

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNES – AMIENS
FACULTE DE MEDECINE
ANNEE 2021 - THESE 2021-35

THESE D’ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE :
Spécialité Médecine interne

Présentée et Soutenue le vendredi 07 Mai 2021 à 16h

Par Monsieur Yohan CERVEAUX

TITRE DE LA THESE :

Atteintes cardiaques au cours du syndrome d’activation
lymphohistiocytaire : description clinique et échocardiographique.

Le Président du Jury :

Monsieur le Professeur Jean Schmidt

Les Juges :

Monsieur le Professeur Michel Slama

Monsieur le professeur Pierre Duhaut

Monsieur le Professeur Julien Maizel

Directeur de la Thèse :

Monsieur le Docteur Clément Brault

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Professeur des universités - Praticien hospitalier (Médecine interne)

Je vous remercie pour votre gentillesse, vous êtes un exemple d'humilité et de rigueur, c'est un grand honneur d'avoir pu apprendre à vos côtés.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury.

Monsieur le Professeur Michel SLAMA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Médecin Intensive-réanimation)

Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

Mes sincères remerciements pour votre patience, votre disponibilité et vos conseils avisés ayant permis l'aboutissement de ce travail de thèse.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury.

Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Médecine interne)

Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"
(D.R.I.M.E)

Un immense merci pour votre écoute et votre compréhension ces derniers mois, mais également pour m'avoir permis de m'envoler vers les terres australes et d'avoir ainsi pu y construire mon avenir.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury.

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Médecin Intensive-réanimation)

Assesseur 2^{ème} cycle

Chef du service de Médecine intensive réanimation

Je vous remercie de m'avoir permis de découvrir cette merveilleuse spécialité qu'est la réanimation et de m'avoir accordé votre confiance en me permettant de débiter les gardes de séniors. J'ai adoré travaillé dans votre service et à vos côtés.

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury.

Monsieur le Docteur Clément Brault

Assistant spécialiste (Médecine intensive réanimation)

Tu m'as fait découvrir la réanimation, tu m'en as appris les bases et tu m'as transmis ta passion. Tu es un réanimateur hors pair. J'espère pouvoir tout comme toi, prendre autant de plaisir à exercer mon métier dans le futur.

Cette idée était la tienne, je suis content d'avoir pu la mener à son terme grâce à ton aide.

Je te remercie de me faire l'honneur de diriger ma thèse.

A ma femme Eva, toi la femme parfaite qui a m'a toujours permis de garder le cap même dans les moments les plus difficiles, qui m'a suivi au bout de la France et bientôt au bout du monde. Je ne compte plus tous les sacrifices que tu as fait pour que je mène ce travail à son terme. Avec tout mon amour, merci.

A ma fille Charlie, qui a fait irruption dans nos vies pour notre plus grand bonheur et transformé la rédaction de ce travail de thèse en un véritable parcours du combattant.

A mes parents, sans qui rien de tout cela n'aurait été possible. Vous m'avez porté dans tous mes projets, même les plus fous et je vous en serai éternellement reconnaissant. Cet aboutissement c'est le vôtre.

A mes grands-parents, soutien indéfectible durant mes premières années, notre colocation restera l'un des plus merveilleux souvenir de ma vie.

A ma sœur, ma guerrière, hâte de te voir bientôt docteur toi aussi.

A mon frère, mon meilleur ami, merci pour ton écoute et merci d'entretenir ma pensée critique.

A ma belle sœur et à petit bonhomme, le hasard fait parfois si bien les choses, c'est un immense bonheur de vous avoir eu proche de nous ces cinq dernières années

A mon parrain, tu as fait de moi l'homme que je suis, merci pour tout.

A ma Tante Nicole, quel immense respect pour la femme que tu es qui a su mener à son terme ses projets les plus fous.

A ma belle-famille, qui a toujours été bienveillante avec moi, j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A la famille Breton, pour votre soutien, un grand merci.

A tous mes co-internes, devenus mes amis, vous avez rendus ces études tellement plus belles. Nous avons partagé nos doutes et nos joies et ensemble nous avons appris à devenir de bons médecins je l'espère.

A tous mes amis de Montpellier et d'ailleurs, les années passent et notre amitié perdure pour mon grand bonheur.

A toutes les équipes médicales et paramédicales de l'hôpital, avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui en ces temps difficiles font preuves d'une abnégation sans limite.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	9
1.1. HISTORIQUE ET TERMINOLOGIE.....	9
1.2. EPIDEMIOLOGIE	9
1.3. ETIOLOGIES	10
1.3.1. SALH PRIMAIRE	10
1.3.2. CAUSES INFECTIEUSES DE SALH SECONDAIRE.....	11
1.3.3. CAUSES NEOPLASIQUES ET AUTO-IMMUNES DE SALH SECONDAIRE.....	12
1.4. CRITERES DIAGNOSTICS	13
1.5. IMMUNOLOGIE DU SALH	14
1.6. TRAITEMENT DU SALH SECONDAIRE.....	15
1.7. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	16
2. MATERIEL ET METHODES.....	17
2.1. DESIGN DE L'ETUDE.....	17
2.2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	17
2.3. EVALUATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE	17
2.4. STATISTIQUES.....	18
3. RESULTATS.....	19
3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE.....	19
3.2. ANTECEDENTS CARDIO-VASCULAIRES ET ECHOCARDIOGRAPHIES DE REFERENCE.....	20
3.3. ECHOCARDIOGRAPHIES PER-CRITIQUE.....	20
3.4. COMPARAISON A UNE COHORTE DE CHOC SEPTIQUE SANS SALH.....	21
4. DISCUSSION.....	23
5. CONCLUSION.....	27
REFERENCES	28
TABLES, FIGURES ET ANNEXES	33

1. INTRODUCTION

1.1. HISTORIQUE ET TERMINOLOGIE

Les premiers cas de syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) ont été décrit en 1939 par les pédiatres Scott et Robb-Smith, sous le nom de Réticulose médullaire Histiocytaire. Ils rapportaient une série de quatre patients adultes, présentant un tableau commun de fièvre, hépatosplénomégalie, adénopathies et hémophagocytose médullaire (1). Peu après, de nombreux cas cliniques similaires chez l'enfant seront rapportés dans la littérature médicale (2,3).

En 1991, la *Histiocyte society* va rassembler l'ensemble des publications disponibles pour proposer les premiers critères diagnostics et définir deux formes distinctes de la maladie :

- Le SALH « primaire », d'origine génétique.
- Le SALH « secondaire », acquis ou réactionnel, qui survient le plus souvent sur un terrain d'immunosuppression acquise avec un facteur déclenchant identifié, généralement infectieux.

C'est aussi au cours de cette conférence de consensus que l'ensemble des entités décrites seront regroupées sous le nom d'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH). Le terme de syndrome hémophagocytaire (SH) est réservé aux descriptions histologiques. Celui de syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) correspond à l'entité clinico-biologique. Enfin, on réservera le terme de syndrome d'activation macrophagique (SAM), lorsqu'il est associé aux maladies auto-immunes (4) .

1.2. EPIDEMIOLOGIE

Une étude japonaise estime l'incidence globale par année (adultes et enfants) à 1 cas pour 800000 habitants (5). Une étude rétrospective américaine, réalisée par Parikh et al. à la Mayo Clinic, évalue la survenue du SALH chez l'adulte à environ 1 patient toutes les 2000 admissions dans un centre hospitalo-universitaire (CHU) (6). En Europe, l'incidence annuelle est estimée entre 0,9 et 3,6 cas pour 10⁶ individus selon les études (7–10). Cependant, le SALH est probablement largement sous-diagnostiqué, principalement en raison du manque de sensibilisation des cliniciens, de symptômes peu spécifiques et de l'absence de critères diagnostics consensuels.

En 2014, Ramos-Casals et al. a réalisé la plus large revue de la littérature concernant le SALH avec l'analyse de 775 patients adultes rapportés dans les bases de données Medline et Embase entre 1974 et 2011. L'âge moyen de survenue du SALH était de 50 ans avec une légère prédominance masculine (Annexe I) (9,11–15). Deux ans plus tard une nouvelle revue de la littérature confirmera ces données épidémiologiques (16).

Parmi tous les patients qui vont présenter un SALH, près de 50% vont être admis en réanimation (10). La mortalité varie selon les études entre 21% et 75% (17). Cependant plusieurs d'entre elles s'accordent sur une mortalité autour de 40% (10,18). Toutefois celle-ci va être fortement liée au terrain sous-jacent et au facteur déclenchant. En effet dans l'étude de Parikh et al., la mortalité à 42 mois était de 78% lorsque le SALH était associé à une hémopathie maligne (survie médiane de 1,4 mois) alors qu'elle n'était que de 53% pour les autres causes de SALH (survie médiane de 22,8 mois) (Annexe I) (6).

1.3. ETIOLOGIES

1.3.1. SALH PRIMAIRE

Les SALH primaires représentent environ 5% de l'ensemble des SALH. Ils peuvent être divisés en 2 groupes : les SALH primaires familiaux et les SALH primaires associés aux déficits immunitaires (19). Dans tous les cas de SALH primaire, l'issue sera défavorable en l'absence de traitement (20).

Le terme anglo-saxon définissant les SALH primaires familiaux est fHLH pour *familial hémophagocytic lymphohistiocytosis* s'opposant ainsi au sHLH pour la forme secondaire de la maladie. Toutefois, la transmission étant autosomique récessive, il n'est pas toujours retrouvé d'histoire familiale sous-jacente. Ils se manifestent pour la première fois dans l'enfance, le plus souvent avant l'âge de 1 an faisant suite ou non à une infection. Cependant, dans de rares cas, le diagnostic peut être fait à l'âge adulte (21). A ce jour on distingue 5 formes de SALH familiaux caractérisés par l'identification d'une mutation spécifique (appelée FLH) dans l'un des gènes codant pour une protéine en lien avec l'activité cytotoxique des lymphocytes T et NK (19).

En population pédiatrique, il a également été décrit des SALH survenant sur un terrain de déficit immunitaire congénital. Dans ce cas de figure, c'est le caractère congénital de la maladie qui en fait un SALH primaire car très souvent, le facteur déclenchant sera infectieux comme lors du syndrome de Purtilo où l'on observe une susceptibilité accrue à l'infection à EBV. Le très rare syndrome de Chediak-Higashi qui associe organomégalie et albinisme oculo-cutané en fait également parti.

1.3.2. CAUSES INFECTIEUSES DE SALH SECONDAIRE

La moitié des SALH secondaires est d'origine infectieuse (18). Cependant il est fréquemment retrouvé un terrain d'immunodépression sous-jacent. Une étude récente a retrouvé au moins une mutation dans 14 des 18 gènes identifiés comme étant en relation avec le SALH chez 112 patients atteints de SALH secondaire (22). L'infection peut donc précipiter l'emballement d'un système immunitaire prédisposé ou bien celui-ci peut s'activer sans qu'aucun facteur déclenchant ne soit retrouvé, ainsi la cause du SALH sera celle de la pathologie sous-jacente. Il existe donc fréquemment l'intrication de plusieurs facteurs déclenchants, rendant le diagnostic étiologique difficile. C'est pourquoi chaque enquête autour d'un cas de SALH, doit être extrêmement rigoureuse afin de ne pas méconnaître une cause rapidement curable.

Les virus constituent la première cause infectieuse de SALH secondaire dans le monde, soit dans le cadre d'une primo-infection chez les patients immunocompétents, soit lors d'une réactivation chez les patients immunodéprimés. Les *Herpesviridae* sont incriminés dans 62% des infections virales, avec l'*Epstein-Barr virus* dans 43% des cas et le *Cytomegalovirus* dans 9% des cas (18). De façon surprenante une étude rétrospective française regroupant 162 patients, issus de 3 CHU parisiens ne retrouvait la présence d'EBV que dans 1,2% des cas (10). Cela sous-tend une disparité géographique dans les principales étiologies du SALH en raison de prédispositions ethniques et/ou génétiques différentes (22). Dans une moindre mesure, les autres virus pouvant être responsables de SALH sont ceux des hépatites, du parvovirus B19 et de la grippe H1N1 ou H5N1.

Les infections bactériennes restent une cause rare de SALH, elles ne sont incriminées que dans 9% des cas adultes. Lorsque c'est le cas, la tuberculose en est la principale cause dans 38%

des cas (18). Quelques cas sont rapportés en association avec *Rickettsia spp*, *Staphylococcus spp* et *Escherichia coli*. Pour ces derniers, il est parfois difficile de faire la différence à la phase initiale, entre un choc septique ou un SALH authentique. C'est l'évolution clinique et-biologique sous antibiothérapie adaptée qui va guider le praticien dans son diagnostic, sans perdre de vue, que les deux pathologies peuvent coexister. Une étude prospective réalisée sur des patients thrombopéniques en choc septique montrait la présence d'une hémophagocytose médullaire dans 60% des cas (23). Même si l'hémophagocytose n'est pas spécifique du SALH, on peut suspecter qu'un nombre non négligeable de ces patients présentaient un SALH.

Les infections fongiques (surtout *Histoplasma*) et parasitaires (*Leshmania spp*) sont rarement responsable d'un SALH. Elles ne représentent respectivement que 3% et 5% des infections liées au SALH. Il s'agit principalement de patients présentant une immunodépression profonde (au cours d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez un patient infecté par le virus d'immunodéficience humaine par exemple). Notre groupe a par exemple rapporté le cas d'un patient ayant développé un SALH au cours d'une allogreffe de CSH en raison d'une infection à *Cryptococcus neoformans* (24).

1.3.3. CAUSES NEOPLASIQUES ET AUTO-IMMUNES DE SALH SECONDAIRE

Les néoplasies représentent 27% des causes de SALH. Dans l'immense majorité des cas (94%) il s'agit d'une hémopathie maligne avec une nette prédominance des lymphomes non Hodgkinien (76% des cas) (18). Machaczka et al. estiment que dans l'histoire naturel d'une hémopathie, 1% des patients vont présenter un SALH. La prévalence augmente à 20% lorsqu'il s'agit d'un lymphome B intravasculaire, un lymphome T, NK nasal ou cutané (8). La maladie de Hodgkin représente une très faible proportion à hauteur égale avec les leucémies aiguës (6% chacune). Enfin, les cancers solides sont exceptionnellement responsables de SALH avec une prévalence de 3% (18).

Concernant les maladies auto-immunes, c'est la maladie de Still de l'adulte (MSA), évolution de l'arthrite juvénile idiopathique, qui est la pathologie auto-immune la plus associée au SALH avec une incidence annuelle inférieure à 0,5/100000 habitants (18,25). En effet la MSA est une

maladie auto-inflammatoire avec dérégulation de l'immunité innée et prédisposition à l'activation macrophagique. Le lupus est également fortement associé au SALH avec une prévalence de 4% dans l'étude de Ramos-Casals et al. (18,26). Plus rarement, le SALH peut compliquer une vascularite systémique (péri-artérite noueuse surtout), une polyarthrite rhumatoïde, une connectivite mixte, une sclérodermie ou une sarcoïdose pulmonaire (18,26). Dans ce cas, une infection est très souvent associée comme facteur déclenchant le SALH.

Du fait de l'immunosuppression induite, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et d'organes solides sont des situations à haut risque de SALH. Sa prévalence est estimée à 17% au cours des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Concernant les greffes d'organes solides, c'est la transplantation rénale qui la plus associée au SALH (27).

1.4. CRITERES DIAGNOSTICS

Le tableau clinico-biologique du SALH associe classiquement une fièvre >38.5 °C (94% des cas), une hépato-splénomégalie (70% des cas), des cytopénies (principalement une anémie et une thrombopénie), une hyperferritinémie, une hypofibrinogénémie et une hypertriglycéridémie (18,28,29) (voir Annexe II).

Devant la multiplicité et l'absence de réelle spécificité des différents éléments constituant ce syndrome, la communauté scientifique a, au fur et à mesure des années, proposé plusieurs approches pour aider le clinicien à poser le diagnostic de SALH. Le premier consensus a été établi par la *Histiocyte society* en 1991 avec l'association de 2 critères cliniques : la fièvre et une splénomégalie, auxquels s'ajoutaient 2 critères biologiques : au moins 2 cytopénies parmi les 3 principales lignées et une hypertriglycéridémie et/ou une hypofibrinogénémie. La présence d'une hémophagocytose au myélogramme venait compléter ces critères (Voir Annexe III) (4).

Ces critères ont été révisés en 2004. La nouveauté majeure était l'apparition de la ferritine comme étant l'un des cinq éléments (sur les huit possibles) nécessaires au diagnostic de SALH (Voir Annexe IV). Il convient de noter que l'ensemble des études ayant menées à la création de ces critères a été réalisée sur des populations pédiatriques (4,28). Plusieurs études ont permis de valider ces critères chez l'adulte. En 2014, un panel d'experts internationaux a permis de proposer

9 critères considérés comme utiles au diagnostic de SALH par la méthode DELPHI (30). Parmi ces critères, l'élévation du taux de lactate déshydrogénase supplante l'hypertriglycéridémie et l'hypofibrinogénémié qui n'obtiennent pas un consensus suffisant. Le reste des critères sont ceux déjà utilisés en population pédiatrique.

Une autre approche développée par Fardet et al. consiste en la réalisation d'un score (appelé H-score) qui prend en compte 12 critères cliniques, biologiques et histologiques. Un H-score < 90 correspond à une probabilité de SALH < 1% alors qu'un H-score > 250 correspond à une probabilité > 99% (29). La multiplicité des scores et critères diagnostic démontre la difficulté à établir un diagnostic de certitude. Tous ces éléments ne doivent pas se substituer au bon sens clinique du praticien, particulièrement lorsque le pronostic vital du patient est en jeu.

1.5. IMMUNOLOGIE DU SALH

Les SALH primaires et particulièrement les formes familiales, mieux connus, ont permis d'élaborer les premiers modèles immunologiques de cette pathologie. Ils ont par la suite été extrapolés au SALH secondaire de l'enfant et de l'adulte. La perforine est une protéine induisant la mise en apoptose de la cellule cible. Elle est stockée dans des granules cytotoxiques contenues dans le cytoplasme des lymphocytes T CD8⁺ et NK. Lors de l'activation de ces cellules, elle est acheminée vers la synapse immunologique créée entre le lymphocyte et la cellule cible. Une fois libérée elles créent un pore dans la cellule cible, permettant l'entrée de la granzyme B qui va assurer la destruction cellulaire. Lors du SALH on retrouve un déficit acquis ou congénital de l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺ et NK par modification du transport ou de l'ancrage de ces particules cytotoxiques. Il en résulte un défaut de clairance des cellules cibles et une exposition prolongée des lymphocytes à l'antigène (31) (Annexe V).

En réponse, les lymphocytes T CD8⁺ et NK vont synthétiser et sécréter de l'interféron gamma (IFN- γ). L' IFN- γ va se fixer sur son récepteur transmembranaire à la surface du macrophage (IFNGR) permettant son activation (31). Les macrophages jouent un rôle central dans la physiopathologie du SALH. Premièrement, ils sécrètent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (tel que l'IL-1, IL-6 et le TNF- α) expliquant les différentes atteintes d'organes.

Deuxièmement, ils entraînent une pancytopénie en raison de l'hémophagocytose. Troisièmement, ils vont exercer un rétrocontrôle positif sur l'activation lymphocytaire et participe ainsi à la boucle d'auto-amplification de l'orage cytokinique et de l'hyper-inflammation (32) (Annexe V).

1.6. TRAITEMENT DU SALH SECONDAIRE

L'enquête étiologique est primordiale dans le SALH secondaire car la pierre angulaire du traitement repose sur la prise en charge du facteur déclenchant. Cependant, en cas de doute diagnostique ou lorsque l'efficacité du traitement de la cause risque d'être retardée (comme dans le cas du traitement d'une tuberculose ou d'un lymphome), il convient de rapidement inhiber l'orage cytokinique. Il n'existe à ce jour aucun consensus concernant le traitement du SALH secondaire. Ceci est principalement expliqué par l'absence d'essai prospectif comparant les différentes thérapies (19).

L'Etoposide (VP16) à la posologie de 150 mg/m² est le traitement de choix du SALH secondaire, surtout en cas de SALH sévère. Il s'agit d'un inhibiteur de la topoisomérase de type 2 permettant de réguler rapidement l'activité des LT CD8⁺ (33). Lorsque l'infection est associée à EBV, il a montré une efficacité supérieure aux autres chimiothérapies historiques (34). Cependant, aucune étude prospective chez l'adulte n'a évalué l'efficacité du VP16. L'apoptose induite par le VP16 ne se limite pas aux seuls LT CD8⁺ et entraîne une aplasie transitoire, majorant le risque d'infection.

Depuis l'avènement des anticorps monoclonaux, le Rituximab, un anti-CD20, a montré une efficacité remarquable sur les infections à EBV en éliminant le réservoir viral lymphocytaire B. L'effet sur la charge virale ne semble être effectif qu'à partir de 2 semaines de traitement. C'est donc un traitement de choix dans les SALH induit par EBV, en association avec le VP16 (35).

Parmi les autres traitements possibles du SALH, on peut citer les immunoglobulines intraveineuses et les corticostéroïdes. Ces molécules ont montré une efficacité relative mais exposent à un risque d'échec thérapeutique dans près de 50% des cas (36). Le Ruxolitinib est un inhibiteur de la Janus kinase (JAK), qui est impliquée dans la voie de signalisation cellulaire responsable de l'inflammation, via l'activation des protéines STAT. Une étude sur modèle murin a montré une

augmentation significative de la survie chez les souris atteintes de SALH traitées par Ruxolitinib (37). Depuis ces publications, ce traitement a été utilisé dans plusieurs cas de SALH réfractaires avec des données de tolérance et d'efficacité prometteuses (38).

1.7. OBJECTIFS DE L'ETUDE

La dysfonction cardiaque au cours du SALH a déjà été rapportée au travers de quelques études de cas. Cependant, aucune série n'a encore été publiée et la description des caractéristiques échographiques est limitée. Pourtant, il apparaît que le pronostic des patients présentant une cardiopathie associée au SALH est sombre. Une meilleure description de cette complication pourrait permettre de mieux comprendre sa physiopathologie et de sensibiliser les cliniciens à son diagnostic et sa prise en charge. L'objectif principal de notre étude est donc de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et échographiques de la cardiopathie associée au SALH.

La frontière entre la cardiopathie septique et la cardiopathie associée au SALH est ténue. Ceci est particulièrement évident en cas de SALH secondaire à une infection évolutive. Cependant, même lorsque le SALH complique une néoplasie ou une maladie auto-immune, il est rarement possible d'exclure formellement une infection concomitante. L'objectif secondaire de l'étude est donc de comparer les caractéristiques de la cardiopathie septique et de la cardiopathie associée au SALH afin d'en déterminer les différences et les similitudes.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. DESIGN DE L'ETUDE

Nous avons mené une étude observationnelle descriptive monocentrique, dans le service de médecine intensive-réanimation (MIR) au CHU Amiens-Picardie, entre le 01 Janvier 2008 et le 31 Décembre 2020. Puis nous avons comparé notre groupe de patient à une cohorte historique de patient de réanimation du CHU d'Amiens Picardie en choc septique afin d'établir une différence ou non avec les myocardites septiques, bien connues des services de réanimation (39).

2.2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Afin d'être inclus dans l'étude les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, hospitalisés en médecine intensive réanimation avec un diagnostic de SALH (ou synonymes) renseigné dans le courrier d'hospitalisation. Les patients devaient avoir une échocardiographie transthoracique (ETT) ou transoesophagienne (ETO) réalisée dans les deux ans précédant l'admission en MIR (échocardiographie de référence) Les patients devaient avoir une ETT/ETO réalisée dans les 48h précédant ou suivant le diagnostic de SALH (échocardiographie per-critique). Pour chacune des échocardiographies, une coupe bidimensionnelle devait être disponible pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG).

2.3. EVALUATION ECHOCARDIOGRAPHIQUE

Lors de l'hospitalisation dans le service de MIR, les patients ont bénéficié d'une ETT/ETO (per-critique) à l'aide du système VIVID 7 (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Les comptes-rendus des ETT/ETO réalisés en dehors du service de MIR (référence) ont été récupérés. Lorsqu'ils étaient disponibles, les paramètres suivants ont été relevés : diamètre télodiastolique et télésystolique du ventricule gauche (DTDVG et DTSVG, respectivement), épaisseur du septum interventriculaire et de la paroi latéral du ventricule gauche (SIV et PLVG, respectivement), FeVG (selon une évaluation visuelle ou selon la méthode de Simpson biplan), vitesse maximale de l'onde E et A, temps de décélération de l'onde E, vitesse maximale de l'onde e' mesurée en

Doppler tissulaire sur la paroi latéral de l'anneau mitral, diamètre de la chambre de chasse de l'aorte (DAo), intégrale temps-vitesse sous-aortique (ITVssAo), taille du ventricule droit (VD), *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE), vitesse maximale de l'onde s' mesurée en Doppler tissulaire sur la paroi latérale l'anneau tricuspide, vitesse du flux trans-tricuspidien, présence d'une valvulopathie mitro-aortique et présence d'une épanchement péricardique. Les paramètres suivants ont été calculés : rapport E/A et E/e', débit cardiaque (Equation 1) et index cardiaque (Equation 2).

$$DC = ITVssAo \times (\pi \times DAo^2 \div 4) \times \textit{fréquence cardiaque} \text{ (Equation 1)}$$

$$IC = DC \div \textit{surface corporelle} \text{ (Equation 2)}$$

2.4. STATISTIQUES

Les variables continues sont exprimées en médiane et écart interquartile ou en moyenne et écart-type (*standard deviation*, SD). Les variables discrètes sont exprimées en pourcentage. Pour comparer les groupes de patients présentant une cardiopathie associée au SALH ou une cardiopathie septique, nous avons utilisé le test exact du X² de Fisher pour les variables discrètes et le test de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8 (GraphPad Software, San Diego, California USA). Le seuil de significativité statistique a été fixé pour un $p < 0,05$.

3. RESULTATS

3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE

Entre 2008 et 2020, 88 patients ont présenté un SALH dans le service MIR du CHU Amiens-Picardie. Respectivement 20 et 36 patients ont été exclus en raison de l'absence d'ETT/ETO antérieures disponibles (référence) ou réalisée en réanimation (per-critique). Au final, 28 patients ont été analysés (Figure I). La population était composée à 64% d'homme et l'âge médian [IQR] était de 58 ans [47-70] (Tableau I). Tous les patients présentaient une hémopathie maligne. Concernant les caractéristiques du SALH, le H-score médian était 221 [199-242] en rapport avec une probabilité de SALH estimée à 87% [80-99]. La température médiane était de 39,0°C [38,5-40,0] et 15 (54%) patients présentaient une hépatosplénomégalie. La ferritinémie et la triglycéridémie médiane était de 33000 µg/L [17000-96000] et 3,29 mmol/L [2,29-5,03] (Tableau II).

La majorité des patients présentaient au moins une défaillance d'organe. Une instabilité hémodynamique nécessitant l'administration de catécholamine était retrouvée chez 23 (82%) patients. Vingt-et-un (75%) patients ont présenté une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée chez 23 (82%) patients et 18 (64%) d'entre eux ont nécessité une épuration extra-rénale. Quinze (53%) patients ont présenté une atteinte neurologique. Cependant, il est difficile de déterminer avec certitude l'existence d'un lien de causalité du SALH et la survenue d'une défaillance d'organe. La médiane [IQR] de l'index de gravité simplifié (IGS II) était à 51 [44-68] en rapport avec une prédiction de mortalité de 58% [33-81] (Tableau II).

Une infection, comme facteur déclenchant ou favorisant le SALH, était documentée dans chez 21 (75%) patients. Une infection virale, bactérienne ou fongique était retrouvée chez 10, 7 et 4 patients, respectivement. Les virus de la famille *Herpes* représentaient l'ensemble des infections virales. Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre (Tableau II).

Concernant le traitement du SALH, l'étoposide-VP16 était administré chez 17 (61%) patients et le ruxolitinib chez 6 (21%) patients. L'utilisation des corticoïdes (3 patients, 11%) et des immunoglobulines polyvalentes (3 patients, 11%) était plus rare. La mortalité à J28 était élevée

avec 18 (64%) patients décédés. La durée moyenne d'hospitalisation en MIR était de 13 [7-18] jours (Tableau II).

3.2. ANTECEDENTS CARDIO-VASCULAIRES ET ECHOCARDIOGRAPHIES DE REFERENCE

Seul cinq (18%) patients présentaient des antécédents cardiovasculaires. Il s'agissait principalement d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (4 patients, 14%) ou d'une insuffisance mitrale (2 patients, 7%) (Tableau I).

L'échocardiographie de référence montrait une fonction systolique normale chez tous les patients avec une FeVG médiane évaluée à 65% [60-65] et un débit cardiaque à 5,7 L/min [4,9-6,5]. Le profil mitral était principalement de type 2, avec un rapport E/A médian à 0,9 [0,8-1,1]. Le rapport E/e' médian était de 7,4 [5.2-8.5] et seulement deux patients avaient un rapport E/e' > 14 (Tableau III).

La fonction systolique du ventricule droit (VD) était évaluée chez 20 patients. Le TAPSE médian était de 23 mm [19-25]. Seul deux (10%) patients avaient un TAPSE < 16 mm. Trop peu de donnée concernant la valeur de l'onde S tricuspide était disponible pour être exploitée. Le gradient d'IT était de 30 mmHg [26-38] et aucun patient ne présentait de dilatation VD (Tableau III).

3.3. ECHOCARDIOGRAPHIES PER-CRITIQUE

L'échographie per-critique montrait une FeVG et une ITV_{ssAo} médianes à 55% [35-65] et 17 cm [13-19] respectivement. En comparaison avec l'échocardiographie de référence, la FeVG et l'ITV_{ssAo} étaient significativement plus basses au cours du SALH ($p=0,02$ et $p<0,01$). De même, le nombre de patients présentant une dysfonction systolique du VG (définie comme une FeVG <50%) était plus important (35 vs. 0% ; $p<0,01$) (Tableau III et Figure II).

Le DC médian au cours du SALH était de 5,4 L/min [3,5-6,9]. Il n'existait pas de différence significative entre le DC de référence ou per-critique ($p=0,20$) en raison d'une fréquence cardiaque plus élevée au cours du SALH. Les rapports E/A et E/e' étaient de 1,1 [0,7-1,4] et 8,0 [6,2-10,6] respectivement, sans différence significative avec l'échocardiographie de référence ($p=0,44$ et $p=0,20$) (Tableau III et Figure II).

Concernant la fonction systolique du VD, les valeurs médianes du TAPSE et de l'onde S tricuspide étaient de 16 mm [12-24] et 13,0 cm/s [9,0-17,5] respectivement. En comparaison avec l'échocardiographie de référence, le TAPSE était significativement diminué au cours du SALH ($p=0,04$) et un plus grand nombre de patient avaient une dysfonction systolique du VD (définie comme un TAPSE <16 mm) (42 vs. 10% ; $p<0,01$). En revanche, il n'y avait pas de différence concernant le gradient d'IT ou l'existence d'une dilatation du VD ($p=0,18$ et $p=0,24$) (Tableau III et Figure II).

3.4. COMPARAISON A UNE COHORTE DE CHOC SEPTIQUE SANS SALH

Les patients présentant un sepsis associé à un SALH (groupe « SALH ») ont été comparés à une cohorte historique de 51 patients hospitalisés en MIR pour la prise en charge d'un choc septique sans SALH associé (groupe « choc septique »). Il n'y avait pas de différence significative concernant la gravité des patients selon le score IGS II ($p=0,45$). En revanche, la mortalité des patients était significativement plus élevée dans le groupe « SALH » (39 vs. 64% ; $p=0,03$) (Tableau IV).

La FeVG médiane était significativement plus élevée dans le groupe « SALH » (55 vs. 40% ; $p=0,03$). Seulement 36% des patients du groupe « SALH » présentaient une fonction systolique VG altérée (définie par une FeVG < 50%), contre 63% des patients du groupe « choc septique » ($p=0,03$). Cependant, l'ITVssAo et le DC étaient identiques entre les deux groupes ($p=0,18$ et $p=0,78$). Il n'existait pas non plus de différence concernant la Vmax de l'onde S ($p=0,47$). La fonction diastolique du VG, évaluée par la Vmax e', était identique entre les deux groupes ($p=0,77$) (Tableau IV et Figure III).

Il n'existait pas de différence significative concernant l'évaluation des pressions de remplissage du VG. En effet, les rapports E/A et E/e' étaient similaires entre les deux groupes ($p=0,08$ et $p=0,77$). De même, le pourcentage de patients présentant un rapport E/e' >14 était identique entre les deux groupes (20 vs. 22% ; $p>0,99$) (Tableau IV et Figure III).

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la fonction systolique du VD estimée par le TAPSE (16 [12-24] vs. 16 [13-19] mm ; $p=0,46$). Dans le groupe « SALH », 40% des patients présentaient une fonction systolique VD altérée (définie par un TAPSE < 16 mm), contre 43% dans le groupe « choc septique » ($p>0,99$). En revanche, le gradient d'insuffisance tricuspide était plus élevé dans le groupe « SALH » (34 vs. 39 mmHg ; $p=0,02$) (Tableau IV et Figure III).

4. DISCUSSION

Dans cette étude, nous décrivons les caractéristiques échocardiographiques d'une cohorte de 28 patients présentant un SALH compliquant une hémopathie maligne. Tous nos patients présentaient une FeVG normale avant la survenue du SALH et leur hospitalisation en MIR. Au cours du SALH, la principale anomalie retrouvée à l'échocardiographie était une dysfonction systolique VD et VG avec une fréquence de 35 et 42%, respectivement. La médiane du DC était normale en raison d'une tachycardie compensatrice et seul 4 patients présentaient un choc cardiogénique (défini comme un IC $<2,2$ L/min/m²). En comparaison au groupe de patients présentant un choc septique, la fréquence et la sévérité de la dysfonction VG était significativement plus faible dans le groupe de patient avec un SALH. En revanche, il n'existait pas de différence concernant la dysfonction VD.

Notre cohorte de patients présentant un SALH est comparable à celles déjà rapportées dans la littérature (18). La mortalité liée au SALH est estimée entre 21 et 78% selon les études contre 64% à J28 dans notre étude. Cette mortalité élevée s'explique par le fait que nous avons inclus des patients graves, hospitalisés en MIR dans un contexte de défaillance d'organe. De plus, il a été montré que le SALH compliquant une hémopathie maligne est associé à une mortalité plus importante (6,9). En comparaison à une cohorte de patient en choc septique, nous avons mis en évidence une augmentation significative de la mortalité chez les patients avec SALH ($p=0.031$) sans qu'il n'y ait de différence concernant l'IGS II à l'admission ($p=0,45$). Cette surmortalité pourrait être directement attribuée au SALH.

Notre étude montre que l'altération de la FeVG est la principale manifestation cardiaque du SALH de l'adulte avec une médiane de 55% [35-65]. Dix patients (35%) avaient une FeVG per-critique inférieure à 50%. Cependant, tous nos patients présentaient un sepsis suspecté ou prouvé, concomitant au SALH. En effet, 23 patients (82%) avaient une hypotension artérielle (quasiment toujours accompagné d'une hyperthermie) nécessitant l'administration de catécholamines. De plus, tous les patients avaient une immunodépression sous-jacente, le plus souvent en rapport avec une hémopathie maligne. Il est donc normal que tous ont reçu une antibiothérapie. En revanche, l'infection n'était documentée que dans 3 cas sur 4. On ne peut donc pas exclure que les anomalies échocardiographiques observées chez nos patients ne soient en rapport avec une cardiomyopathie

septique. Cette entité se manifeste également par une chute de la FeVG réversible en 1 à 2 semaines et parfois associée à une dilatation du VG (40).

En 1991, Henter et al., rapportent pour la première fois la présence d'image d'hémophagocytose dans le myocarde sans dysfonction cardiaque associée (4). Depuis, la physiopathologie de l'atteinte cardiaque dans le SALH n'a jamais été étudiée du fait en partie, de sa rareté. Il existe cependant plusieurs hypothèses, dérivant pour beaucoup de la cardiomyopathie septique :

- Comme au cours du sepsis, le SALH est caractérisé par la synthèse et la sécrétion dérégulée de cytokines pro-inflammatoires (on parle d'« orage cytokinique »). Parmi ces cytokines, le *tumour necrosis factor* (TNF)- α et à l'interleukine (IL)- 1β exercent un effet dépresseur myocardique in-vitro (41,42). Bien qu'une diminution de la contractilité cardiaque n'a jamais pu être formellement démontré in vivo, une étude pilote sur 10 patients en choc septique traités par anti TNF- α a montré une amélioration de la fonction ventriculaire gauche (43).
- L'orage cytokinique entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire, pouvant induire un œdème myocardique et donc une altération de la fonction du VG. Cet œdème pourrait expliquer l'aspect de pseudo-hypertrophie ventriculaire gauche décrit dans certains cas rapporté, mais non retrouvé dans notre étude (44–47).
- Les virus de la famille herpès (principalement HHV-6), coxsackies, le parvovirus B19 et l'adénovirus sont fréquemment responsables de myocardite virale (51). Certains virus, comme l'adénovirus, peuvent pénétrer le cardiomyocyte par des récepteurs spécifiques et entraîner son apoptose (48). Ainsi les virus, comme facteur déclenchant du SALH, peuvent directement participer à l'atteinte cardiaque. A noter, dans notre série de patients avec SALH, parmi les 10 patients qui présentaient une dysfonction du VG, 6 avaient une infection à herpès virus comme facteur déclenchant le SALH.
- Une autre hypothèse purement mécanique, relève de l'interaction cœur-poumon chez les patients sous ventilation mécanique (49). Lors de la ventilation en pression positive, il existe une diminution de la pré-charge (responsable d'une réduction du retour veineux) ainsi qu'une augmentation de la post charge du VD. En raison de la dépendance inter-ventriculaire, la pré-charge du VG diminue ainsi que le DC. Dans notre étude, 21 patients (75%) bénéficiaient d'une ventilation mécanique, mais 2 seulement présentaient une dilatation du VD.

- Enfin, l'étoposide-VP16 peut être directement responsable d'une atteinte cardiaque. Il a déjà été rapporté que l'étoposide-VP16 peut induire une thrombose coronaire ou un vasospasme, voir même être responsable d'une toxicité directe sur la cellule myocardique (50–53). Parmi nos 10 patients présentant une altération de la FeVG, 6 ont reçu de l'étoposide-VP16 et dans 2 cas, la dysfonction systolique du VG est apparue après l'administration du traitement.

A notre connaissance, aucune revue de la littérature concernant l'association d'un SALH et d'une atteinte cardiaque n'a été publiée à ce jour. Dans la littérature, il existe 15 publications concernant 18 patients (dont 9 enfants) présentant une atteinte cardiaque au cours du SALH (44–47,50,54–64). Les caractéristiques des patients et leurs atteintes cardiaques sont détaillées dans le tableau V. Hélas, dans la plupart des cas, la description des paramètres échocardiographiques est inexistante ou trop succincte pour être analysable. En bref, la principale manifestation retrouvée est une inflammation d'une des tuniques cardiaques (8 patients (44%) dont 6 myocardites, 1 épanchement péricardique et 1 pancardite). On recense aussi la présence de cardiomyopathie hypertrophique (5 patients (28%)) et de cardiomyopathie de stress - Tako-Tsubo (3 patients (17%)). Enfin, 2 patients ont présenté un arrêt cardiaque inaugural et 1 patient présentait des troubles de conduction à type de BAV II, faisant à chaque fois suspecter une myocardite. Sept patients (39%) présentaient un choc cardiogénique et 7 patients (39%) sont décédés au cours de la prise en charge. A noter, chez 1 patient ayant présenté un arrêt cardiaque inaugurale, le diagnostic de SALH a été réalisé grâce à l'autopsie et à la découverte d'une pancardite avec infiltration des tuniques cardiaques par des cellules lympho-histiocytaires (56). Dans notre série, seul 2 (7%) patients présentaient une hypertrophie ventriculaire gauche. Cette atteinte semble plus fréquente dans la littérature mais elle n'a été rapportée que chez l'enfant (44–47). De même, un seul de nos patients présentait un Tako-Tsubo.

Notre étude est la première à s'intéresser au profil échocardiographique de patients hospitalisés en MIR pour la prise en charge d'un SALH. Cependant, notre travail présente plusieurs limites :

- Tous nos patients souffraient d'une hémopathie maligne ce qui rend nos résultats difficilement généralisables aux autres causes de SALH. Ce biais de recrutement est expliqué par le fait qu'une ETT/ETO de référence devait avoir été réalisée dans les 2 années précédant le diagnostic de SALH. Or les patients hospitalisés pour le traitement d'une hémopathie maligne

doivent tous bénéficier d'une ETT/ETO avec évaluation de la FeVG avant l'administration de leur chimiothérapie. A l'inverse, l'évaluation échocardiographique n'est pas indispensable, sauf point d'appel, dans les maladies auto-immunes.

- Avant la survenue du SALH, beaucoup de nos patients ont reçu une ou plusieurs lignes de chimiothérapie pour le traitement de l'hémopathie. Ces chimiothérapies sont souvent composées d'anthracyclines dont on connaît le retentissement sur la fonction systolique VG. Ceci constitue un biais important que nous n'avons pas pris en compte. Pour éliminer ce biais, il aurait fallu s'assurer que les patients traités par anthracyclines aient bénéficié d'une ETT/ETO au décours, avant le diagnostic de SALH.
- Enfin, comme discuté précédemment, la grande majorité de nos patients (86%) présentaient de la fièvre ou une hypothermie associée à au moins une dysfonction d'organe motivant leur admission en MIR. Ils ont donc tous été traités par une antibiothérapie probabiliste à large spectre. Une documentation microbiologique n'était obtenue que dans 75% des cas. Il est donc logique de considérer tous nos patients comme présentant un sepsis. Notre étude présente donc un risque de biais de confusion important entre cardiopathie associée au SALH et cardiopathie septique. Il est donc impossible d'éliminer une cardiopathie septique chez nos patients et d'isoler une entité cardiaque propre au SALH. Cependant, ce biais semble difficile à éliminer dans une étude chez des patients de réanimation. En effet, SALH et choc septique partagent le même tableau clinique et chaque patient admis pour fièvre et défaillance d'organe doit bénéficier d'une antibiothérapie au moins probabiliste.
- La troponine et le Brain Natriurétique Peptid (BNP) étaient très peu mesurés en réanimation alors même qu'il y'avait une dysfonction systolique VG. Ils n'ont donc pas pu être instructifs dans notre étude.
- Du fait d'une mortalité importante, seul 4 patients (14%) ont bénéficié d'une ETT/ETO plusieurs jours après le SALH. Il n'a donc pas été possible d'évaluer la réversibilité des atteintes cardiaques. De même, certains paramètres échographiques (comme la vélocité de l'onde S mitrale ou tricuspide) n'étaient pas systématiquement renseignés et n'ont pas pu être analysés.

5. CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence que la principale anomalie échocardiographique observée au cours du SALH est une altération de la fonction systolique du VG. Dans notre série de 28 patients, la FeVG médiane était de 55% [35-65] mais 10 patients (35%) présentaient une FeVG <50%. La majorité de ces patients avaient une infection virale comme facteur déclenchant le SALH. L'atteinte cardiaque au cours du SALH est moins fréquente que chez les patients présentant un sepsis sans SALH associé (myocardite septique). Une étude prospective comparant la cardiomyopathie septique à celle du SALH est nécessaire afin de déterminer s'il s'agit de deux entités distinctes ou si elles partagent une physiopathologie commune.

REFERENCES

1. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT. HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS. *The Lancet*. 22 juill 1939;234(6047):194-8.
2. Farquhar JW, Claireaux AE. Familial Haemophagocytic Reticulosis. *Arch Dis Child*. déc 1952;27(136):519-25.
3. 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.
4. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol*. févr 1991;18(1):29-33.
5. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, Yasukawa M, Tsuda H, Miura I, et al. Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 1 juill 2007;86(1):58-65.
6. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc*. avr 2014;89(4):484-92.
7. Meki A, O'Connor D, Roberts C, Murray J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2011;29(24):e685-687.
8. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. avr 2011;52(4):613-9.
9. 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.
10. 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.
11. Barba T, Maucort-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.
12. 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.
13. Pandey Y, Atwal D, Konda M, Bimali M, Middleton D, Yarlagadda N, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Proc Bayl Univ Med Cent*. juill 2020;33(3):326-30.
14. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, Brunkhorst FM, Maschmeyer G, Rothmann F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol*. avr 2020;146(4):1065-77.

15. Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, Spies C, Heeren P, Schenk T, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care Lond Engl.* 24 mai 2020;24(1):244.
16. 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.* nov 2016;30(6):411-20.
17. Yildiz H, Van Den Neste E, P. Defour J, Danse E, Yombi JC. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM Int J Med* [Internet]. [cité 5 févr 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcaa011/5704784>
18. 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.
19. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med.* 12 juin 2014;5:69-86.
20. Weitzman S. Approach to hemophagocytic syndromes. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:178-83.
21. Sieni E, Cetica V, Piccin A, Gherlinzoni F, Sasso FC, Rabusin M, et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis may present during adulthood: clinical and genetic features of a small series. *PloS One.* 2012;7(9):e44649.
22. Miao Y, Zhu H-Y, Qiao C, Xia Y, Kong Y, Zou Y-X, et al. Pathogenic Gene Mutations or Variants Identified by Targeted Gene Sequencing in Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol* [Internet]. 7 mars 2019 [cité 5 févr 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6416222/>
23. Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 1997;25(5):1159-64.
24. Cerveaux Y, Brault C, Chouaki T, Maizel J. An uncommon cause of acute hypoxaemic respiratory failure during haematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* oct 2019;98(10):2429-30.
25. G M-J, E B, Jh B, Yl P, C M, P R, et al. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France [Internet]. Vol. 54, *Annals of the rheumatic diseases.* *Ann Rheum Dis;* 1995 [cité 8 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7668903/>
26. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre M-H, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: Report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Care Res.* 2003;49(5):633-9.
27. Karras A. Atteinte rénale du syndrome d'activation macrophagique - Une cause rare de défaillance multiviscérale. *Médecine Intensive Réanimation.* 1 juill 2018;27(4):300-8.

28. 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.
29. 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.
30. Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, et al. A Web-Based Delphi Study for Eliciting Helpful Criteria in the Positive Diagnosis of Hemophagocytic Syndrome in Adult Patients. *Pappalardo F, éditeur. PLoS ONE*. 7 avr 2014;9(4):e94024.
31. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol [Internet]*. 1 févr 2019 [cité 26 sept 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6367262/>
32. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *J Exp Med*. 6 juin 2011;208(6):1203-14.
33. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 janv 2014;192(1):84-91.
34. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mai 2001;19(10):2665-73.
35. 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.
36. 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.
37. Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 31 mars 2016;127(13):1666-75.
38. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, Devata S, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol*. déc 2019;6(12):e630-7.
39. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. juin 2007;35(6):1599-608.
40. Felker GM, Hu W, Hare JM, Hruban RH, Baughman KL, Kasper EK. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience with 1,278 patients. *Medicine (Baltimore)*. juill 1999;78(4):270-83.

41. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med.* 1 mars 1996;183(3):949-58.
42. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1 mars 2000;35(3):537-44.
43. Vincent JL, Bakker J, Marécaux G, Schandene L, Kahn RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients. Results of a pilot study. *Chest.* mars 1992;101(3):810-5.
44. Cooper N, Rao K, Gilmour K, Hadad L, Adams S, Cale C, et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1 févr 2006;107(3):1233-6.
45. Kuzmanovic M, Pasic S, Prijic S, Jovanovic A, Kosutic J. Severe transient left ventricular pseudohypertrophy during treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 2012;34(6):453-6.
46. Rabah F, Beshlawi I, Wali Y, Al-Rawas A, Al Senaidi K. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy in An Infant With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis; Answer to a Riddle. *J Pediatr Hematol Oncol.* août 2015;37(6):459-61.
47. Suková M, Starý J, Housková J, Nohýnková E. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis as a manifestation of visceral leishmaniasis]. *Cas Lek Cesk.* 13 sept 2002;141(18):581-4.
48. Bergelson JM, Cunningham JA, Droguett G, Kurt-Jones EA, Krithivas A, Hong JS, et al. Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science.* 28 févr 1997;275(5304):1320-3.
49. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. nov 1999;87(5):1644-50.
50. Escoto H, Ringewald J, Kalpatthi R. Etoposide-related cardiotoxicity in a child with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cardiol Young.* févr 2010;20(1):105-7.
51. Schechter JP, Jones SE, Jackson RA. Myocardial infarction in a 27-year-old woman: possible complication of treatment with VP-16-213 (NSC-141540), mediastinal irradiation, or both. *Cancer Chemother Rep.* oct 1975;59(5):887-8.
52. Ozben B, Kurt R, Oflaz H, Sezer M, Basaran M, Goren T, et al. Acute anterior myocardial infarction after chemotherapy for testicular seminoma in a young patient. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb.* oct 2007;13(4):439-42.
53. Airey CL, Dodwell DJ, Joffe JK, Jones WG. Etoposide-related myocardial infarction. *Clin Oncol R Coll Radiol G B.* 1995;7(2):135.

54. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, et al. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. *BMC Pediatr.* 28 oct 2016;16(1):172.
55. Takeoka Y, Nakamae M, Nakamae H, Hagihara K, Sakamoto E, Nakane T, et al. Two cases of ampulla (takotsubo-shaped) cardiomyopathy associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Haematol.* 2007;117(4):205-10.
56. Bal A, Mishra B, Singh N, Das A, Jindal SK. Fulminant parvovirus B19-associated pancarditis with haemophagocytic lympho-histiocytosis in an immunocompetent adult. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* oct 2009;117(10):773-7.
57. Tsuda H, Maeda Y, Nakagawa K, Nakayama M, Nishimura H, Ishihara A, et al. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with prominent neutrophilia. *Br J Haematol.* févr 1994;86(2):413-4.
58. Otilio JK, Harris JK, Tuuri R. A 6-year-old girl with undiagnosed hemophagocytic lymphohistiocytosis and takotsubo cardiomyopathy: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care.* août 2014;30(8):561-5.
59. Cerdán Vera MT, Bernal Ferrer AM, Sequi Canet JM, Sifre Aranda M. [Pericardial effusion in a case of hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to leishmaniasis]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. déc 2012;77(6):422-3.
60. Ullah W, Hamid M, Grover H, Figueredo VM, Inayat F. Takotsubo cardiomyopathy secondary to haemophagocytic lymphohistiocytosis in HIV patients: a comprehensive review. *BMJ Case Rep.* 23 avr 2019;12(4).
61. Liu Z, Guo H, Qu Y, Wei L, Li X, Mu D. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Secondary Atrioventricular Block Type II in a Child. *Pediatr Blood Cancer.* sept 2016;63(9):1688-9.
62. Ando M, Miyazaki E, Hiroshige S, Ashihara Y, Okubo T, Ueo M, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome accompanied by acute respiratory failure caused by influenza A (H3N2). *Intern Med Tokyo Jpn.* 2006;45(20):1183-6.
63. Letsas KP, Filippatos GS, Delimpasi S, Spanakis N, Kounas SP, Efremidis M, et al. Enterovirus-induced fulminant myocarditis and hemophagocytic syndrome. *J Infect.* févr 2007;54(2):e75-77.
64. McCrory MC, Wang SS, Shetty AK, McLean TW, Lantz PE, Cannon ML. Sudden Cardiac Arrest Due to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in a Child. *J Emerg Med.* nov 2018;55(5):e119-23.

TABLES, FIGURES ET ANNEXES

Tableau I

Caractéristiques de la population.

Paramètres	Population totale n = 28
Age (années)	58 [47-70]
Sexe masculin	18 (64)
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	25,7 [22,6-28,1]
Antécédents cardiovasculaire	
Cardiopathie ischémique	1 (3)
Cardiopathie valvulaire	2 (7)
Trouble du rythme	4 (14)
Trouble de conduction	2 (7)
Hypertension artérielle pulmonaire	1 (3)
Terrain	
Hémopathie maligne	28 (100)
Cancer solide	2 (7)
Maladie de système	2 (7)

Tableau II

Caractéristiques du syndrome d'activation lymphohistiocytaire, des défaillances d'organes et traitement administré.

Paramètres	Médiane [IQR], nombre (%) n = 28
Diagnostic de SALH	
H-score	221 [199-242]
Splénomégalie	8 (29)
Hépatomégalie	14 (50)
Fièvre, °c	39,0 [38,5-40,0]
Hémoglobine, g/dL	7,9 [7,5-8,9]
Plaquettes, /mm ³	20000 [9000-33000]
Globules Blancs, /mm ³	700 [200-4400]
Ferritine, µg/l	32689 [16922-96062]
Triglycérides, mmol/l	3,29 [2,29-5,03]
Immunodépression	28 (100)
Défaillance d'organe	
IGS II	51 [44-68]
Défaillance hémodynamique	23 (82)
Amines vasopressives	23 (82)
Défaillance respiratoire	23 (82)
Ventilation mécanique	21 (75)
Défaillance rénale	23 (82)
Epuration extra-rénale	18 (64)
Défaillance neurologique	15 (53)
Infection documentée	

Bactérie	7 (25)
Virus	10 (35)
Fongique	4 (14)
Traitement du SALH	
Antibiothérapie	28 (100)
Etoposide-VP16	17 (60)
Ruxolitinib	6 (21)
Corticoïde intraveineux	3 (10)
Immunoglobulines polyvalentes	3 (10)
Durée de séjour en MIR, jours	13 [7-18]
Mortalité à J28	18 (64%)

IGS: index de gravité simplifiée, MIR : médecine intensive – réanimation, SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire.

Tableau III

Comparaison des paramètres échocardiographiques de référence et per-critique.

Paramètres	Référence n = 28	Per-critique n = 28	p
DTDVG, mm	50 [45-54]	48 [45-52]	0,44
DTSVG, mm	32 [28-38]	35 [29-42]	0,66
SIV, mm	10 [9-11]	10 [8-11]	0,89
PLVG, mm	10 [9-10]	9 [8-10]	0,56
HVG	1 (4)	2 (7)	>0,99
Vmax E, cm/s	68 [59-80]	75 [59-102]	0,21
Vmax A, cm/s	76 [65-89]	62 [48-77]	0,05
Rapport E/A	0,9 [0,8-1,1]	1,1 [0,7-1,4]	0,44
Vmax e', cm/s	10 [8-12]	10 [7-12]	0,95
Rapport E/e'	7,4 [5,2-8,5]	8,0 [6,2-10,6]	0,20
Vmax S mitrale, cm/s	ND	8,0 [7,0-11,0]	-
MAPSE, mm	ND	11 [9-12]	-
FeVG, %	65 [60-65]	55 [35-65]	0,02
ITVssAo, cm	20 [18-21]	17 [13-19]	<0,01
DC, L/min	5,7 [4,9-6,5]	5,4 [3,5-6,9]	0,20
IC, L/min/m ²	3,1 [2,6-3,7]	3,0 [1,6-3,4]	0,20
Vmax S tricuspide, cm/s	ND	13,0 [9,0-17,5]	-
TAPSE, mm	23 [19-25]	16 [12-24]	0,04
Gradient d'IT, mmHg	30 [26-38]	39 [35-52]	0,18
Dilatation VD	0 (0)	3 (11)	0,24

DC : débit cardiaque, DTDVG : diamètre télé-diastolique de ventricule gauche, DTSVG : diamètre télé-systolique du ventricule gauche, FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, IC : index cardiaque, IT : insuffisance tricuspide, ITVssAO : intégrale temps-vitesse sous-aortique, MAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau mitral, PLVG : paroi latérale du ventricule gauche, SIV : septum inter-ventriculaire, TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide, Vmax : vitesse maximale, VD : ventricule droit.

Tableau IV

Comparaison des paramètres échocardiographiques entre les patients du groupe « SALH » et du groupe « choc septique ».

Paramètres	Choc septique n = 51	SALH n = 28	P
IGS II	52 [41-73]	51 [44-68]	0,45
Décès à J28	20 (39%)	18 (64%)	0,03
Paramètres échographiques			
Vmax E, cm/s	84 [56-101]	75 [59-102]	0,63
Vmax A, cm/s	59 [38-75]	62 [48-77]	0,42
Rapport E/A	1,2 [0,8-2,2]	1,1 [0,7-1,4]	0,08
Vmax e', cm/s	8 [6-13]	10 [7-12]	0,77
Rapport E/e'	8,6 [6,4-13,0]	8,0 [6,2-10,6]	0,77
Vmax S mitrale, cm/s	10,0 [8,0-13,0]	8,0 [7,0-11,0]	0,47
FeVG, %	40 [30-57]	55 [35-65]	0,03
ITVssAo, cm	15 [10-19]	17 [13-19]	0,18
DC, L/min	5,2 [3,9-6,4]	5,4 [3,5-6,9]	0,78
TAPSE, mm	16 [13-19]	16 [12-24]	0,46
Gradient d'IT, mmHg	34 [26-40]	39 [35-52]	0,02

DC: débit cardiaque, FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, IC: index cardiaque, IGS : index de gravité simplifiée, IT : insuffisance tricuspide, ITVssAO: intégrale temps-vitesse sous-aortique, MAPSE: excursion systolique du plan de l'anneau mitral, SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire, TAPSE: excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide, Vmax: vélocité maximale.

Figure I

Diagramme de flux de l'étude.

ETT/ETO : échocardiographie transthoracique/transoesophagienne, SALH : syndrome activation lymphohistiocytaire.

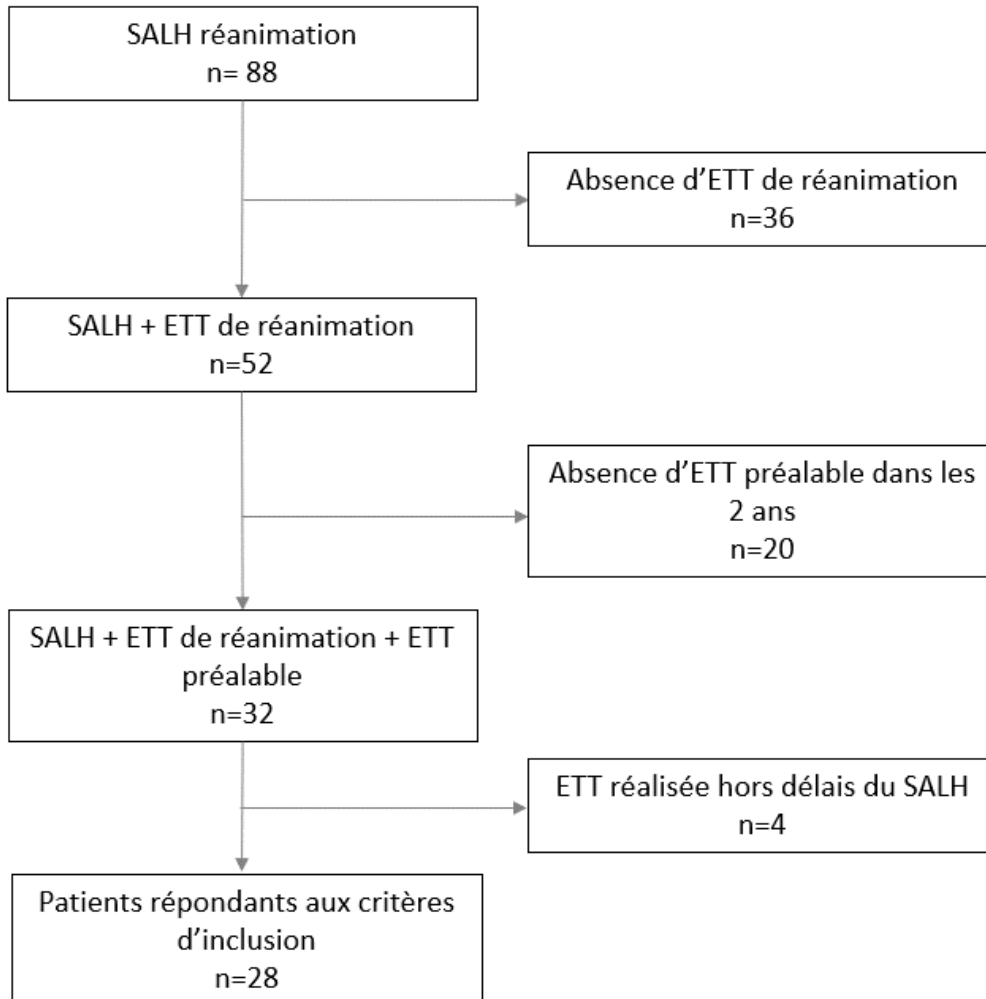


Figure II

Comparaison de la fraction d'éjection du ventricule gauche, du rapport E/e' et de l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide entre les échocardiographies de référence et per-critique.

FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, ns : non significative, SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire, TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide.

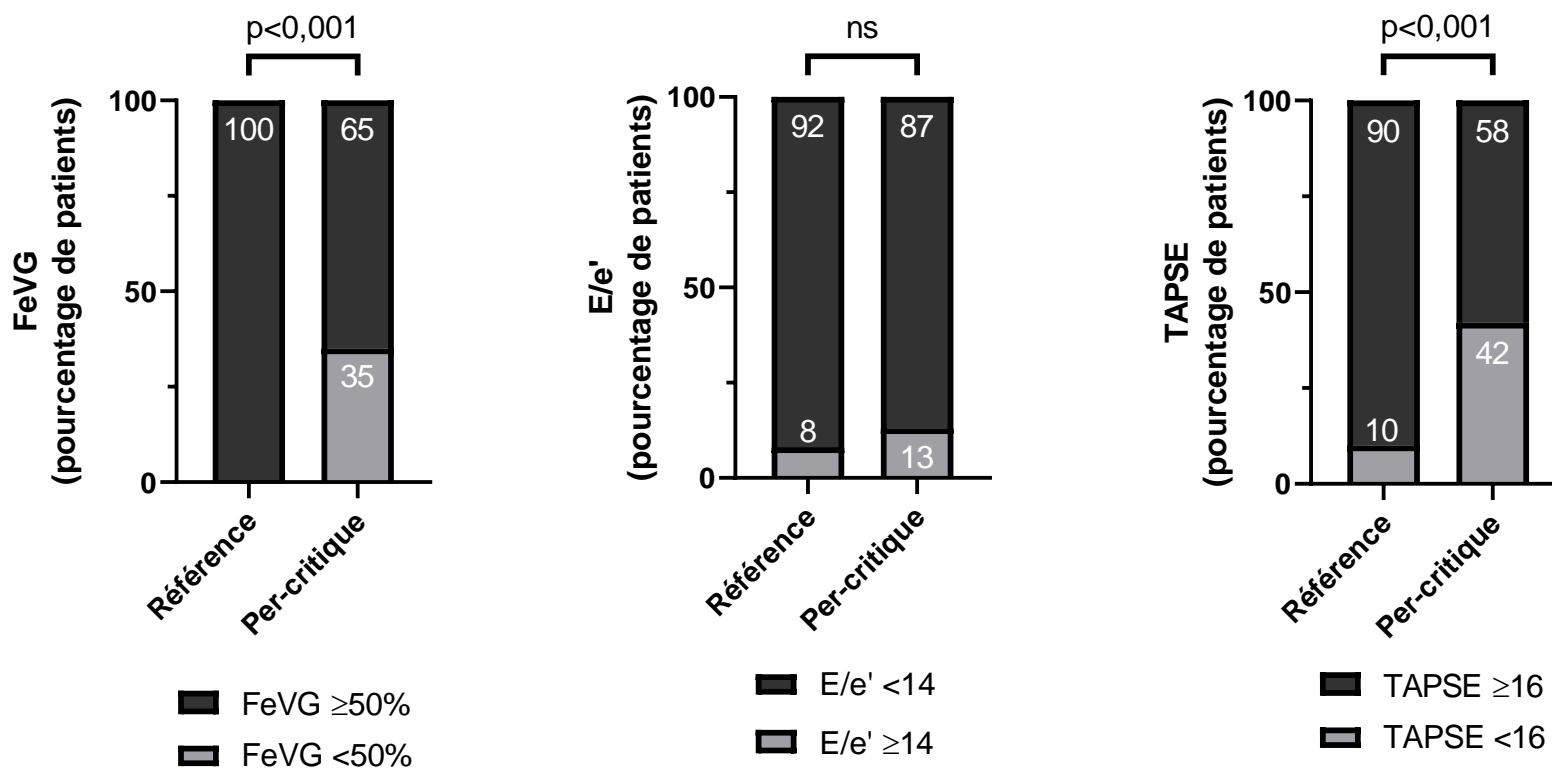
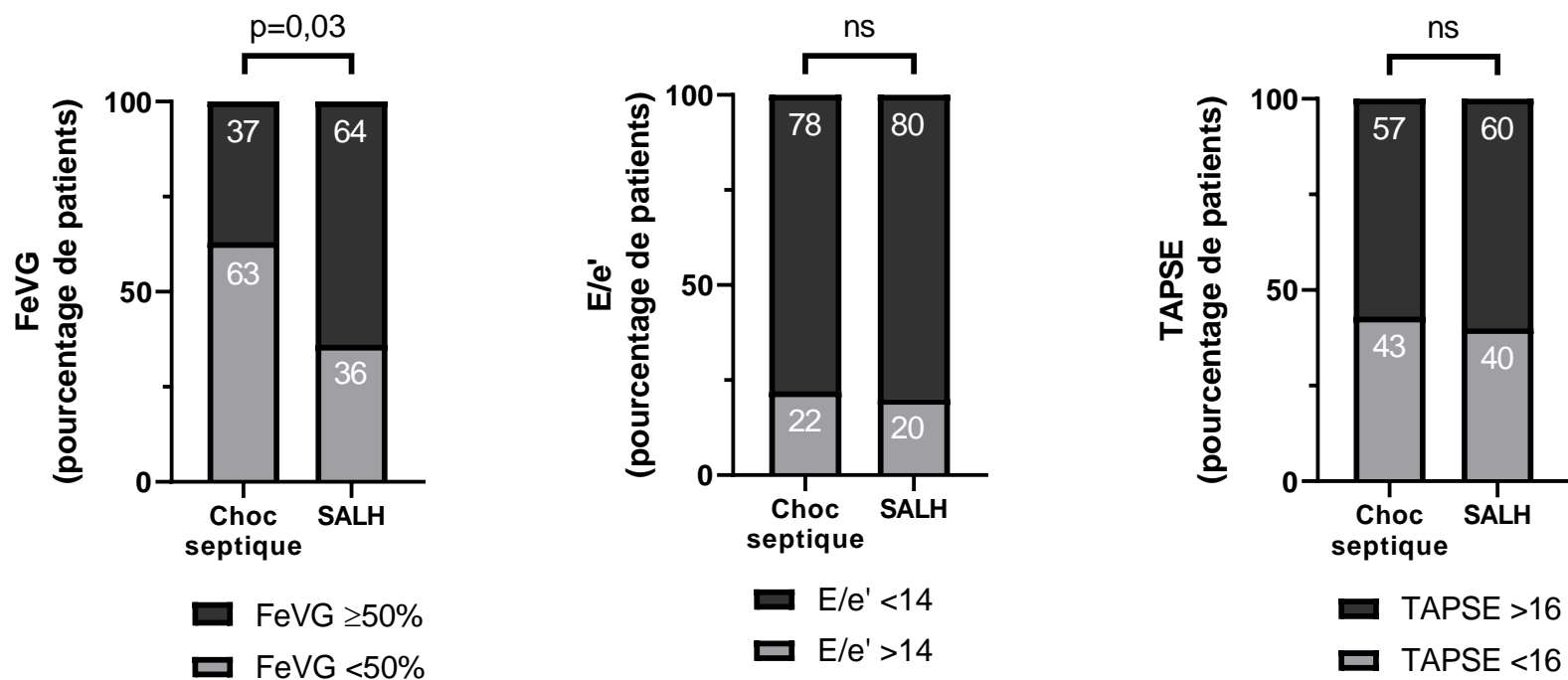


Figure III

Comparaison de la fraction d'éjection du ventricule gauche, du rapport E/e' et de l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide entre les patients du groupe « SALH » et du groupe « choc septique ».

FeVG : fraction d'éjection du ventricule gauche, ns : non significative, SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire, TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide.



Annexe I

Caractéristiques des patients inclus dans les principales études récentes concernant le SALH secondaire chez l'adulte.

1 ^{er} auteur	N	Homme	Age median	Facteur déclenchant		Mortalité
				Infection	Néoplasie	
Otrock (9)	73	56%	51 ans	41%	23%	27%*
Barba (11)	71	70%	56 ans	28%	30%	41%*
Buyse (12)	56	ND	ND	35%	65%	52%**
Pandey (13)	41	51%	47 ans	76%	37%	27%*
Birndt (14)	137	64%	50 ans	45%	35%	21%*
Knaak (15)	40	65%	47 ans	ND	ND	ND

*mortalité à j28 ou j30, **mortalité hospitalière. ND : non disponible

Annexe II

Prévalence des principales caractéristiques cliniques et biologiques retrouvées dans le SALH

Caractéristiques	Prévalence (%)
<hr/>	
Cliniques	
Fièvre	96
Splénomégalie	69
Hépatomégalie	67
Atteinte pulmonaire	42
Adénopathie périphérique	33
Atteinte neurologique	25
Lésion cutanée	25
Atteinte gastro-intestinale	18
Atteinte rénale	16
Biologiques	
Anémie (hémoglobine <10 g/dL)	67
Thrombopénie (plaquettes < 100000/mm ³)	78
Neutropénie (PNN < 1000/mm ³)	42
CIVD	40
Fibrinogène < 4,4 umol/L	48
Ferritine > 2247 pmol/L	71
Triglycéride < 1,7 mmol/L	69

CIVD: coagulopathie intraveineuse disséminée, PNN: polynucléaire neutrophile, SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire.

Annexe III

Critères diagnostic de SALH selon l'*Histiocyte Society*. Adapté de Henter et al.

Critères

Fièvre > 38,5°c pendant 7 jours au moins

Splénomégalie

Cytopénie touchant au moins deux lignées

Hypertriglycémie et/ou hypofibrinogénémie

Hémophagocytose mise en évidence dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions

Annexe IV

Critères révisés pour le diagnostic de SALH proposés par Henter et al en 2007. Pour que le diagnostic de SALH soit retenu, 5 des 8 critères doivent être présents.

Critères

Cliniques

Fièvre > 38,5°C pendant 7 jours au moins

Splénomégalie

Biologiques

Cytopénie touchant au moins deux lignées

Hypertriglycémie ou hypofibrinogénémie

Hémophagocytose mise en évidence dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions

Diminution de l'activité des lymphocytes NK

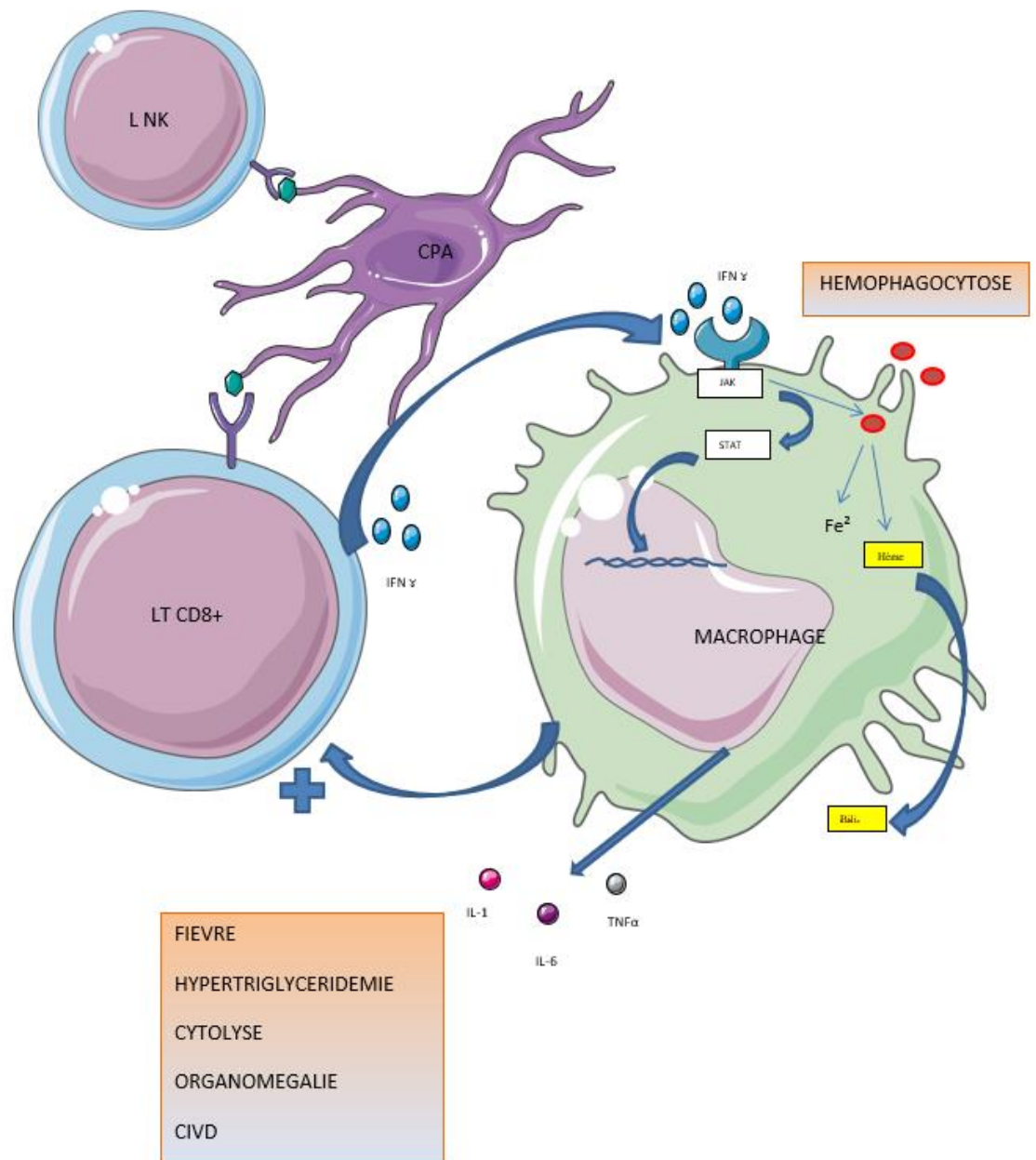
Hyperferritinémie supérieure à 500 ug/L

Dosage de CD25 sérique supérieur à 2400 U/mL

Annexe V

Mécanismes immunologiques au cours du syndrome activation lymphohistiocytaire.

CIVD: coagulation intraveineuse disséminée, CPA: cellules présentatrices d'antigènes, IFN: interféron, IL: interleukine, LNK: lymphocyte natural killer, LT: lymphocyte T, TNF: tumour necrosis factor.



Annexe VI

Revue de la littérature des patients présentant une atteinte cardiaque au cours du SALH

BAV : bloc auriculo-ventriculaire, CMH : cardiomyopathie hypertrophique, EBV : Epstein-Barr Virus, TV : tachycardie ventriculaire, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche, VIH : virus de l'immunodéficience humaine

1^{er} auteur	Age (ans)	Facteur déclenchant	Type d'atteinte cardiaque	Caractéristiques ETT/ETO	Décès
Cooper (44)	-	Primaire	CMH non obstructive	-	Non
	-	Primaire	CMH non obstructive	-	Non
Takeoka (55)	73	EBV	Tako-Tsubo Choc cardiogénique TV	Akinésie apicale Régression complète	Oui
	56	Lymphome T	Tako-Tsubo	Akinésie apicale Régression complète	Oui
Bal (56)	28	Parvovirus B19	Arrêt cardiaque Pancardite (autopsie)	-	Oui
Tsuda (57)	69	Parvovirus B19	Myocardite Choc cardiogénique	Hypokinésie diffuse VG	Oui
Otilio (58)	6	Primaire	Tako-Tsubo	Akinésie apicale Régression complète	Non
Kuzmanovic (45)	<1	Primaire	CMH obstructive	Hypertrophie septale Obstruction systolique Régression complète	Non
Rabah (46)	<1	Primaire	CMH obstructive	-	Oui
Escoto (50)	7	Primaire	Myocardite probable Choc cardiogénique	Hypokinésie diffuse VG Régression complète	Non

Sukova (47)	7	Leishmaniose	CMH TV	-	Non
Cerdan Vera (59)	2	Leishmaniose	Tamponnade péricardique	Epanchement péricardique modéré Régression complète	Non
Ullah (60)	32	VIH	Myocardite probable Choc cardiogénique	Hypokinésie diffuse Dilatation modérée VD Dysfonction VD Coronarographie normale	Oui
Kawamura (54)	4	EBV	Myocardite Choc cardiogénique Arrêt cardiaque	-	Non
Liu (61)	-	Primaire	Myocardite probable BAV type II	-	Non
Ando (62)	40	grippe H3N2	Myocardite Choc cardiogénique	-	Non
Letsas (63)	17	Enterovirus	Myocardite Choc cardiogénique	-	Non
McCrary (64)	10	EBV	Arrêt cardiaque	-	Oui

ATTEINTES CARDIAQUES AU COURS DU SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHOHISTIOCYTAIRE : DESCRIPTION CLINIQUE ET ECHOCARDIOGRAPHIQUE

Introduction : La dysfonction cardiaque au cours du syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) a seulement été rapportée au travers de quelques études de cas. Pourtant, le pronostic de ces patients est sombre. Une meilleure description de cette complication pourrait permettre de mieux comprendre sa physiopathologie et de sensibiliser les cliniciens à son diagnostic et sa prise en charge.

Méthode : Etude rétrospective incluant tous les patients hospitalisés dans le service de médecine intensive - réanimation entre 2008 et 2020 avec un diagnostic de SALH. Les patients devaient avoir une échocardiographie réalisée dans les deux ans précédant l'admission en MIR (échocardiographie de référence). Ces patients ont été comparés à une cohorte historique de patients en choc septique.

Résultats : Parmi les 28 patients analysés, tous avaient une hémopathie maligne. En comparaison avec l'échocardiographie de référence, la fraction d'éjection du ventricule gauche (FeVG) était diminuée au cours du SALH (55% vs 65% ; $p=0,02$), sans différence significative concernant le débit cardiaque. De même, la fonction systolique du ventricule droit, évaluée par le déplacement systolique de l'anneau tricuspide, était significativement altérée ($p<0,01$). Seul 36% des patients présentait une FeVG inférieure à 50% au cours du SALH contre 63% des patients en choc septique ($p=0,03$).

Conclusion : L'atteinte cardiaque au cours du SALH se caractérise par une dysfonction bi-ventriculaire. Elle est cependant moins fréquente et moins sévère qu'au cours de la cardiomyopathie septique, dont elle pourrait partager certains mécanismes physiopathologiques.

Mots clés : Syndrome d'activation lymphohistiocytaire, syndrome d'activation macrophagique, échographie cardiaque, cardiomyopathie, médecine intensive-réanimation

CARDIAC MANIFESTATIONS IN ADULT HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS: CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC STUDY

Introduction: Only a few cases of cardiac dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) have been reported. A complete echocardiographic evaluation may provide an important clue for a better understanding of the pathogenesis.

Method: We conducted a retrospective study of all patients diagnosed with HLH and hospitalized in intensive care unit (ICU) between 2008 and 2020. All patients had to get a baseline echocardiography in the 2 years before ICU admission. We compared SALH cases versus patients with septic shock.

Results: We included 28 patients; all of them had haematological malignancies. Compared with baseline echocardiography, left ventricular ejection fraction (LVEF) was decreased during SALH (55% vs. 65%; $p=0.02$), with no significant difference in cardiac output. Likewise, the right ventricle function, assessed by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), was significantly impaired ($p < 0.01$). Only 36% of SALH patients had a LVEF lower than 50% versus 63% of septic shock patients ($p=0.03$).

Conclusion: Cardiac involvement in HLH patients is characterized by a left and right ventricular dysfunction. However, it is less frequent and severe than in septic cardiomyopathy. Cardiac involvement in HLH and in septic shock could share similar physiopathological mechanisms.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, echocardiography, cardiomyopathy.

