimation et le diagnostic de SAM était en moyenne de 7,7 jours (médiane = 4 ; écart type = 11,9).

**Figure 7** : nombre de diagnostics de SAM secondaires aux sepsis en réanimation par an entre 2000 et 2015 en réanimation médicale au CHU de Rouen.



#### a. Description générale des populations

Tous les patients étaient admis en réanimation pour prise en charge d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. Deux patients avaient un diagnostic de SAM avant le séjour en réanimation. Les deux populations étaient comparables sur l'âge, le score SOFA à J1 et le sexe (Tableau 8).

**Tableau 8** : analyse descriptive de la population, variables quantitatives.

	« SAM » ( moyenne, écart-type,)	« Non SAM » ( moyenne, écart-type,)	p
Age (années)	55 (n=37) ± 15,3	54,8 (n=37) ±15,2	0,91
Poids (kg)	74,4 (n=33) ± 16	77 (n=32) ± 24,8	0,57
Score SOFA J1	11,7(n=37) ± 4,5	11,8(n=37) ± 4,6	0,79
IGS2	56,9(n=37) ± 20,2	63,5(n=37) ± 22,8	0.33

Il n'existait pas de différence significative sur le sexe (65% d'homme dans les deux groupes)

La répartition selon l'âge et le score SOFA moyen de la population SAM est résumée dans le tableau 9.

**Tableau 9** : répartition de la population SAM

Groupe d'âge	Nombre de patient
<b>18-40 ans, n (âge moyen en années)</b>	8 (31,6)
<b>SOFA (moyenne, écart type)</b>	12,2 ± 4,2
<b>40-60 ans, n (âge moyen en années)</b>	13 (51,4)
<b>SOFA (moyenne, écart type)</b>	12,2 ± 4,8
<b>60-80 ans, n (âge moyen en années)</b>	16 (70)
<b>SOFA (moyenne, écart type)</b>	10,9 ± 4,7

La population « SAM » comptait 4 patients greffés d'organes solides : deux greffes rénales, une cardiaque et une hépatique. Deux patients étaient atteints du virus de l'immunodéficience humaine et en rupture de suivi. Six patients présentaient une maladie auto-immune (une glomérulonéphrite rapidement progressive, trois patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, un patient atteint de pseudo polyarthrite rhumatoïde, et un ayant un lupus érythémateux systémique). Ces six patients étaient traités au long cours par immunosuppresseurs. Il n'existait pas d'argument en faveur d'une poussée aiguë de la maladie sous jacente. Deux patients avaient un cancer pré existant : adénocarcinome prostatique métastatique et adénocarcinome mucineux.

La population « non SAM » comptait un patient greffé d'organe rénal. Un patient était atteint par le VIH. Un patient avait une maladie auto-immune : une sarcoïdose pulmonaire. Trois patients étaient atteints de cancer: un atteint d'un adénocarcinome de l'ovaire, un d'un adénocarcinome du rectum et un d'un carcinome hépato cellulaire. Un patient présentait une cytopathie mitochondriale et 8 patients avaient une hépatopathie chronique (principalement des cirrhoses éthyliques).

Concernant les autres antécédents, les patients étaient comparables dans les deux groupes en dehors d'une pathologie nécessitant un traitement immunosuppresseur, plus fréquent dans le groupe « SAM » et l'hépatopathie chronique qui est plus fréquente dans le groupe « Non SAM » (**tableau 10**).

**Tableau 10 : analyse descriptive de la population, variable qualitatives. Antécédents.**

	“SAM”	“Non SAM”	N	P
<b>BPCO (n, %)</b>	3 (8,1%)	4 (11%)	7	1
<b>Cardiopathie (n, %)</b>	22 (59%)	19 (51%)	41	0,72
<b>Diabète (n, %)</b>	11 (30%)	7 (19%)	18	0,42
<b>HTA (n, %)</b>	18 (49%)	12 (32%)	30	0,24
<b>Maladie auto-immune (n, %)</b>	3 (8.1%)	3 (8.1%)	6	0,71
<b>Alcoolisme chronique (n, %)</b>	10 (27%)	17 (47%)	27	0,12
<b>Hépatopathie chronique (n, %)</b>	1 (2,7%)	8 (21%)	9	<b>0,02</b>
<b>Tabac (n, %)</b>	21 (57%)	20 (54%)	41	1
<b>Traitement immunosuppresseurs (n, %)</b>	11 (31%)	2 (,6%)	13	<b>0,012</b>

### b. *Morbi-mortalité*

Le score SOFA à J5 était dans le groupe SAM de 12,6 ( $\pm 3,84$ , n = 33) versus 7,37 ( $\pm 5,9$ , n=24) dans le groupe non SAM ( $p < 0,01$ ). Le score SOFA J5 modifié était de 12,7 ( $\pm 5,7$ , n= 37) dans le groupe SAM versus 12,5 ( $\pm 10$ , n=37) dans le groupe non SAM ( $p = 0,79$ ).

La mortalité en réanimation s’élève à 59% (n=22) dans le groupe « SAM » contre 51% (n=19) des patients du groupe « non SAM » ( $p = 0,48$ ).

Dans le groupe « SAM » les patients décédaient en moyenne à J20 ( $\pm 15,5$ ) contre J6,5 ( $\pm 2,5$ ) dans le groupe « Non SAM ». Cette différence est significative ( $p < 0,01$ ).

Concernant la mortalité à J7, il y avait significativement plus de patients décédés dans le groupe Non SAM avec un taux de 40% (n= 15) contre 16% (n= 6) pour le groupe « Non SAM » ( $p=0,04$ ). Il n’y avait pas de différence significative concernant la mortalité à J30, ni en fonction des différents groupes d’âge. (Tableaux 11-12)

**Tableau 11 : mortalité dans le groupe « SAM » et « non SAM »**

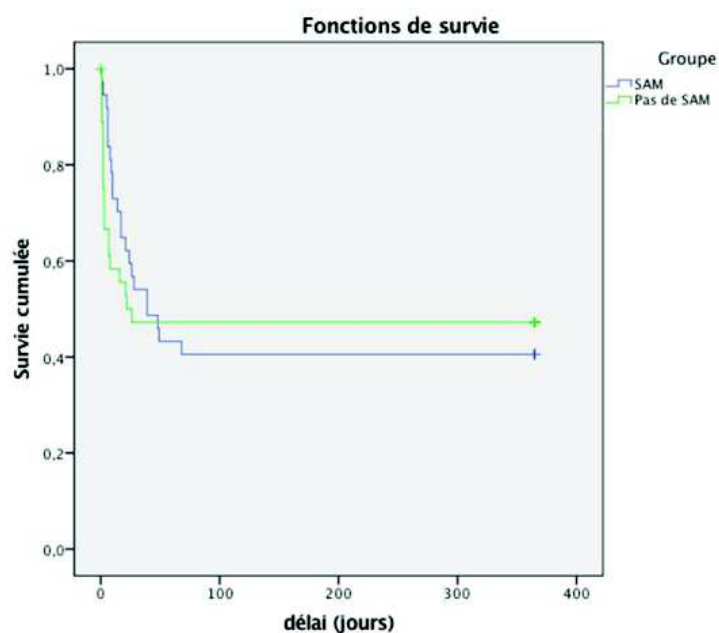
	SAM n,%	Non SAM n, %	p value
<b>Mortalité J7</b>	6 (16%)	15 (40%)	0,04
<b>Mortalité J30</b>	17 (46%)	20 (54%)	0,64
<b>Survie moyenne (J)</b>	20,6	6,5	<0,01
<b>Mortalité 1 an</b>	23 (62%)	23 (62%)	1
<b>Mortalité en réanimation</b>	22 (59%)	19 (51%)	0,8



**Tableau 12** : mortalité selon l'âge des groupes « SAM » et « non SAM »

Mortalité selon l'âge	SAM	Non SAM	P
18-40 ans (n=11)	6 (54%)	8 (73%)	0,1
40-60 ans (n=14)	7 (50%)	6 (43%)	0,1
60-80 ans (n=12)	9 (75%)	5 (42%)	0,1

Il n'existe pas de différence significative sur la mortalité dans le temps à un an (figure 8).



**Figure 8** : Courbe de survie en fonction du groupe SAM ou non « SAM » (Kaplan-Meier)

### *c. Suppléance d'organes*

Le recours à la suppléance rénale était significativement supérieur dans le groupe « SAM » avec 67% des patients contre 30% dans le groupe non « SAM ( $p < 0,02$ ). Parmi les patients nécessitant une épuration extra rénale, 64% sont décédés dans le groupe « SAM » contre 75% dans le groupe non « SAM ».

Respectivement 78% et 81% des patients ont nécessité une ventilation mécanique. La durée de ventilation était significativement plus élevée dans le groupe « SAM ( $p < 0,05$ , Intervalle de confiance à 95% [1,21 ; 18,68] ; moyenne : Groupe « SAM » : 17,5 ; Groupe « Non SAM » 7,5) ainsi que pour le nombre de jour d'épuration extra rénale ( $p < 0,05$  Intervalle de confiance à 95% [1,09 ; 5,90], moyenne groupe « SAM » : 5,1 , groupe « Non SAM »  $p = 1,6$ ).

Un patient a bénéficié d'une *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) veino veineuse dans le groupe non « SAM ».

#### *d. Utilisation des amines*

Deux patients du groupe « SAM » n'ont pas reçu d'amines. Tous les autres patients en ont bénéficié. Il était principalement utilisé la noradrénaline mais aussi la dobutamine (2% groupe « SAM » contre 13% du groupe « Non SAM »), la dopamine (16% groupe « SAM », 5% groupe « Non SAM »), et l'adrénaline (19% groupe « SAM » versus 27% du groupe « Non SAM »).

Dans 10% du groupe « SAM » et 37% du groupe « non SAM », l'utilisation de plusieurs amines était entreprise. Il n'existe pas de différence significative sur la dose maximale de Noradrénaline utilisée ( $p=0,40$  Moyenne : Groupe « SAM »: 1,12 ; Groupe non « SAM »: 1,3).

Il existe une différence significative sur la durée (en jours) de traitement par noradrénaline ( $p=0,008$ , Intervalle de confiance à 95% [1,46 ; 9,41] Moyenne Groupe « SAM »: 9,9 ; Groupe « Non SAM »: 4,5).

#### *e. Origine du sepsis*

Les principales origines du sepsis étaient pulmonaires ( $n=17$ , 45% dans le groupe « SAM »,  $n=18$ , 48% dans le groupe « non SAM »), digestives (35% dans le groupe « SAM » 29% dans le groupe « non SAM ») puis urinaires (13% versus 13%) et cutanées (2% versus 13%). Six patients (16%) du groupe « SAM » avaient un sepsis d'origine neurologique, aucun dans le groupe « non SAM ».

Une bactériémie était associée dans 27% des cas dans le groupe « SAM » contre 35% dans le groupe « Non SAM ».

Dans les autres causes de sepsis, on retrouvait dans le groupe « SAM » : deux patients étaient atteints d'une leptospirose un patient d'histoplasmose systémique, deux patients avaient un sepsis d'origine cardiaque (endocardite, myopéricardite) et un patient présentait un sepsis d'origine ostéo articulaire et dans le groupe non « SAM » : 3 patients présentaient un sepsis d'origine cardiaque (endocardite, myopéricardite), pour 2 patients l'origine du sepsis

était une infection de cathéters et un patient présentait une myosite nécrosante secondaire à un streptocoque pyogène du groupe A.

Dans 8 % (n=3) des cas pour les deux groupes, aucune origine au sepsis n'était retrouvée (Tableau 13).

<b>Tableau 13 : origine du sepsis</b>	<b>SAM n, (%)</b>	<b>Non SAM n, (%)</b>
Pulmonaire	17 (46%)	18 (48%)
Digestif	13 (35%)	11 (29%)
Urinaire	5 (13%)	5 (13%)
Cutanée	1 (2,7%)	5 (13%)
Neurologique	6 (16%)	0
Bactériémie	10 (27%)	13 (35%)
<b><u>Autre causes :</u></b>	6 (16%)	6(16%)
<i>Leptospirose</i>	2 (5,4%)	0
<i>Histoplasmosse</i>	1 (2,7%)	0
<i>Cardiaque</i>	2 (5,4%)	4 (10,8%)
<i>Ostéo-articulaire / muscle</i>	1 (2,7%)	1 (2,7%)
<i>Infection de cathéter</i>	0	2 (5,4%)
Non retrouvé	3 (8%)	3 (8%)
Infection nosocomiale	8 (21%)	9 (24%)

#### f. *Documentation micro biologique*

L'infection d'origine bactérienne était la principale origine du sepsis dans les deux groupes de manières équivalentes suivies des infections fongiques puis plus rarement virale (**tableau 14**).

Dans 21 et 24% des cas, plusieurs bactéries étaient documentées respectivement dans le groupe « SAM » et « non SAM ». Il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes.

Tableau 14 : documentation micro biologique.

<b>BACTERIES</b>	<b>« SAM » n</b>	<b>« non SAM » n</b>
	39 (105%)	39 (105%)
<b>Gram positive</b>		
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilline sensible	3	4
<i>Staphylococcus</i> coagulase negative	5	4
Pneumocoque	2	1
Streptocoque sp	1	5
E. faecium	5	0
<b>Gram négatif</b>		
<i>E. coli</i>	9	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1
Anaérobie	0	4
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0
<i>Raoultella sp</i>	1	0
E. cloacae	1	0
Leptospirose	2	0
Méningocoque C	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	0	2
<i>Stenotrophomonas</i>	2	0
<i>Morganella morganii</i>	0	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	2
<i>Serratia marcesens</i>	0	1
<b>Autre</b>		
Bacille de Koch	1	0
<b>VIRUS</b>	<b>« SAM »</b>	<b>non « SAM »</b>
	3 (8%)	4 (10,8%)
H1N1	1	2
EBV	1	0
HSV	1	0
CMV	0	2
<b>CHAMPIGNONS</b>	<b>« SAM »</b>	<b>NON « SAM »</b>
	7 (18,9%)	2 (5,4%)
Pneumocystose	1	0
Candidose invasive	2	1
Aspergillose	3	1
Histioplamosse systémque	1	0
<b>NON DOCUMENTE</b>	<b>9 (24,3 %)</b>	<b>11 (29,7%)</b>
<b>Poly-microbien</b>	<b>9 (24%)</b>	<b>11 (29%)</b>

*g. Données biologiques*

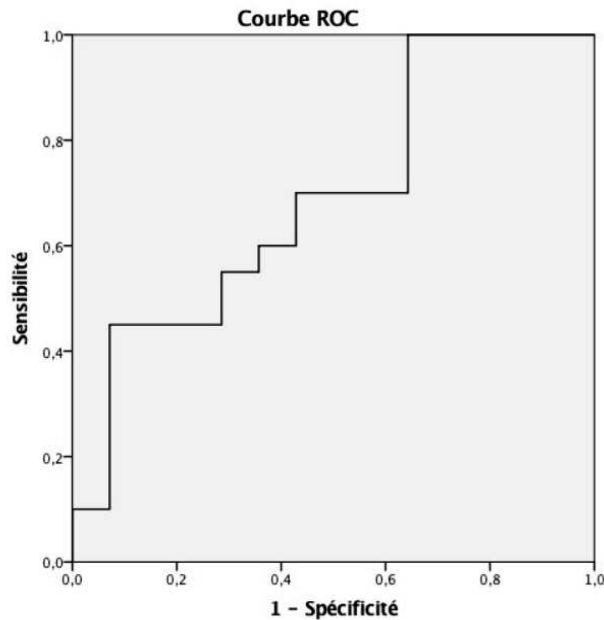
Concernant les données biologiques analysées, elles sont résumées dans le **tableau 15**. Un myélogramme avait été réalisé chez 97% des patients du groupe « SAM ». Dans 22% des cas, celui-ci était non contributif. La défaillance rénale était statistiquement supérieure dans le groupe SAM avec 94% contre 75% dans le groupe « Non SAM » ( $p < 0,001$ ). Il existait de manière significative plus d'atteinte hépatique (94% dans le groupe « SAM » versus 60% dans le groupe non « SAM ») avec une cytolysse plus marquée (75% versus 51%) et une cholestase plus importante (89% versus 42% ;  $p < 0,05$ ). Concernant l'atteinte respiratoire (70% versus 77%), il n'existait pas de différence significative.

**Tableau 15 : Analyse des données biologiques.**

	“SAM” moyenne, (écart-type)	“Non SAM” moyenne, (écart-type)	N	P
ALAT (UI/L)	138 ( $\pm 175$ )	311 ( $\pm 1048$ )	71	0,34
ASAT (UI/L)	257 ( $\pm 442$ )	435 ( $\pm 1187$ )	73	0,4
Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )	99,4 ( $\pm 152$ )	42,9 ( $\pm 58,0$ )	73	<b>0,041</b>
GGT (UI/L)	255 ( $\pm 328$ )	133 ( $\pm 156$ )	69	0,055
PAL (UI/L)	391 ( $\pm 631$ )	113 ( $\pm 73,5$ )	63	<b>&lt;0,01</b>
Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )	319 ( $\pm 298$ )	198 ( $\pm 121$ )	71	<b>0,033</b>
CRP (mg/l)	152 ( $\pm 108$ )	173 ( $\pm 105$ )	37	0,6
Ferritine (ng/ml)	8785 ( $\pm 8931$ )	2757 ( $\pm 7098$ )	47	<b>&lt;0,001</b>
Fibrinogène (g/l)	4,77 ( $\pm 2,80$ )	4,33 ( $\pm 1,99$ )	62	0,7
PCT (ng/ml)	37,9 ( $\pm 53,5$ )	45,6 ( $\pm 53,8$ )	70	0,55
Hémoglobine (g/dl)	11,0 ( $\pm 2,44$ )	11,2 ( $\pm 2,47$ )	70	0,75
Plaquette (G/L)	99,6 ( $\pm 98,0$ )	184 ( $\pm 137$ )	73	<b>&lt;0,01</b>
Leucocytes (G/L)	10,7 ( $\pm 10,4$ )	14,5 ( $\pm 8,23$ )	74	0,085
Lactate (mmol/L)	4,69 ( $\pm 5,44$ )	5,17 ( $\pm 4,47$ )	68	0,69
LDH (UI/L)	1489 ( $\pm 1357$ )	597 ( $\pm 603$ )	48	<b>&lt;0,01</b>
Triglycéride (mmol/l)	3,91 ( $\pm 1,82$ )	2,33 ( $\pm 2,13$ )	42	0,073
TP (%)	68,4 ( $\pm 21,4$ )	48,2 ( $\pm 20,0$ )	74	<b>&lt;0,001</b>
TCA (temps malade / temps témoin (s))	1,44 ( $\pm 0,608$ )	1,59 ( $\pm 0,788$ )	74	0,35
pH	7,36 ( $\pm 0,0949$ )	7,32 ( $\pm 0,158$ )	70	0,18

Il n'existe pas de seuil de ferritinémie avec une sensibilité et une spécificité suffisantes pour établir un risque de mortalité en fonction de la ferritinémie cliniquement pertinent (figure 9).

**Figure 9 : Courbe ROC : Intérêt de la ferritine comme marqueur de mortalité dans le groupe « SAM ». AUC 0,693**



#### *h. Score HLH et HScore*

Pour la population SAM : La probabilité d'avoir un SAM selon le score de Saint Antoine était en moyenne de 90,7% (écart type 6,4, médiane 92). Le score HLH moyen était de 4,3 (écart type 0,6, médiane 4). 65% des patients avaient un score < 5/8.

#### *i. Traitement spécifique du SAM*

Six patients (16%) ont reçu un traitement spécifique du SAM. La moitié est décédée. Les traitements utilisés ont été : cure d'immunoglobuline humaine pour deux patients, étoposide pour deux patients (décédés), corticothérapie systémique pour un patient (décédé) et un patient a bénéficié d'échanges plasmatiques.

Trente et un patients n'ont pas été traités, parmi eux 19 sont décédés (61%).

### ***j. Durée d'hospitalisation***

La durée moyenne d'hospitalisation avant l'admission en réanimation médicale était comparable dans les deux groupes (3,8 jours dans le groupe « SAM » versus 3,9 dans le groupe « Non « SAM »).

La durée moyenne de séjour en réanimation était plus importante dans le groupe « SAM » (17,9 ( $\pm 15,2$ ) contre 9,17 ( $\pm 8,91$ ),  $p < 0,01$  ; Intervalle de confiance à 95% [2,89 ; 14,56] ).

Il n'existait pas de différence significative pour la durée totale d'hospitalisation ( $40 \pm 55,8$  jours dans le groupe « SAM » versus  $25 \pm 25,4$  jours dans le groupe « Non SAM »,  $p = 0,16$ ).

### **k. Analyse en sous groupe de la population SAM**

Nous avons comparé le profil des patients de la population SAM en fonction du décès (tableau 16).

Il n'existait pas de différence significative sur le taux de LDH chez les patients décédés dans le groupe « SAM » (moyenne à 1562 dans le groupe survivant versus 1434 ,  $p = 0,88$ )

**Tableau 16** : Profil des patients décédés dans la population « SAM »

	Survivants n=15	Décédés n=22	P	N
	Moyenne ( écart-type)	Moyenne ( écart-type)		
Age	52,5(±19,3)	56,9(±13,7)	0,61	37
IGS2	43,9(±15,4)	65,8(±19,6)	<b>&lt;0,01</b>	37
SOFA J1	9,6(±3,11)	13(±5,02)	<b>0,049</b>	37
SOFA J5	11(±5,86)	14,7(±4,62)	<b>0,039</b>	37
Hémoglobine(g/dl)	11,2(±2,21)	10,9(±2,64)	0,58	37
Plaquette (G/L)	94(±122)	103(±80,1)	0,43	37
Leucocyte (G/L)	7,39(±6,69)	13(±11,9)	0,12	37
Ferritine (ng/ml)	6145(±6854)	10633 (±9882)	0,061	24
Fibrinogène (g/l)	4,54(±2,65)	4,93(±2,96)	0,97	34
Lactate (mmol/l)	1,93(±1,08)	5,94(±6,15)	<b>0,03</b>	35
LDH (UI/l)	1562(±1526)	1434(±1253)	0,88	35
CRP (mg/l)	58,5(±32,1)	208(±97,3)	<b>0,01</b>	16
PCT (ng/ml)	46,3(±51,9)	32,3(±55,1)	0,43	35
EER (jours)	5,93(±7,46)	4,95(±6,07)	0,8	37
Ventilation (jours)	15(±31,6)	19(±18,5)	0,064	37
Dose maximale de noradrénaline (µg/kg/mn)	0,537(±0,412)	1,52(±1,22)	<b>&lt; 0,01</b>	37
Durée d'amines (jours)	5,53(±5,80)	12,9(±12,6)	<b>0,04</b>	37
Durée d'hospitalisation avant la réanimation (jours)	3,13(±5,69)	4,27(±6,43)	0,48	37
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	15,3(±11,8)	19,7(±17,2)	0,54	37



Il n'existait pas de différence significative sur le sexe (60% d'hommes versus 68% de femmes, p 0,87) ni sur les antécédents : BPCO (60% dans le groupe survivant versus 77% p 0,3), existence d'une cardiopathie (13% groupe survivant versus 18% p 0,3), diabète (27% versus 32% pour les décès p=1), alcoolisme chronique (20% versus 32% p 0,48), hypertension artérielle (40% versus 55% dans le groupe décès p 0,59), maladie auto immune (13% versus 14%, p = 1). Il existait une atteinte hépatique pour 93,3% des patients survivants versus 95,5% des patients décédés (p=1, n=35)

L'origine du sepsis ne différait pas selon les deux groupes avec respectivement pour le groupe survivant et décès : origine digestive (47% versus 27% p 0,39), pulmonaire (47% versus 45% p = 1), urinaire (13% versus 14% p = 1).

### 1. *Devenir*

Dans le groupe « SAM », la mortalité à un an était de 62% (n=23)

Parmi les survivants un patient a été perdu de vue à un an, une patiente a par la suite développé un syndrome des anti-synthétases à anticorps anti Jo1. Chez un patient il a été découvert un adénocarcinome de la tête du pancréas avec une carcinose péritonéale, découvert après le séjour en réanimation, décédé par la suite.

Parmi les patients décédés du groupe « SAM » pour qui un cancer pré existant n'était pas connu, il a été découvert un carcinome neuro-endocrine pulmonaire avec métastase hépatique chez un patient et un patient était suspect d'un carcinome hépato cellulaire ou d'un sarcome de Kaposi

Une patiente a développé par la suite une toxoplasmose cérébrale associée à une myosite post infectieuse. Une patiente a été éligible à une nouvelle greffe rénale

Parmi les autres patients survivants, il n'a pas été retrouvé d'éléments majeurs au suivi à 1 et 3 ans et notamment pas d'autre découverte de néoplasie.

Dans le groupe « Non SAM », la mortalité à un an était de 62% (n=23).

Parmi les décès du groupe « non SAM », 4 patients ont eu une découverte de néoplasie (sarcome de Kaposi HHV8, adénocarcinome de l'œsophage métastatique, carcinome hépato cellulaire et un adénocarcinome pulmonaire métastatiques).

Pour deux autres patients il a été découvert en réanimation un adénocarcinome colique et un lymphome EBV induit actuellement tous les deux en rémission. Deux patients sont décédés à

un an : un d'une complication d'une cirrhose éthylique, un autre des complications d'un ampullome en refus de traitement. Un patient a été perdu de vue. L'ensemble de ces résultats est résumé dans le tableau 17.

**Tableau 17 : Devenir des patients.**

	<b>« SAM »</b>	<b>« Non SAM »</b>
<b>Perdu de vue à 1 an</b>	1	1
<b>Découverte d'une néoplasie – décès en réanimation</b>	2	4
<b>Découverte d'une néoplasie à distance</b>	1	2
<b>Décès à un an de l'hospitalisation (toute cause confondue)</b>	1	2
<b>Absence d'évènement majeur à 1 et 3 ans (patients survivants)</b>	12 (85%)	9 (64%)

## IV. DISCUSSION

Il existe peu d'études actuellement s'intéressant au syndrome d'activation macrophagique en réanimation et plus particulièrement ceux compliquant un choc septique. Toutes les tranches d'âges sont concernées, avec une médiane entre 50 et 60 ans (4,80,81). Notre étude comparait deux populations de sepsis /choc septique en réanimation : une population ayant développé un SAM et une autre contrôle afin de définir un profil particulier et d'identifier l'évolution des patients développant ce syndrome.

Dans sa cohorte, Kaporr et *al* rapporte que parmi les patients avec SAM nécessitant une réanimation, les états de choc septique représentaient 56% des motifs d'admission et les détresses respiratoires 25% (80) alors qu'ils étaient respectivement de 29% et 36% pour Barba et *al* (81). Ces études prenaient en considération toute les causes de SAM confondues et notamment les hémopathies. La particularité de notre étude est que nous avons volontairement écarté les SAM secondaires aux hémopathies, en ne conservant que ceux secondaires aux chocs septiques en réanimation, population non spécifiquement étudiée dans la littérature. Notre population semble présenter une défaillance plus profonde et prolongée, rénale, respiratoire et hémodynamique par rapport à la population témoin.

### a. Mortalité

La mortalité des chocs septiques en réanimation est d'environ 40% (82–84) et la mortalité en réanimation du syndrome d'activation macrophagique était de 39% en unités de soins intensifs avec une mortalité hospitalière de 52% d'après Buyse et *al* (4). Une étude rétrospective de 71 cas retrouvait une mortalité à 28 jours de 38% en réanimation et une mortalité hospitalière à 68% (81). Ces résultats sont à pondérer puisque ces 2 cohortes étudiaient toutes les causes de SAM admis en réanimation, contrairement à notre étude qui se centrait sur les SAM secondaires au sepsis. La cohorte de Buyse et *al* regroupait 75 patients atteints de SAM à l'Hôpital Saint Louis. Le score SOFA moyen était plus faible que le notre (6,5 versus 11 pour notre cohorte) et la population étudiée différait puisqu'il y avait une majorité de patients présentant une néoplasie (78%) ou un déficit immunitaire sous jacent (95%) avec 18% de formes associées à un virus. Cette population est très différente de la notre ce qui peut expliquer la différence de mortalité.

La mortalité semblait plus importante dans notre groupe développant un syndrome d'activation macrophagique, de l'ordre de 60% sans qu'il n'y ait de différence significative

(mortalité 51% dans le groupe témoin). Le décès survenait majoritairement en réanimation. La mortalité de notre groupe témoin non « SAM » est plus élevée que les chiffres retrouvés dans la littérature. Cela s'explique par le fait que nos deux populations ont été appariées sur le SOFA à J1. Corrélé à la mortalité, cet appariement sur le score SOFA explique d'une part l'absence de différence significative sur la mortalité entre les deux groupes et d'autre part la mortalité plus élevée de notre groupe non « SAM » en comparaison avec la mortalité des chocs septiques en réanimation. Le score SOFA médian était de 11, ce qui reste comparable aux autres cohortes de soin intensifs étudiant le SAM en réanimation. (80,81).

Il existait une différence significative sur la mortalité à J7 entre le groupe « SAM » et non « SAM ». Il n'existait pas de différence statistiquement significative sur la mortalité à J30 et la mortalité globale.

### **b. Atteintes d'organes**

Notre population atteinte d'un SAM, semblait plus sévère avec un recours plus important aux suppléances d'organes tels que la ventilation mécanique ou l'épuration extra rénale. Dans notre étude, 94% des patients avaient une atteinte rénale. Soixante-sept pour cent d'entre eux ont nécessité le recours à une épuration extra rénale. Parmi les patients nécessitant une épuration extra rénale, 64% sont décédés. Les patients survivants n'ont pas eu de séquelles rénales irréversibles au long cours dans les limites des informations disponibles dans leur dossier médical.

Les données concernant les atteintes rénales dans le SAM sont rares : selon les études, l'atteinte rénale concerne entre 16 et 62% des patients (4,10,85). Les lésions rapportées sont : la nécrose tubulaire aigüe, l'hypoperfusion rénale, le syndrome de lyse tumorale, les glomérulopathies liées aux syndromes d'activation macrophagique et les lésions ischémiques avec un recours à l'épuration extra rénale dans 30 à 54% des cas (10). Elles peuvent être la conséquence des variations hémodynamiques et des troubles de la coagulation fréquemment rencontrés que ce soit pendant le sepsis ou le syndrome d'activation macrophagique en lui-même. L'hémophagocytose rénale a été décrite (86) néanmoins l'infiltration du parenchyme rénal par les macrophages ou les lymphocytes T cytotoxiques reste exceptionnelle et évolue rarement vers une insuffisance rénale. Il est par ailleurs difficile de distinguer l'atteinte rénale liée au syndrome d'activation macrophagique à celle secondaire à l'état de choc ou à une maladie sous jacente (maladie auto immune, tumeurs,..).

Il conviendra d'être particulièrement vigilant chez les patients ayant une atteinte rénale sévère. La gestion de la thérapeutique sera délicate et il faudra adapter la posologie afin d'éviter un surdosage ou de majorer la néphrotoxicité. Dans la cohorte de Kapoor *et al.*, l'insuffisance rénale aigüe compliquait 81% des cas dont 76% ont nécessité une suppléance par épuration extra rénale (80).

L'atteinte respiratoire et le recours à la ventilation mécanique étaient identiques dans les deux groupes mais la durée de ventilation était plus importante dans le groupe « SAM ». Dans la cohorte de Kapoor *et al.*, le recours à la ventilation mécanique était observé dans 75% des cas ce qui est similaire avec notre cohorte (80).

L'atteinte pulmonaire dans le « SAM » est fréquente. Elle a été décrite comme un facteur de mauvais pronostic (7). Elle nécessite une ventilation mécanique dans 58 à 100% des cas (4,71,80,81). L'association avec une infection pulmonaire augmente le risque de mortalité.

L'atteinte respiratoire est plurifactorielle. Elle peut être liée au SAM lui-même, à l'infection sous jacente pouvant être à l'origine d'une détresse respiratoire ou au maximum d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe ou encore à la iatrogénie rencontrée en réanimation (pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, atélectasie, surcharge hydrique pulmonaire). Un terrain sous jacent pathologique peut aussi se compliquer d'insuffisance respiratoire aigüe comme une cardiopathie compliquée d'œdème aigüe du poumon (7).

Cela peut également s'expliquer par des différences de pratique. En effet le recours à la ventilation mécanique était plus fréquent et précoce il y a quelques années. L'utilisation de l'oxygénothérapie haut débit et de la ventilation non invasive est devenue une pratique de plus en plus courante, diminuant la prévalence de l'intubation et donc de la iatrogénie associée : durée de séjour en réanimation, complications infectieuses acquises en ventilation mécanique. Ainsi la durée de ventilation mécanique invasive est moindre (87–89).

De plus, les protocoles de sevrage ventilatoire et de kinésithérapie active et passive ont sensiblement diminué la durée d'intubation. Ce décalage dans le temps peut alors expliquer la différence de durée de ventilation mécanique.

L'atteinte hépatique était plus importante dans notre groupe « SAM » ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Les lésions hépatiques sont des complications fréquentes du syndrome d'activation macrophagique. Dans des études, 85% des patients adultes présentaient des enzymes hépatiques augmentés et 50% une hyperbilirubinémie (72,90). L'insuffisance hépatique est plus rare et résulte souvent d'une défaillance multi viscérale ou d'un foie de choc. Les mécanismes spécifiques des lésions

hépatiques causés par le SAM restent inconnus. On considère généralement que les lésions résultent soit d'une infiltration hémophagocytaire soit d'une surproduction de cytokines .

### **c. Utilisations d'amines.**

Notre population « SAM » était disparate dans le temps. Avec l'évolution des pratiques, l'utilisation de dopamine a progressivement diminué et est exceptionnelle à l'heure actuelle. On retrouve dans notre étude que cette drogue était administrée chez 16% des patients atteints de « SAM ». L'amine la plus utilisée au cours du sepsis reste actuellement la noradrénaline. Il n'existait pas de différence sur la dose maximale utilisée de noradrénaline. A contrario, la population « SAM » était liée à une durée plus importante d'amines signe d'une défaillance hémodynamique plus prononcée chez eux.

### **d. Score diagnostic et biologie.**

Notre population était diagnostiquée « syndrome d'activation macrophagique » si le score de Saint Antoine était  $> 190$  (80%). En moyenne, ce score était à 90% malgré le fait que des données manquaient régulièrement notamment l'hépatosplénomégalie et le dosage des triglycérides.

L'hypofibrinogémie était rarement retrouvée, principalement du fait d'un état septique et inflammatoire majeur. L'hypertryglycémie a pu être biaisée par l'utilisation d'une alimentation parentérale et/ou entérale. Soixante cinq pourcents des patients avaient un score HLH  $< 5$  et donc n'avait pas les critères suffisant pour affirmer un syndrome d'activation macrophagique. Cela s'explique notamment par la difficulté de la réalisation de certains dosages en pratique courante et la difficulté de recherche d'une splénomégalie dans un contexte d'urgence vitale. Par ailleurs, le myélogramme, élément important de ce score, n'était pas toujours réalisé. Quand il l'était, il fallait l'interpréter en tenant compte des facteurs confondants tels que le sepsis sévère ou la transfusion itérative pouvant donner lieu à une hémophagocytose indépendamment d'un SAM. En pratique, le score de Saint Antoine reste facile d'accès avec des données biologiques initiales de routine, facilement réalisable dans un contexte d'urgence et peu coûteuses. Il doit être alors privilégié. L'évolution des signes clinico-biologiques au cours du temps est à garder en tête : ces scores ont leur faiblesse puisque le syndrome d'activation macrophagique peut être incomplet à la phase initiale. Il est donc important de continuer à le dépister même si tous les critères ne sont pas présents à la

phase initiale. Notre étude retrouve un taux élevé de LDH dans le groupe atteint d'un SAM. Ce marqueur bien que reconnu comme étant augmenté dans les différents syndromes hémophagocytaires n'a pas été retenu comme pertinent pour le diagnostic positif basé sur les différents scores (HLH et HScore)(11,29,51). Dans le score de Saint Antoine, celui-ci n'était pas significatif en analyse multivariée (33). Néanmoins il peut rester un marqueur intéressant d'aide au diagnostic notamment dans les populations de soins intensifs où il pourrait être un élément supplémentaire pour débiter un traitement précocement. Peut être pourrait-il dans l'avenir être intégré à de nouveaux scores plus spécifiquement pour les patients atteints de SAM secondaire aux sepsis en soin intensif.

L'étude de Arca *et al.*, retrouvait un taux significativement plus élevée de LDH chez les patients non survivants, pouvant suggérer un marqueur de gravité et donc une intensification du traitement chez cette population. Dans notre étude il n'était pas retrouvé de différence sur le taux de LDH entre les patients décédés et survivants (91). L'équipe de Grangé *et al.* avait également retrouvé qu'une ferritine sérique augmentée  $> 2000 \mu\text{g/L}$  était un facteur prédictif de décès avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 76% (76). Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence un seuil de ferritine prédictif de mortalité. Enfin, une thrombopénie plus profonde existait dans le groupe « SAM » ce qui concorde avec la pathologie.

En réanimation, le syndrome d'activation macrophagique reste sous diagnostiqué. Le dosage répété d'une ferritinémie et de triglycéridémie est simple, rapide et peu coûteux, pour dépister l'apparition de ce syndrome chez des patients septiques en réanimation. Bien que l'hyperferritinémie reste un argument fort dans le diagnostic, il n'est pas suffisant en lui-même et le clinicien devra évidemment rechercher les diagnostics différentiels comme les transfusions multiples, les hépatopathies aiguës/chroniques, le syndrome métabolique, l'alcoolisme chronique, les cancers et hémopathies, l'hyperthyroïdie, le diabète, le syndrome inflammatoire et les syndromes de lyse.

Le HScore reste intéressant et paraît plus pertinent que le score HLH car plus facile à réaliser mais reste essentiellement validé dans les hémopathies malignes dans un contexte de patient non défaillant. Il n'existe pas de score validé pour les patients nécessitant des soins de réanimation. Il pourrait être intéressant de développer un score adapté à la réanimation notamment en utilisant des marqueurs biologiques de routines (ferritine, LDH, numération formule sanguine simple). Le myélogramme n'est pas indispensable au diagnostic et sa réalisation ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique notamment en urgence. Un

score adapté à la réanimation sans prendre en compte les résultats du myélogramme pourrait être réalisé d'autant que les résultats de celui-ci ne conditionnent pas la thérapeutique.

#### **e. Devenir.**

Ce syndrome apparaissant chez une fraction limitée des patients en choc septique, on pouvait suspecter un terrain particulier lié à une évolution différente de la population indemne de SAM. Cette différence pourrait alors nous amener à un suivi particulier. Les patients présentant un syndrome d'activation macrophagique survivants n'ont pas semblé avoir d'évolution différente des autres patients atteints d'un choc septique. En particulier, il n'y a pas eu plus de développement de néoplasie ou d'hémopathie. Ils n'ont pas nécessité plus de soins, d'hospitalisation ou de consultation que la population « Non SAM ».

C'est un critère qui n'a pas été étudié dans la littérature qu'il faudra confirmer par des études prospectives à l'avenir avec de plus grands effectifs.

Classiquement, le syndrome d'activation macrophagique de l'adulte est décrit dans les hémopathies malignes et notamment les lymphomes qu'il faut rechercher minutieusement. En cas de recherche négative, notre étude tend à montrer qu'il n'existe pas de risque de développer une telle pathologie par la suite. Il s'avère que la cause infectieuse semble être la seule responsable du tableau d'hyperinflammation du syndrome d'activation macrophagique et pourrait être une entité individuelle différente des autres causes de SAM secondaire.

#### **f. Données microbiologiques.**

Dans le choc septique, les infections polymicrobiennes sont en augmentation et représentent 25% des cas. Des virus et parasites sont identifiés dans 2 à 4% des cas. Dans 30% des cas, les cultures n'ont retrouvé aucun germe. Dans la littérature, l'origine du choc septique est pulmonaire puis digestif et enfin urinaire, ce qui correspond aux résultats de notre étude (92) (Tableau 18).



**Tableau 18** : Pathogènes retrouvés dans le choc septique d'après Djillali Annane, Eric Bellissant, Jean-Marc Cavaillon

	Fréquence estimée
<b>Bactéries Gram positives</b>	30-50%
- <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline sensible	14-24%
- <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	5-11%
- Autre staphylocoque	1-3%
- <i>Streptococcus pneumoniae</i>	9-12%
- Autre streptocoques	6-11%
- <i>Enterococcus</i>	3-13%
- Anaérobies	1-2%
- Autres bactéries gram positives	1-5%
<b>Bactéries Gram négatives</b>	25-30%
- <i>E. coli</i>	9-27%
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8-15%
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2-7%
- Autre enterobacter	6-16%
- <i>Haemophilus influenzae</i>	2-10%
- Anaérobies	3-7%
- Autres bactéries gram négatives	3-12%
<b>Champignons</b>	
- <i>Candida albicans</i>	1-3%
- Autre candida	1-2%
- Levures	1%
<b>Parasites</b>	1-3%
<b>Virus</b>	2-4%

Tout agent infectieux semble pouvoir déclencher un syndrome d'activation macrophagique. Néanmoins, l'origine virale est la plus représentée dans la littérature (69% virus, 18% bactéries, 8% fongique et parasite) (5).

Dans notre population il prédominait des atteintes bactériennes et les viroses étaient peu retrouvées.

Cela s'explique principalement d'une part par l'exclusion de l'étude des hémopathies et des patients n'ayant pas développé un choc septique, or le choc septique viral est plus rare ce qui écarte de ce fait une partie des patients. En effet, la prise en charge d'un patient présentant un SAM sans défaillance ne nécessite pas une hospitalisation en réanimation.

On peut également noter que 2 patients étaient atteints du VIH.

En dehors de l'infection initiale s'étant compliquée de choc septique, les patients pouvaient développer une infection nosocomiale secondaire au séjour en réanimation. Cela est d'autant plus vrai qu'ils peuvent avoir un profil immunodéprimé initial ou secondaire aux

thérapeutiques instaurées. La cohorte de Kappoor et *al* reste comparable à la notre avec une prédominance d'infection bactérienne notamment par les bacilles gram négatifs (80). Barba et al (81) rapportait 25% d'aspergillose invasive. Dans le travail de Grangé et *al*, une prédominance de bacille gram négatifs étaient également rapporté (*E. coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) (76) avec notamment une prévalence plus importante dans la cohorte par rapport à l'écologie du service à cette période. Il serait intéressant de sérotyper les souches afin d'identifier un type de toxique bactérien plus enclin à entraîner un syndrome d'activation macrophagique via par exemple, une virulence plus importante.

### **g. Profil**

Il n'existait pas de différence sur les antécédents entre les deux populations hormis la prise d'un traitement immunosuppresseur au long cours dans le groupe SAM, grand pourvoyeur d'infection mais également de néoplasie.

Il existait la même proportion de patients avec une néoplasie sous jacente dans les deux groupes. Ce résultat peut suggérer que la population de SAM secondaires au sepsis reste une population particulière individualisée et qu'une fois l'infection et l'orage cytokinique contrôlés, il n'existe pas de dysrégulation du système immunitaire de façon prolongée. L'enjeu est de bien identifier cette population de patient.

Par ailleurs, il conviendra de rechercher de façon assez large des stigmates de SAM chez les patients immunodéprimés, particulièrement à l'ère de l'explosion des greffes d'organes solides et hématopoïétiques.

### **h. Traitements**

Actuellement le traitement du SAM secondaire chez l'adulte est peu codifié puisque basé sur des faibles niveaux de preuves. Il n'existe pas d'étude prospective pouvant nous guider sur la conduite à tenir. Le traitement du SAM chez l'adulte se fera donc au cas par cas en fonction de l'étiologie retrouvée. Le protocole HLH 94 n'est validé que dans la population pédiatrique et ne doit être utilisé chez l'adulte. Peu de patients recevaient un traitement spécifique du SAM. Cela pouvait être le fait que le diagnostic n'était pas connu ou recherché lors de l'admission en réanimation. Cela est d'autant plus vrai que cette maladie rare était peu connue et donc peu recherchée comme en témoigne la faible littérature sur le sujet en réanimation. Contrairement à la population pédiatrique, les traitements peu codifiés et

fortement immunosuppresseurs rendaient leur utilisation délicate dans notre cohorte de patients adultes atteints de choc septique. Il persistait une mortalité élevée même pour les patients bénéficiant d'un traitement spécifique. Par ailleurs, nous avons sciemment étudié une population plus ancienne afin d'éviter les biais induit par l'utilisation en routine actuellement de l'hémisuccinate d'hydrocortisone et de la vitamine C dans le choc septique. Ces deux produits auraient un rôle dans l'immunomodulation chez les patients avec un choc septique. Cela peut également expliquer notre mortalité importante dans les deux groupes.

Il existait plus de patient dans la population « SAM » sous immunosuppresseurs au long cours. Il s'agissait principalement d'une corticothérapie, d'anti rejet (Cellcept<sup>®</sup> et Imurel<sup>®</sup>) et du Methotrexate. Les corticoïdes agissent principalement sur les lymphocytes T, la production d'anticorps et la transcription des gènes de nombreuses cytokines. L'azathioprine (Imurel<sup>®</sup>), le mycophénolate mofétil (Cellcept<sup>®</sup>) et le méthotrexate sont des immunosuppresseurs à action cytotoxique agissant comme inhibiteur du métabolisme des purines. Ils inhibent ainsi la prolifération cellulaire T et B et la formation d'anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion. Ces molécules ont une hématotoxicité. Dans notre population témoin, les patients avaient recours principalement à des anti rejet (Cellcept<sup>®</sup> et Neoral<sup>®</sup>) et un patient avait reçu du rituximab. La ciclosporine (Neoral<sup>®</sup>) a un mécanisme sélectif et réversible vis-à-vis des lymphocytes T activés en particulier des lymphocytes T CD4+. Elle inhibe l'activité de la calcineurine et il en résulte un blocage de la transcription des gènes de l'interleukine et d'autres cytokines. Enfin le Rituximab se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20, une phosphoprotéine non glycosylée située sur les lymphocytes pré-B et B matures. L'action immunosuppressive sur les lymphocytes T ne semblent pas jouer sur le développement du syndrome d'activation macrophagique, bien qu'il soit difficile de conclure sur de si faible effectif.

### **i. Impact**

Notre étude suggère une évolution plus longue du sepsis chez les patients atteint de SAM. Cela pourra s'expliquer par un sepsis plus difficile à contrôler par les thérapeutiques usuelles du fait d'une inflammation plus importante, avec une évolution propre qui serait décalée dans le temps. Une durée plus longue de suppléance d'organe et d'amines nécessitant un monitoring invasive plus long et expose les patients à des complications infectieuses et hémorragique plus importantes.

De plus, l'hospitalisation en réanimation est significativement plus importante ( $17,9 \pm 15,2$  jours pour le groupe « SAM » versus  $9,17 \pm 8,91$  jours pour le groupe non « SAM » ) et l'hospitalisation globale paraît plus longue ( $40 \pm 55,8$  jours dans le groupe « SAM » versus  $25 \pm 25,4$  jours dans le groupe « Non SAM ») même s'il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Cela entraîne un impact médico-économique important d'autant qu'une journée d'hospitalisation en réanimation est coûteuse et expose aux risques d'infections nosocomiales accrues (93–97). De plus, l'impact psychologique pour le patient et la famille est non négligeable, d'autant qu'on sait qu'il existe des traumatismes post réanimation avec développement de pathologies psychologiques lors d'hospitalisation prolongé dans les services de réanimations (98–100). Il existe donc un réel impact à faire un diagnostic précoce et rapide afin de débiter une thérapeutique adéquate.

#### **j. Biais de l'étude**

Notre étude suivait une méthodologie descriptive rétrospective à propos d'un syndrome rare, peu connu et peu recherché. Notre cohorte était donc réduite. Plusieurs données n'ont pas pu être recueillies, notamment pour les dossiers les plus anciens. Par ailleurs, certains paramètres biologiques ne semblaient pas réalisés en routine, d'autant plus que la maladie était peu connue en réanimation dans les années 2000. Cela explique que le recours au score de Saint Antoine, publié en 2014 n'était pas d'actualité lors de la prise en charge des patients de notre cohorte. Ainsi, la ferritinémie et la triglycidémie n'était pas forcément recherchée, rendant plus difficile le diagnostic de SAM, puisque ces marqueurs sont peu recherchés en réanimation. La recherche d'une hépato-splénomégalie était très rare dans l'examen clinique des patients. Il fallait alors se baser sur les examens d'imagerie, quand cela était possible pour rechercher ce signe. L'absence de dosage de ferritine et de triglycéride et l'absence de la recherche d'une hépato-splénomégalie peut être à l'origine d'une sous estimation du nombre de patients porteurs de SAM.

De plus, il existait deux perdues de vues dans la population « SAM ».

La surmortalité de notre cohorte contrôle peut également s'expliquer par une population importante de patients cirrhotiques, population fragile avec une mortalité majorée notamment en réanimation. (101,102). Par ailleurs par le faible effectif des cohortes, notre étude manque de puissance. Enfin le caractère monocentrique et rétrospectif ne nous permet pas de généraliser nos résultats.

L'appariement sur le SOFA à entraîné logiquement une absence de différence sur la mortalité entre les deux groupes, ce score étant un reflet de la gravité et corrélé à la mortalité. Cette mortalité est supérieure aux cohortes classiques de sepsis en réanimation (Tableau 19) (103) .

<b>Tableau 19 : comparaison de notre population SAM à une cohorte historique (103)</b>		
	Population SAM (n=37)	Cohorte littérature (n=627)
<b>Sexe masculin</b>	65,5 %	67,7%
<b>Age (ans)</b>	55	66 ±15
<b>SOFA</b>	11	11± 3
<b>Site infection</b>		
Pulmonaire	48%	58%
Digestif	<b>35%</b>	10,9%
Urinaire	13%	18,8%
Inconnu	8%	2,9%
<b>Hémoculture positive</b>	27%	36,6%
<b>Gram positif</b>	43%	36,4%
<b>Gram négatifs</b>	59%	42,2%
<b>Dose maximal de nor-adrénaline</b>	1,12	1.14
<b>Ventilation mécanique</b>	<b>78%</b>	<b>91,3%</b>
<b>Recours à l'épuration extra rénale</b>	<b>67%</b>	<b>28,1%</b>
<b>Décès à J28</b>	<b>45%</b>	<b>38,9%</b>

Il semble y avoir un taux de mortalité supérieur à J28 dans le groupe « SAM » avec un recours plus important à l'épuration extra rénale. Par ailleurs les doses d'utilisation d'amines sont similaires dans les deux cohortes. Compte tenu de notre faible effectif et du manque de puissance de notre cohorte, nous ne pouvons conclure et des études complémentaires prospectives, multicentrique devraient être nécessaires afin de gagner en puissance.

#### **k. Traitements à venir ?**

Compte tenu du pronostic péjoratif de cette maladie, il semble indispensable de développer de nouvelles thérapeutiques. Le traitement ainsi que sa durée sont mal codifiés chez les adultes et sont encore plus délicats à définir dans les milieux de réanimations d'autant que les complications infectieuses induites par l'immunodépression rendent difficile la prise en charge. Le SAM résulte d'un état d'hyper inflammation systémique secondaire à une dysrégulation immunitaire entraînant un orage cytokinique pro inflammatoire tels que

l'interleukine 1-béata, l'interleukine-6 et le TNF- $\alpha$ . Le sepsis est caractérisé par une phase pro inflammatoire (production de TNF- $\alpha$ , d'interleukine 6 et 1 béata) et d'une phase anti inflammatoire (production d'IL10). Un état d'immunosuppression est courant au début d'un état septique sévère notamment via la sécrétion d'interleukine 10 et la lymphopénie. Une étude a montré récemment que des taux élevés d'IL-10 étaient associés à une gravité plus importante et est le reflet de l'immunodépression induite par le sepsis (104). L'excès d'interleukine 6 et d'interleukine 10 semblent également être associé à une surmortalité dans les pneumopathies communautaires (105). Une étude de phase III multicentrique a montré un intérêt de blocage de récepteur de l'interleukine 1 chez les patients en état de choc septique qui présentaient des stigmates de syndrome d'activation macrophagique (106). Dans une méta analyse, une immunothérapie par des anticorps monoclonaux anti TNF- $\alpha$  semblait réduire la mortalité chez les patients en état de choc septique notamment quand il présentait des taux élevés d'IL-6 (107). Il est possible que les patients septiques puissent bénéficier de thérapies ciblées anti cytokines pro inflammatoire. Le syndrome d'activation macrophagique d'origine septique semble être un modèle physiopathologique intéressant afin d'évaluer ces thérapeutiques. Une étude est actuellement en cours au sein du service de réanimation médicale du CHU de Rouen afin de déterminer le taux plasmatique d'interleukine-1 $\beta$  chez les patients atteints de SAM secondaire à un sepsis / choc septique afin de caractériser le profil inflammatoire de ces patients.

L'Anakinra est un anti interleukine 1 utilisé principalement dans les maladies auto inflammatoires et utilisé en routine pour leur traitement avec un bon profil de tolérance et d'innocuité. Ses principaux effets secondaires sont les réactions cutanées aux sites d'injection (108). Par ailleurs l'équipe de Rajasekaran et *al* a rapporté une expérience pédiatrique en soins intensifs du traitement par Anakinra pour le SAM. Associé ou non à une corticothérapie, il existait une efficacité clinique encourageante et une bonne tolérance, sous couvert de traitement anti infectieux. Les patients les plus graves pourraient avoir besoin de ces thérapies plus agressives afin de contrôler l'hyperinflammation par les SAM secondaires au sepsis (109). D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement dans cette indication.

Le Ruxolitinib est un anti inflammatoire puissant, inhibiteur anti JAK1 et JAK2 actuellement utilisé pour le traitement de la myélofibrose primitive et secondaire où il inverse l'état hyperinflammatoire et donc les symptômes de la maladie. La voie JAK 1 / 2 est activée par les cytokines en particulier l'IFN- $\gamma$ , l'IL-2 et l'IL-6 qui contribuent à l'hyper-inflammation

dans le SAM. Le blocage de cette voie pourrait diminuer la signalisation et l'inflammation des cytokines. Le ruxolitinib supprime les cytokines pro inflammatoires et réduit la prolifération des lymphocytes T. Quelques cas ont été rapportés sur l'efficacité du ruxolitinib en traitement initial ou de sauvetage (110–112). Ce traitement nécessite des études complémentaires. L'essai HLH ([NCT02400463](#)), est une étude pilote visant à déterminer l'efficacité du Ruxolitinib dans le syndrome hémophagocytaire secondaire. L'objectif est d'évaluer l'efficacité du ruxolitinib à 15 mg per os deux fois par jour chez les patients atteints de syndrome hémophagocytaire secondaire. Le critère de jugement est la mortalité à 2 mois.

Le syndrome d'activation macrophagique et le sepsis partagent des voies physiopathologiques communes. Le sepsis peut être considéré comme un syndrome inflammatoire systémique secondaire à la réponse immunitaire de l'hôte contre un agent pathogène. Le décès est le plus souvent la cause d'une inflammation incontrôlée conduisant à une dysfonction du système immunitaire et aux défaillances d'organes que le pathogène lui-même. Le sepsis avec au maximum l'état de choc septique provoque une inflammation systémique majeure. Actuellement les travaux tendent à indiquer qu'il existe des mécanismes plus complexes et notamment une réponse immunitaire évoluant dans le temps avec l'implication de facteurs à la fois pro et anti inflammatoire. Après la période précoce inflammatoire explosive, certains patients présentent par la suite une immunodépression acquise affectant principalement les fonctions des lymphocytes T. Une lymphopénie sévère va régulièrement être observée. En effet, toutes les populations lymphocytaires sont affectées à l'exception des lymphocytes T régulateurs. La profondeur de la lymphopénie va être corrélée à la survenue d'infections nosocomiales mais également à la mortalité. La sous population lymphocytes T CD4 + Th 17 va également être atteinte entraînant une diminution de production de l'IL-17 et de l'IL-22. Les cellules Th17 tiennent un rôle majeur dans la réponse immunitaire contre les bactéries extra cellulaires et les champignons ; ce dysfonctionnement pourra donc expliquer la survenue d'infection nosocomiale. Cette immunodépression va compliquer la prise en charge initiale de l'infection par son incapacité à éliminer le foyer infectieux et sa persistance dans le temps entraîne une augmentation des infections nosocomiales et de la mortalité. Elle pourrait également être responsable de réactivation virale comme pour le CMV ou l'HSV. Les thérapies immunostimulantes pourraient avoir un intérêt dans la prise en charge de cette phase immunosuppressive après s'être assuré que la phase initiale hyper-inflammatoire avec tempête cytokinique soit terminée. Par exemple, l'interleukine-7 recombinante humaine a montré des résultats intéressants dans les modèles

animaux et pourrait être utilisée comme thérapie immuno adjuvante chez les patients septiques les plus immunodéprimés. Des études complémentaires sont nécessaires, mais l'immunostimulation pourrait être une thérapie adjuvante complémentaire dans la prise en charge du choc septique notamment pour prévenir les infections tardives et améliorer la mortalité globale associée à une immunodépression secondaire (113–116).

Enfin, toujours dans l'hypothèse d'atténuer l'orage cytokinique dans le sepsis, certains auteurs suggèrent l'utilisation de l'hydrocortisone en cas de choc septique à visé anti-inflammatoire(103). Bien qu'il n'y ai jamais eu de preuve formelle dans la littérature du fait de limite méthodologique notamment, son utilisation en pratique dans le choc septique réfractaire reste la norme, notamment par sa bonne tolérance et ses faibles effets secondaires (117–120). Certains recommandent également l'utilisation de la corticothérapie dans les pneumopathies graves (121–123). Pour finir la vitamine C parait également intéressante ; par son activité antioxydante, elle joue un rôle important dans la synthèse du cortisol et des cathécholamines. Elle est impliquée dans les différentes fonctions immunitaires. Une diminution des concentrations plasmatiques de vitamine C est observée chez les patients graves. Ce déficit est associé à une augmentation de l'inflammation et des défaillances d'organes et donc de la mortalité. Les études plutôt encourageantes sont actuellement en cours pour évaluer son efficacité dans le choc septique (108,124–126). Il serait intéressant d'évaluer ces différentes thérapeutiques dans une population de SAM secondaire au sepsis.



## V. Conclusion.

Pour tout syndrome d'activation macrophagique secondaire de l'adulte il convient de rechercher une hémopathie maligne, cause classique de SAM. Si celle-ci est éliminée et en l'absence de maladie auto-immune associée, il faut penser au SAM secondaire au sepsis. Cette forme est peu connue et peu étudiée dans la littérature puisque la plupart des cohortes étudient les SAM toutes causes confondues. Le syndrome d'activation macrophagique associé au choc septique en réanimation reste une pathologie rare, grave sous diagnostiqué et peu étudiée. L'originalité de notre étude est qu'il s'agit, à notre connaissance, de la première étude ne prenant en compte que les syndromes d'activation macrophagique secondaires au sepsis en réanimation. Il semble avoir une mortalité plus importante, conséquence d'une défaillance multiviscérale plus marquée. Le recours à des thérapeutiques de suppléance d'organe et hémodynamique semble plus fréquent dans cette population, en particulier l'atteinte rénale et respiratoire. Il semble important qu'un praticien exerçant en réanimation doive prendre conscience de l'existence et de la gravité de ce syndrome. Il conviendrait alors de rechercher un SAM chez tout patient présentant un état septique persistant ou une fièvre inexplicée. Les critères cliniques et biologiques du HS-Score peuvent tout à fait s'inscrire dans une pratique courante. Bien que non validé en réanimation, il semble intéressant de se baser sur ce score pour dépister un SAM : hémogramme, bilan hépatique, ferritinémie, triglycéridémie et fibrinogène sanguin. Il ne faudra pas hésiter à répéter les dosages biologiques dans le temps en cas de suspicion forte du fait de l'évolutivité de ce syndrome pouvant donner un tableau incomplet à la phase initiale. Il serait intéressant de développer un score spécialement et plus spécifiquement adapté à la réanimation.

Une meilleure connaissance physiopathologique permettra de proposer des thérapeutiques ciblées précoces, adaptées aux profils des patients de réanimation. Les traitements par anti-interleukines semblent prometteurs et nécessitent une évaluation thérapeutique dans cette indication.

Par ailleurs, il existe probablement une entité clinico biologique « syndrome d'activation macrophagique » mais divisé en plusieurs sous groupe avec leurs propres caractéristiques, ayant certainement une évolution propre et une réponse aux traitements différente. Le « SAM » associé aux sepsis pourrait alors plutôt correspondre à un état d'hyperinflammation explosive sous le contrôle de l'immunomodulation sans avoir tous les critères stricto-sensu du syndrome hémophagocytaire. L'identification de ce profil clinico biologique particulier permettrait de créer un outil diagnostique accessible en routine.

# ANNEXES

## Annexe I

### Classification des syndromes hémophagocytaires

- HLH (Hemophagocytic lymphohistiocytosis) primaire
  
- HLH secondaire
  - lié à l'EBV
  - associé aux infection
  - associé aux hémopathies/tumeurs
  - HLH associé aux maladies auto immune / auto inflammatoire = Syndrome d'activation macrophagique

## Annexe II

### Définitions du sepsis selon (127)

Définitions :

- **Sepsis** : infection associée à une dysfonction d'organe (un seul suffit)
  - **Dysfonction d'organes** : augmentation de deux poids au plus au score SOFA score
  - **Choc septique** : sepsis , malgré un remplissage vasculaire adéquat,
    - Réquérant un agent vasoconstricteur pur maintenir une pression artérielle moyenne > 65 mmHg
- ET**
- Avec un lactate artériel > 2 mmol/l

### Annexe III

#### Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (77)

Score SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiratoire</b> PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
<b>Coagulation</b> Plaquettes	> 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 100 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 50 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 20 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
<b>Hépatique</b> Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
<b>Cardiovasculaire</b> Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
<b>Syst. Nerveux Cent.</b> GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Rénal</b> Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
<b>Total = .....</b>					

#### Mortalité prévisible

Score < 7 :	10%
Score entre 7 et 9 :	15-20%
Score entre 10 et 12 :	40-50%
Score 13 et 14 :	50-60%
Score 15 :	> 80%
Score entre 16 et 24 :	> 90%

**Annexe IV**  
**Score IGS2 (79)**

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)												40						40-59				6069	7074	7579		> 80	
FC (b · min-1)				40												120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70						7099				100120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO2/FiO2 Si VA/CPA P				< 100				100-99																			
Diurèse L · j-1		< 0,5							0,5-0,99			1															
Urée mmol · L-1g · L-1												< 10	0,6				10-29,90,6-1,79				> 30	> 1,8					
Globules blancs /1 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · l-1										< 3		3,0-4,9			> 5												
Natrémie mmol · L-1								< 125				125-144	145														
HCO3 mmol · L-1							< 15			15-19		20															
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 68,4	< 40			68,4-102					> 102	> 60					
Glasgow (points)	< 6	6 à 8					9 à 10					14-15															
Maladie chroniques																					Métastasés	Hématologie				sida	
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical				Chirurgie urgente						
<b>Total</b>																											

## BIBLIOGRAPHIE

1. Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2005;82-8.
2. Okabe T, Shah G, Mendoza V, Hirani A, Baram M, Marik P. What intensivists need to know about hemophagocytic syndrome: an underrecognized cause of death in adult intensive care units. *J Intensive Care Med*. févr 2012;27(1):58-64.
3. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Your critical care patient may have HLH (hemophagocytic lymphohistiocytosis). *Crit Care Lond Engl*. 6 juill 2016;20(1):215.
4. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. oct 2010;36(10):1695-702.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet Lond Engl*. 26 avr 2014;383(9927):1503-16.
6. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. juill 2007;86(1):58-65.
7. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294-301.
8. Gratton SM, Powell TR, Theeler BJ, Hawley JS, Amjad FS, Tornatore C. Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood. *J Neurol Sci*. 15 oct 2015;357(1-2):136-42.
9. Kim M-M, Yum M-S, Choi H-W, Ko T-S, Im HJ, Seo J-J, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol*. déc 2012;47(4):273-80.
10. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi M-N, et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 2015;65(6):851-9.
11. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. déc 2007;7(12):814-22.
12. Lin S, Li Y, Long J, Liu Q, Yang F, He Y. Acute liver failure caused by hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: A case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. nov 2016;95(47):e5431.
13. 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*. avr 2012;34(3):e89-92.

14. Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol.* sept 2001;68(1):4-10.
15. 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).* oct 2015;94(40):e1692.
16. 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.* mars 2014;17(3):261-7.
17. Schaer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, Imhof A, Bächli E, Fehr J, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol.* janv 2005;74(1):6-10.
18. Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood.* juin 1989;73(8):2128-32.
19. Gupta A, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of hemophagocytosis in bone marrow aspirates in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2008;50(2):192-4.
20. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci.* 2012;42(1):21-5.
21. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med.* juin 2004;32(6):1316-21.
22. 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. *Am J Med.* août 1997;103(2):114-20.
23. 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 J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* mai 2009;10(3):387-92.
24. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2007;48(2):124-31.
25. Canna SW, Behrens EM. Not all hemophagocytes are created equally: appreciating the heterogeneity of the hemophagocytic syndromes. *Curr Opin Rheumatol.* janv 2012;24(1):113-8.

26. Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood*. 21 juill 2011;118(3):618-26.
27. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. juill 2008;34(7):1177-87.
28. Karras A, Hermine O. [Hemophagocytic syndrome]. *Rev Med Interne*. sept 2002;23(9):768-78.
29. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 janv 2019;58(1):5-17.
30. Osugi Y, Hara J, Tagawa S, Takai K, Hosoi G, Matsuda Y, et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1 juin 1997;89(11):4100-3.
31. Weaver LK, Behrens EM. Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Rheumatol*. sept 2014;26(5):562-9.
32. Berrady R, Bono W. Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH). *Ann Fr Anesth Réanimation*. janv 2014;33(1):26-32.
33. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. sept 2014;66(9):2613-20.
34. 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*. oct 1998;44(4):465-8.
35. Karapinar B, Yilmaz D, Balkan C, Akin M, Ay Y, Kvakli K. An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. mai 2009;10(3):285-90.
36. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. sept 1979;44(3):993-1002.
37. 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. *Am J Med*. nov 2014;127(11):1118-25.
38. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. *Cytokine*. sept 2008;43(3):374-9.
39. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. oct 2014;15(11):e493-503.



40. Vick EJ, Patel K, Prouet P, Martin MG. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy. *Blood Adv.* 9 mai 2017;1(12):779-91.
41. Hot A, Toh M-L, Coppéré B, Perard L, Madoux MHG, Mausservey C, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. *Medicine (Baltimore).* janv 2010;89(1):37-46.
42. Rigante D, Emmi G, Fastiggi M, Silvestri E, Cantarini L. Macrophage activation syndrome in the course of monogenic autoinflammatory disorders. *Clin Rheumatol.* août 2015;34(8):1333-9.
43. Kim J-M, Kwok S-K, Ju JH, Kim H-Y, Park S-H. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study and literature review. *J Rheumatol.* janv 2012;39(1):86-93.
44. 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. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2008;47(11):1686-91.
45. Zhou WJ, Yang C-D. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus.* août 2009;18(9):807-12.
46. Ahn SS, Yoo B-W, Jung SM, Lee S-W, Park Y-B, Song JJ. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):216-21.
47. García-Pavón S, Yamazaki-Nakashimada MA, Báez M, Borjas-Aguilar KL, Murata C. Kawasaki Disease Complicated With Macrophage Activation Syndrome: A Systematic Review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(6):445-51.
48. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* août 2014;66(8):2297-307.
49. Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatol Oxf Engl.* nov 2001;40(11):1285-92.
50. Lehmborg K, Pink I, Eulenburg C, Beutel K, Maul-Pavicic A, Janka G. Differentiating macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis from other forms of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr.* juin 2013;162(6):1245-51.
51. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 6 juin 2019;133(23):2465-77.

52. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T, Hines M, Horne A, Ishii E, et al. Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract.* oct 2018;6(5):1508-17.
53. Tristano AG, Casanova-Escalona, Lady, Torres A, Rodríguez MA. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* août 2003;9(4):253-8.
54. Singh S, Chandrakasan S, Ahluwalia J, Suri D, Rawat A, Ahmed N, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: clinical experience from northwest India. *Rheumatol Int.* avr 2012;32(4):881-6.
55. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:190-6.
56. Delavigne K, Bérard E, Bertoli S, Corre J, Duchayne E, Demur C, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica.* mars 2014;99(3):474-80.
57. Tiong IS, Lau MBY, Toumoua S, Chiruka S. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemotherapy, with autopsy findings. *Case Rep Hematol.* 2012;2012:326053.
58. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol.* juin 2010;149(5):675-92.
59. Gulley ML. Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn JMD.* févr 2001;3(1):1-10.
60. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* août 2013;162(3):376-82.
61. Kimura H, Cohen JI. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol.* 2017;8:1867.
62. Bonnacaze AK, Willeford WG, Lichstein P, Ohar J. Acute Cytomegalovirus (CMV) Infection Associated with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in an Immunocompetent Host Meeting All Eight HLH 2004 Diagnostic Criteria. *Cureus.* 2 mars 2017;9(3):e1070.
63. Al-Omari A, Aljamaan F, Alhazzani W, Salih S, Arabi Y. Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill adults: literature review. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):110.

64. 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 Lond Engl*. 1 juin 2010;24(9):1299-306.
65. Hantel A, Gabster B, Cheng JX, Golomb H, Gajewski TF. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in a melanoma patient treated with ipilimumab + nivolumab. *J Immunother Cancer*. 16 2018;6(1):73.
66. Michot J-M, Pruvost R, Mateus C, Champiat S, Voisin A-L, Marabelle A, et al. Fever reaction and haemophagocytic syndrome induced by immune checkpoint inhibitors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2018;29(2):518-20.
67. Sadaat M, Jang S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy: brief review and case report. *J Immunother Cancer*. 05 2018;6(1):49.
68. Umemura H, Yamasaki O, Morizane S, Iwatsuki K. Possible macrophage activation in melanoma patients receiving combined kinase inhibitor therapy following anti-PD-1 therapy: a cytokine profiling study of two cases. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 01 2017;28(10):2624-5.
69. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016;30(6):411-20.
70. Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, Decaux O, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. *Crit Care Lond Engl*. 11 avr 2018;22(1):88.
71. Rajagopala S, Singh N, Agarwal R, Gupta D, Das R. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults—experience from an intensive care unit from North India. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. oct 2012;16(4):198-203.
72. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2014;93(2):100-5.
73. Lin TF, Ferlic-Stark LL, Allen CE, Kozinetz CA, McClain KL. Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2011;56(1):154-5.
74. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol*. oct 1997;59(4):247-53.
75. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. juin 2008;50(6):1227-35.

76. Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, Artaud-Macari E, Beduneau G, Carpentier D, et al. The Use of Ferritin to Identify Critically Ill Patients With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Crit Care Med.* nov 2016;44(11):e1045-53.
77. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
78. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
79. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
80. Kapoor S, Morgan CK, Siddique MA, Guntupalli KK. Intensive care unit complications and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective study of 16 cases. *World J Crit Care Med.* 30 nov 2018;7(6):73-83.
81. Barba T, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Bohé J, Ninet J, Hot A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* déc 2015;94(51):e2318.
82. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med.* sept 2019;34(9):740-50.
83. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation.* mai 2015;24(3):303-9.
84. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 févr 2016;193(3):259-72.
85. Reiner AP, Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* nov 1988;67(6):369-88.
86. Thauvat O, Delahousse M, Fakhouri F, Martinez F, Stephan J-L, Noël L-H, et al. Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int.* mai 2006;69(10):1892-8.
87. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2013;188(2):220-30.
88. Messika J, Laissi M, Le Meur M, Ricard J-D. Oxygénothérapie humidifiée haut débit : quelles applications en réanimation ? *Médecine Intensive Réanimation [Internet].* 10 déc

2016 [cité 8 sept 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s13546-016-1250-z>

89. Chanques G, Jaber S. Les progrès inattendus d'une vieille thérapeutique en réanimation et soins intensifs, l'oxygénothérapie : vers plus de confort et moins de respirateur.... *Rev Mal Respir.* oct 2013;30(8):605-8.
90. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* mars 2015;90(3):220-4.
91. Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivière S, Marzac C, Aumont C, 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.* janv 2015;168(1):63-8.
92. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *The Lancet.* janv 2005;365(9453):63-78.
93. Lefrant J-Y, Garrigues B, Pribil C, Bardoulat I, Courtial F, Maurel F, et al. The daily cost of ICU patients: A micro-costing study in 23 French Intensive Care Units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* juin 2015;34(3):151-7.
94. Zaragoza R, Ramírez P, López-Pueyo MJ. [Nosocomial infections in intensive care units]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* mai 2014;32(5):320-7.
95. Riley MM-S. The Rising Problem of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Crit Care Nurse.* août 2019;39(4):48-55.
96. Brunbuisson C. Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR. *Réanimation.* oct 2005;14(6):463-71.
97. Kalanuria AA, Ziai W, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care Lond Engl.* 18 mars 2014;18(2):208.
98. Deffner T, Skupin H, Rauchfuß F. [The war in my head : A psychotraumatological case report after a prolonged intensive care unit stay]. *Med Klin Intensivmed Notfallmedizin.* 28 août 2019;
99. Zengin N, Ören B, Üstündag H. The relationship between stressors and intensive care unit experiences. *Nurs Crit Care.* 13 août 2019;
100. Garrouste-Orgeas M, Flahault C, Vinatier I, Rigaud J-P, Thieulot-Rolin N, Mercier E, et al. Effect of an ICU Diary on Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Patients Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 16 2019;322(3):229-39.
101. Das V, Boelle P-Y, Galbois A, Guidet B, Maury E, Carbonell N, et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med.* nov 2010;38(11):2108-16.

102. Ginès P, Fernández J, Durand F, Saliba F. Management of critically-ill cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:S13-24.
103. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 1 mars 2018;378(9):809-18.
104. Li X, Xu Z, Pang X, Huang Y, Yang B, Yang Y, et al. Interleukin-10/lymphocyte ratio predicts mortality in severe septic patients. *PloS One.* 2017;12(6):e0179050.
105. Martínez R, Menéndez R, Reyes S, Polverino E, Cillóniz C, Martínez A, et al. Factors associated with inflammatory cytokine patterns in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J.* févr 2011;37(2):393-9.
106. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* févr 2016;44(2):275-81.
107. Lv S, Han M, Yi R, Kwon S, Dai C, Wang R. Anti-TNF- $\alpha$  therapy for patients with sepsis: a systematic meta-analysis. *Int J Clin Pract.* avr 2014;68(4):520-8.
108. Bettiol A, Lopalco G, Emmi G, Cantarini L, Urban ML, Vitale A, et al. Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 17 avr 2019;20(8).
109. Rajasekaran S, Kruse K, Kovey K, Davis AT, Hassan NE, Ndika AN, et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children\*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* juin 2014;15(5):401-8.
110. Zandvakili I, Conboy CB, Ayed AO, Cathcart-Rake EJ, Tefferi A. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A second experience. *Am J Hematol.* mai 2018;93(5):E123-5.
111. Broglie L, Pommert L, Rao S, Thakar M, Phelan R, Margolis D, et al. Ruxolitinib for treatment of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv.* 22 août 2017;1(19):1533-6.
112. La Rosée P. Alleviating the storm: ruxolitinib in HLH. *Blood.* 31 mars 2016;127(13):1626-7.
113. Venet F, Rimmelé T, Monneret G. Management of Sepsis-Induced Immunosuppression. *Crit Care Clin.* janv 2018;34(1):97-106.
114. Monneret G, Villars-Méchin A, Demaret J, Foray A-P, Venet F. L'interleukine-7 comme thérapeutique immuno-adjuvante dans le traitement du choc septique. *médecine/sciences.* févr 2014;30(2):160-5.

115. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* mars 2013;13(3):260-8.
116. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* déc 2013;13(12):862-74.
117. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 10 janv 2008;358(2):111-24.
118. Arafah BM. Glucocorticoids with or without Fludrocortisone in Septic Shock. *N Engl J Med.* 30 2018;379(9):894-5.
119. Venkatesh B, Cohen J. Hydrocortisone in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin.* avr 2019;35(2):263-75.
120. Simpson SQ. Glucocorticoids with or without Fludrocortisone in Septic Shock. *N Engl J Med.* 30 2018;379(9):894.
121. Huang J, Guo J, Li H, Huang W, Zhang T. Efficacy and safety of adjunctive corticosteroids therapy for patients with severe community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* mars 2019;98(13):e14636.
122. Wu W-F, Fang Q, He G-J. Efficacy of corticosteroid treatment for severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* févr 2018;36(2):179-84.
123. Fernández-Serrano S, Dorca J, Garcia-Vidal C, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Fernández-Agüera A, et al. Effect of corticosteroids on the clinical course of community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care Lond Engl.* 15 mars 2011;15(2):R96.
124. Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* mai 1996;63(5):760-5.
125. Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *BioFactors.* janv 2009;35(1):5-13.
126. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care.* févr 2018;43:230-4.
127. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.

## **RESUME**

**Introduction :** Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), maladie rare, grave et souvent fatale, est la conséquence d'une hyperinflammation secondaire à une dysrégulation du système immunitaire. Les SAM secondaires au sepsis en réanimation sont peu étudiés dans la littérature et leur traitement n'est pas codifié. L'objectif de l'étude était de comparer les caractéristiques cliniques, biologiques et l'évolution des patients en choc septique compliqué ou non de SAM.

**Matériels et méthodes :** Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, en réanimation médicale au CHU de Rouen entre 2000 et 2015 comparant tous les patients atteints d'un choc septique compliqué de SAM selon le HScore (groupe « SAM ») à une cohorte témoin (groupe « Non SAM ») appariée sur l'âge et le score SOFA. Ont été comparés les antécédents, les paramètres biologiques, la mortalité et le devenir.

**Résultats :** Au total 37 patients ont été inclus dans la population « SAM ». La mortalité en réanimation était de 59% dans le groupe « SAM » versus 51% dans le groupe non « SAM » ( $p=0,48$ ). Il existait plus de recours à l'épuration extra rénale dans la population « SAM » (67% versus 30%,  $p < 0,02$ ), la durée de ventilation mécanique était plus longue (17,5 jours versus 7,5,  $p < 0,05$ ) ainsi que la durée d'épuration extra rénale (5,1 jours versus 1,6,  $p < 0,05$ ) et celle des amines (9,9 jours versus 4,5 jours,  $p=0,008$ ). La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation était significativement plus longue dans le groupe « SAM » (17,9 jours versus 9,17 jours,  $p < 0,01$ ).

**Conclusion :** le SAM secondaire au sepsis en réanimation, peu connu et peu étudié, semble avoir un profil différent et une évolution plus grave sans qu'une différence sur la mortalité ait été retrouvée. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir la meilleure stratégie thérapeutique chez cette population de patient.

**Mots clés :** syndrome d'activation macrophagique, choc septique, soins intensifs et de réanimation.