



**HAL**  
open science

# Phénotypes cliniques des patients en état critique atteints de syndrome d'activation lympho-histiocytaire

Louis Gibert

► **To cite this version:**

Louis Gibert. Phénotypes cliniques des patients en état critique atteints de syndrome d'activation lympho-histiocytaire. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04252282

**HAL Id: dumas-04252282**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04252282v1>**

Submitted on 26 Oct 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – AMIENS**  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
**ANNÉE 2023 - THÈSE N°2023-86**

---

**THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE :**  
**Spécialité Médecine Intensive – Réanimation**

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08 SEPTEMBRE 2023

**Par Monsieur Louis GIBERT**

TITRE DE LA THÈSE :

**PHENOTYPES CLINIQUES DES PATIENTS**  
**EN ETAT CRITIQUE ATTEINTS DE**  
**SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHO-HISTIOCYTAIRE**

Président du Jury :

**Monsieur le Professeur Julien MAIZEL**

Juges :

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

**Madame le Docteur Hélène KEMP**

Directeur :

**Monsieur le Docteur Yoann ZERBIB**



**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – AMIENS**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

**ANNÉE 2023 - THÈSE N°2023-86**

---

**THÈSE D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE :**

**Spécialité Médecine Intensive – Réanimation**

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08 SEPTEMBRE 2023

**Par Monsieur Louis GIBERT**

TITRE DE LA THÈSE :

**PHENOTYPES CLINIQUES DES PATIENTS  
EN ETAT CRITIQUE ATTEINTS DE  
SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHO-HISTIOCYTAIRE**

Président du Jury :

**Monsieur le Professeur Julien MAIZEL**

Juges :

**Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

**Madame le Docteur Hélène KEMP**

Directeur :

**Monsieur le Docteur Yoann ZERBIB**



**A Monsieur le Professeur Julien MAIZEL**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Médecine Intensive-réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie) Assesseur 2<sup>ème</sup> cycle de l'UPJV Chef du service de Médecine intensive réanimation

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury.*

*Merci pour votre soutien depuis le début de mon internat et jusqu'à aujourd'hui. Vous avez toujours été très à l'écoute, votre pratique de la réanimation sera toujours pour moi un exemple.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*



**A Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*





**A Madame le Docteur Hélène KEMP**

Chef de Clinique des Universités-Assistant des Hôpitaux

(Médecine Intensive-réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie)

*Tu fais partie de mes plus belles rencontres à Amiens, merci pour ton soutien sans faille, ta  
bonne humeur, tes connaissances, ta générosité et tes conseils.*

*Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury et de juger ce travail.*



**A Monsieur le Docteur Yoann ZERBIB**

Praticien Hospitalier – Universitaire

(Médecine Intensive-réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Amiens Picardie)

*Je te remercie d'avoir dirigé ce travail, merci pour tous les conseils que tu m'as prodigués,  
merci également pour mon premier semestre où tu m'as accompagné et fait découvrir cette  
belle spécialité qu'est la réanimation.*

*Je te prie de trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*



## Remerciements

A mon amour, Alexandra, ma future femme, je suis si heureux de t'avoir rencontrée. Merci pour ton soutien sans faille, ton dynamisme, ta persévérance.

A mes parents qui m'ont toujours soutenus et accompagnés.

A mon frère Hugo et ma sœur Agathe, vous êtes toujours à l'écoute et là pour moi et je sais que vous le serez toujours.

A ma sœur Anna.

A mes oncles, tantes et cousines.

O Déborah, tu fais partie de ma famille maintenant et j'en suis très heureux.

A mes amis, Théo, Elisabeth, Marin, Guillaume, Margot, Léo.

A Marie-Aude, PA et Jérémy qui sont maintenant mes amis.

A tous mes co-internes MIR et amis, Clément, Quintana, Valentin, Damien (vivement les longues sorties d'ultra), Benjamin, Hortense, Julien, et les plus jeunes que je connais moins.

A tous mes co-internes et amis anesthésistes, Thomas, Christophe, Paul, Guillaume, Julia, Mathilde, Pierre.

A mes amis chirurgiens, Gaëtan, Benjamin et Charlène.

A Laura, merci pour ton soutien durant mon premier semestre, encore Hélène et Jean-Marc qui bientôt prendra 11-0 au squash.

A tous mes co-internes et chefs de cardiologie Mickael, Tri-Nam, Mathias, Francine, Thomas, Paul, Romain et Thomas.

A tous mes chefs de réanimation qui m'ont tellement appris, Yoann, Clément, Ugo, Mathieu C, Matthieu M, Mathieu S, Bertrand, Loay, Stéphanie, Nacim, Matthieu R, Adrien, Camille, Christophe, Patricia, Osama.

A mes chefs d'anesthésie de Beauvais, Chloé et Faïza.

A toute les équipes paramed du CHU, de Beauvais, d'Abbeville, de St Quentin et du CHAM que j'ai reconstruites, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

Et à Ronald.

Et encore à mon amour Alexandra.



## **Abréviations**

HCPC : Hierarchical Clustering on Principal Components (Regroupement Hiérarchique sur les Principaux Composants)

HLH : Hémophagocytose Lympho-Histiocytaire

ICU : Intensive Care Units (Réanimation)

IGS II : Indice de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

NK : Natural Killer

SALH : Syndrome d'Activation Lympho-Hystiocytaire

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment (Évaluation séquentielle de l'insuffisance organique)





## Table des matières

Remerciements .....	13
Abréviations .....	15
Table des matières .....	17
Résumé .....	19
Abstract .....	21
Introduction .....	23
Matériel et Méthodes.....	25
Population et critères d'inclusion.....	25
Collection des données.....	25
Analyse statistique.....	25
Résultats .....	27
Description de la cohorte et des clusters .....	27
Prise en charge en réanimation.....	30
Prise en charge thérapeutique spécifique .....	32
Étiologies.....	33
Description des caractéristiques cliniques des différents clusters.....	35
Discussion .....	37
Conclusion.....	39
Références .....	41
Annexes .....	43



## Résumé

**Introduction :** Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire est une maladie complexe par l'hétérogénéité de sa présentation, de ses étiologies et de sa réponse thérapeutique au traitement symptomatique. Nous faisons ainsi l'hypothèse qu'il existe plusieurs phénotypes de SALH.

**Méthode :** Etude de cohorte observationnelle rétrospective monocentrique au CHU Amiens Picardie extraction de clusters par Classification Hierarchique sur Composantes Principales (HCPC) selon des paramètres biologiques et cliniques

**Résultats :** De février 2008 à mars 2022, 81 patients ont été inclus. Le clustering non supervisé a permis de mettre en évidence trois clusters. Le premier cluster est plus inflammatoire avec des taux de CRP et de Fibrinogène plus élevé, respectivement 185 [94,5 - 284] et 4,2 [3,3 - 5,8] contre 133 [58,5 - 178,5] et 2,9 [2,3 - 5,2] pour le cluster 2 et 146 [59, 204] et 3,1 [2,2 - 4,8] pour le cluster 3. Il y a également une prévalence plus marquée d'origines infectieuses (38 cas, soit 79,2%) comparativement au deuxième groupe (cluster 2) (16 cas, soit 69,6%) et au troisième groupe (cluster 3) (5 cas, soit 50%). Dans le second cluster on retrouve davantage de trigger hématologique 73,9% contre 70,8% pour le cluster 1 et 60% pour le cluster 3. La mortalité à l'hôpital, en réanimation et à J90 est la plus élevée dans le cluster 3.

**Conclusion :** Cette étude suggère une hétérogénéité de la population de patients en réanimation et en soins intensifs atteintes de SALH, en mettant en évidence trois phénotypes distincts.

**Mots Clés :** Clustering non supervisé ; SALH



## Abstract

**Introduction:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (HLHS) is a complex medical condition characterized by its diverse presentation, various causative factors, and inconsistent responses to treatment. We postulate that there exist multiple phenotypes of HLHS.

**Methods:** This study is a retrospective observational cohort conducted at CHU Amiens Picardie. The research involved employing Hierarchical Clustering on Principal Components (HCPC) to extract clusters based on biological and clinical parameters.

**Results:** Between February 2008 and March 2022, a total of 81 patients were enrolled in the study. Unsupervised clustering analysis unveiled three distinct clusters. The initial cluster exhibited heightened levels of inflammation, as evidenced by elevated concentrations of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen, measuring 185 [94.5 - 284] and 4.2 [3.3 - 5.8], respectively. In contrast, cluster 2 demonstrated lower levels (133 [58.5 - 178.5] CRP and 2.9 [2.3 - 5.2] fibrinogen), while cluster 3 fell in between (146 [59 - 204] CRP and 3.1 [2.2 - 4.8] fibrinogen). The prevalence of infectious origins was notably higher in the first cluster (38 cases, 79.2%) compared to cluster 2 (16 cases, 69.6%) and cluster 3 (5 cases, 50%). The second cluster showed a greater proportion of cases triggered by hematological factors (73.9% vs. 70.8% for cluster 1 and 60% for cluster 3). Cluster 3 exhibited the highest mortality rates, both within the hospital, in intensive care settings, and at day 90.

**Conclusion:** This study underscores the existence of heterogeneity within the population of HLHS patients admitted to intensive care, indicating the presence of three distinct phenotypes.

**Keywords :** Unsupervised Clustering; HLHS



## Introduction

Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome rare caractérisé par une activation soutenue mais inefficace du système immunitaire, entraînant une réaction inflammatoire dérégulée sévère et systémique. Au cours du SALH, il a été décrit une absence de rétrocontrôle négatif de l'activation lymphocytaire T cytotoxique CD8<sup>+</sup> et NK entraînant une boucle d'amplification Th1 responsable d'une activation déréprimée macrophagique et d'un orage cytokinique [1–4].

Historiquement, le SALH a été dichotomisé en « primaire » et « secondaire ». Le SALH primaire (familial) chez les patients ayant des antécédents familiaux d'Hémophagocytose Lympho-Histiocytaire (HLH) ou une mutation génétique prédisposante ; le SALH "secondaire" chez les patients sans mutation identifiée mais avec une maladie infectieuse, rhumatologique ou maligne sous-jacente [5,6]. Cependant, il existe un chevauchement considérable entre les deux groupes, avec une compréhension croissante du rôle des nouvelles mutations et des variants monoalléliques dans la pathogenèse de l'HLH. De plus, l'HLH primaire peut être déclenchée par une infection (virale, bactérienne ou myco-parasitaire) ou par une maladie inflammatoire, brouillant davantage la distinction entre les groupes "primaire" et "secondaire".

Depuis sa première description en 1939 par Scott et Robb-Smith, l'HLH est restée un enjeu diagnostic avec une présentation clinique très variable sans caractéristique pathognomonique [7]. Les manifestations cliniques peuvent être multiples et tout à fait aspécifiques [8]. Elles peuvent inclure une fièvre persistante, une hépatosplénomégalie, des cytopénies, une coagulopathie, une hyperferritinémie et une atteinte du système nerveux central. Ces signes et symptômes sont la conséquence directe de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de l'infiltration tissulaire des lymphocytes et des macrophages activés. Dans les cas les plus graves, le SALH peut s'accompagner d'un état de choc vasoplégique, d'une atteinte myocardique et d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Le diagnostic de SALH est un véritable challenge pour le clinicien [9,10]. Les classifications diagnostiques comme les critères HLH2004 et Hscore, peuvent être utilisés en pratique même si des chevauchements importants existent avec des situations fréquemment rencontrées en réanimation telles que le sepsis [11]. Ainsi, un diagnostic rapide et un traitement symptomatique et étiologique urgent sont essentiels pour la survie des patients.



La reconnaissance précoce et le contrôle du trigger sont essentiels pour améliorer la survie. Outre le traitement spécifique de la cause et les soins de support plusieurs traitements symptomatiques sont disponibles. L'étoposide, un inhibiteur de la topoisomérase de type 2, est la thérapie de première ligne pour la prise en charge des patients les plus gravement atteints de SALH. Dans une étude rétrospective incluant des patients adultes, l'utilisation de l'étoposide en traitement de première intention a été associée à une meilleure survie. La réponse thérapeutique n'est cependant pas parfaite avec une mortalité qui reste élevée chez les patients admis en réanimation [12].

Le SALH est donc une maladie rendue complexe par l'hétérogénéité de sa présentation clinique, de ses étiologies et de sa réponse thérapeutique au traitement symptomatique. Nous faisons ainsi l'hypothèse qu'il existe plusieurs phénotypes de SALH. Notre objectif est donc à travers une approche de regroupement non supervisé, d'identifier des phénotypes de patients atteints de SALH afin peut-être d'en extraire des clusters. Nous décrirons ces phénotypes et nous comparerons les causes et le pronostic des différents clusters.

## **Matériel et Méthodes**

### ***Population et critères d'inclusion.***

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique incluant des patients de février 2008 à mars 2023 au sein des différents services de réanimation : Médecine Intensive Réanimation (MIR) anciennement Réanimation Médicale, Réanimation Chirurgicale anciennement Réanimation Polyvalente mais également des Soins Intensifs Hématologiques, de l'Hématologie Clinique, des Soins Intensifs Néphrologiques, de la Néphrologie Clinique du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Amiens Picardie.

Les patients adultes (>18 ans), présentant un SALH traité étaient inclus. Du fait du caractère observationnel et rétrospectif, le consentement écrit n'a pas été recueilli. L'étude a été déclarée à la direction de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) et est enregistrée sous le numéro PI2022\_843\_0100 au Registre interne du CHU Amiens-Picardie.

### ***Collection des données***

Les données démographiques telles que l'âge, le genre, l'IMC et le genre ont été recueillies ainsi que les comorbidités cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, oncologiques et hématologiques. Nous avons également collecté les paramètres cliniques et biologiques, l'apparition de défaillances d'organes, la probabilité de SALH via le score de Saint Antoine ainsi que des scores de sévérité tels que le Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), l'Index de Gravité Simplifié II (IGS2) ont été calculés [13–15]. Les supports d'organes tels que les modes d'administration d'oxygène, la ventilation, l'épuration extra rénale, les différents supports hémodynamiques. Les traitements antibiotiques ainsi que les traitements « symptomatiques » du SALH ont été relevés. Pour finir les durées de ventilation invasive, d'amines et d'hospitalisation ainsi que la mortalité en réanimation, à l'hôpital et à J90 ont été recueillies.

### ***Analyse statistique***

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane et interquartiles. Les variables qualitatives sont exprimées par leur fréquence. Les clusters ont été réalisés avec la classification hiérarchique en composantes principales (HCPC) après réduction dimensionnelle. Une analyse en composantes principales a d'abord été réalisée en incluant les données clinico-biologiques à

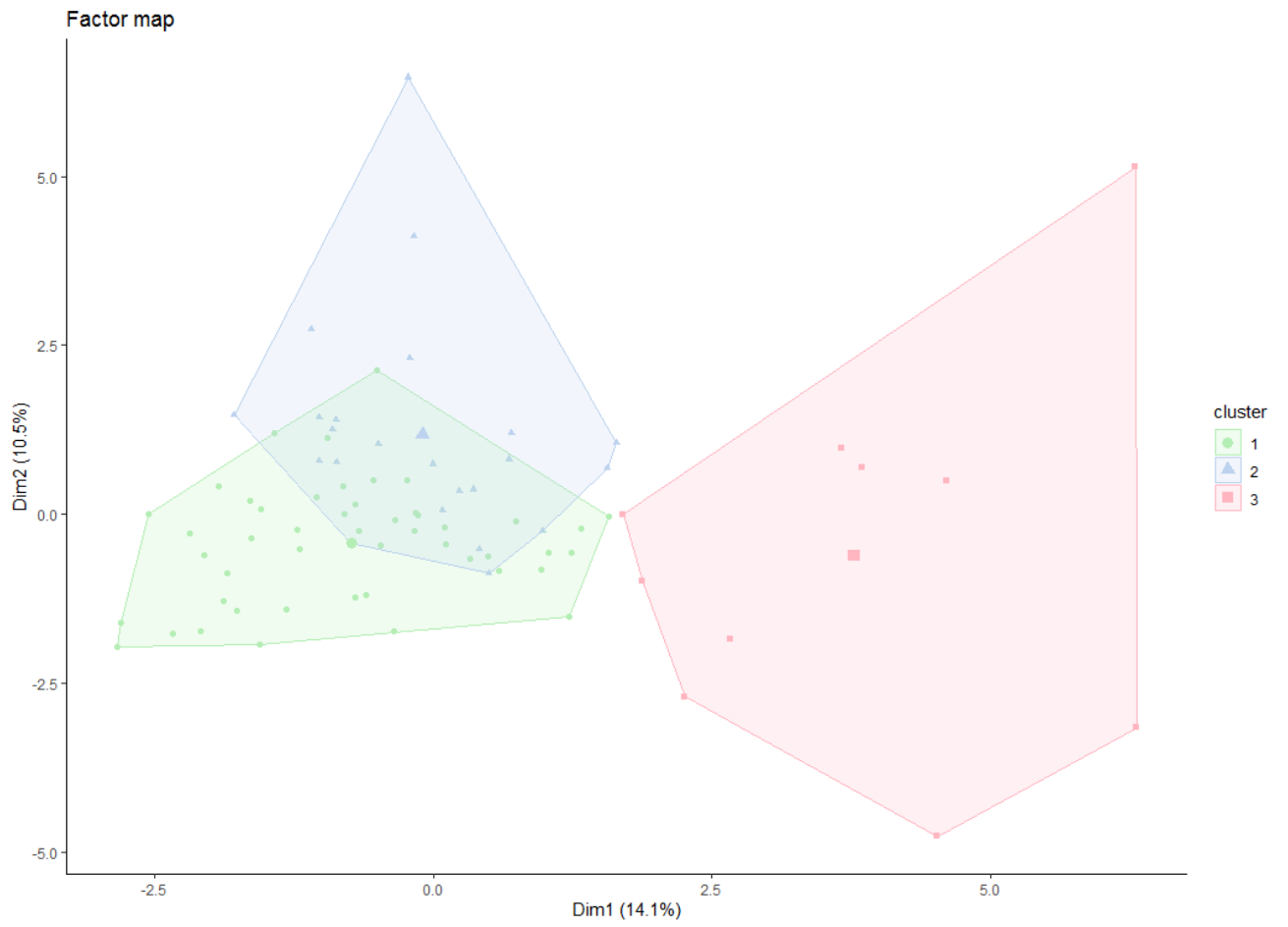
l'admission : Température, Pression Artérielle Moyenne minimale (PAM), réserve alcaline [mmol.L<sup>-1</sup>], lactate artérielle [mmol.L<sup>-1</sup>], créatinine (μmol/L), ASAT (μg/L), ALAT (μg/L), phosphatases alcalines (UI/L), gamma-GT (UI/L), bilirubine totale (μmol/L), LDH (UI/L), Triglycérides (TG) (mmol/l), ferritine (ng/mL), CRP (mg/l), numération formule sanguine avec valeur absolue des polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles ainsi que les lymphocytes ( $1 \cdot 10^9/L$ ), blastes en pourcentage, fibrinogène (g/L). Les variables myoglobine (μg/L), troponine (ng/L), BNP (pg/ml) et PCT (ng/ml) ont été exclues car elles comportaient trop de valeurs manquantes (67,9%, 40,7%, 33,3% et 17,3% respectivement) et ne pouvaient donc pas être imputées. Les données manquantes ont été imputées par une méthode en analyse en composantes principales à l'aide du package missMDA dans R. La construction d'arbres hiérarchiques s'est faite en utilisant une méthode dite Bottom-Up. Nous avons utilisé la méthode de Ward pour l'agglomération des échantillons et une métrique euclidienne, paramètres standards du package FactomineR pour la construction des clusters. Les variables définissant les clusters ont ensuite été extraites. Toutes les autres variables ont été comparées entre les groupes. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 4.1.3

## Résultats

### *Description de la cohorte et des clusters*

De février 2008 à mars 2023, nous avons rétrospectivement examiné un échantillon de 82 patients atteints d'un SALH. Grâce à une analyse de regroupement non supervisé, nous avons identifié trois groupes distincts de patients (**Figure 1**).

Un patient a été exclu de l'analyse car il constituait à lui seul un cluster. Au total 81 patients ont donc été retenus (**Tableau 1**). Les groupes 1, 2 et 3 étaient composés de 48, 23 et 10 patients, respectivement. La probabilité diagnostique de SALH était bonne, définie par un Hscore à 0,96 dans la population générale [10]. En revanche, elle était inférieure dans le cluster 3 avec une médiane à 0,85 contre 0,96 pour le cluster 1 et 0,98 pour le cluster 2 ( $p < 0,001$ ). Les patients du groupe 2 (48 [37 - 64]) étaient plus jeunes que ceux des groupes 1 (61 [59 - 67]) et 3 (61 [57 - 71]) ( $p = 0,19$ ). Dans l'ensemble, les hommes étaient plus représentés ( $n = 45$ , soit 55,6%), à l'exception du groupe 3 où le sex-ratio était équilibré. L'indice de masse corporelle (IMC) médian était comparable dans les trois groupes. En ce qui concerne les comorbidités, aucun des patients du groupe 3 ne présentait d'insuffisance cardiaque, et aucun des patients du groupe 2 ne présentait d'insuffisance rénale chronique. En ce qui concerne la fibrillation auriculaire, son occurrence était moins élevée dans le groupe 1 (1, soit 2,1%) par rapport aux groupes 2 (3, soit 13%) et 3 (2, soit 20%) ( $p = 0,25$ ). Une prévalence plus élevée d'hémopathies malignes a été observée dans le groupe 2 (19, soit 82,6%) par rapport aux groupes 1 (58, soit 71,6%) et 3 (7, soit 70%) ( $p = 0,38$ ). Cependant, l'utilisation d'immunosuppresseurs était similaire dans les trois groupes. Les cancers solides étaient moins fréquents dans le groupe 2 (1, soit 4,3%) que dans les groupes 1 (8, soit 16,7%), 3 (1, soit 10%) et la population générale ( $p = 0,32$ ). Les maladies systémiques étaient plus fréquentes dans le groupe 3 (4, soit 40%) en comparaison des groupes 1 (6, soit 12,5%) et 2 (3, soit 13%) ( $p = 0,09$ ).



**Figure 1 : Carte factorielle des 3 clusters**

<b>Variabiles</b>	<b>Tous les patients n=81</b>	<b>Cluster 1 n=48</b>	<b>Cluster 2 n=23</b>	<b>Cluster 3 n=10</b>	<b>p value</b>
Age, années	60 [46 - 66]	61 [59 - 67]	48 [37 - 64]	61 [57 - 71]	0,19
Genre n (%)					0,6
Masculin	45 (55,6)	27 (56,2)	13 (56,6)	5 (50)	
Féminin	36 (44,4)	21 (43,8)	10 (43,4)	5 (50)	
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,1 [22 - 29,5]	25,5 [22 - 29,9]	24,2 [26 - 26,8]	27,6 [24 - 28,7]	0,37
H-Score	221 [199 - 241]	223 [192 - 239,5]	233 [212 - 266]	195,5 [185 - 208,5]	0,001
Probabilite SALH	0,96 [0,87 - 0,99]	0,96 [0,87 - 0,98]	0,98 [0,94 - 0,99]	0,85 [0,74 - 0,92]	0,001
<b>Comorbidités</b>					
Hémopathie	58 (71,6)	32 (66,7)	19 (82,6)	7 (70)	0,38
Immunosuppression	66 (81,5)	39 (81,3)	19 (82,6)	8 (80)	0,98
Cancer solide	10 (12,3)	8 (16,7)	1 (4,3)	1 (10)	0,32
Maladie de système	13 (16)	6 (12,5)	3 (13)	4 (40)	0,09
Infection en cours	36 (44,4)	23 (47,9)	8 (34,8)	5 (50)	0,87
Insuffisance cardiaque	4 (4,9)	3 (6,3)	1 (4,3)	0	0,95
FA	6 (7,4)	1 (2,1)	3 (13)	2 (20)	0,25
IRC	9 (11,1)	6 (12,5)	0	3 (30)	0,07

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients selon les clusters**

### *Prise en charge en réanimation*

Les caractéristiques et la prise en charge en unité de réanimation présentaient également des différences entre les différents clusters (**Tableau 2**). Une analyse détaillée des paramètres suggère que les patients du cluster 3 affichent une symptomatologie plus sévère par rapport à plusieurs aspects. Plus précisément, le score IGS2 était supérieur dans le cluster 3 (56 [40,2 - 85,5]) en comparaison avec le cluster 1 (47 [41 - 64]) et le cluster 2 (42 [33,5 - 63,5]). De plus, l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë était plus élevée dans le cluster 3 (8 cas, soit 80%) par rapport au cluster 1 (34 cas, soit 70,8%) et au cluster 2 (12 cas, soit 52,2%) ( $p=0,19$ ) et ce malgré une créatininémie au diagnostic plus faible, possiblement dû à la défaillance hémodynamique. Par conséquent, le recours à l'épuration extrarénale était logiquement plus fréquent dans le cluster 3 (6 cas, soit 60%) que dans le cluster 1 (13 cas, soit 27,1 %) et le cluster 2 (5 cas, soit 21,7%) ( $p=0,07$ ). De manière similaire, le recours à la ventilation mécanique invasive était plus fréquent dans le cluster 3 (7 cas, soit 70%) que dans le cluster 1 (27 cas, soit 56,2%) et le cluster 2 (10 cas, soit 43,5 %) ( $p=0,34$ ). L'utilisation de la noradrénaline était également plus fréquente dans le cluster 3 (8 cas, soit 80%) que dans le cluster 1 (30 cas, soit 62,5%) et le cluster 2 (11 cas, soit 47,8%) ( $p=0,20$ ).

L'oxygénothérapie nasale était moins fréquemment utilisée dans le cluster 3 (5, soit 50%) que dans le cluster 1 (39, soit 81,2%) et le cluster 2 (19, soit 82,6%) ( $p=0,08$ ) probablement à cause d'un nombre de patients ventilés plus important 7 (70%) contre 27 (56,2%) pour le cluster 1 et 10 (43,5%) pour le cluster 2 ( $p=0,34$ ). Un seul patient du cluster 3 n'ayant pas reçu d'antibiothérapie on retrouve un taux d'utilisation plus faible (90%) par rapport aux deux autres clusters (100%) ( $p=0,03$ ).

Le taux de décès à l'hôpital était plus élevé dans le cluster 3 (9, soit 90%) que dans le cluster 1 (31, soit 64,6%) et le cluster 2 (15, soit 65,2%) ( $p=0,28$ ). Aussi les décès en réanimation étaient plus fréquents dans le cluster 3 (7, soit 87,5%) que dans le cluster 1 (25, soit 62,5%) et le cluster 2 (6, soit 35,3%) ( $p=0,03$ ). Pour la mortalité à J90, on retrouve un taux de décès plus élevé dans le cluster 3 (7, soit 70%) que dans le cluster 1 (29, soit 60,4%) et le cluster 2 (13, soit 56,5%) ( $p=0,33$ ).

<b>Variabiles</b>	<b>Tous les patients n=81</b>	<b>Cluster 1 n=48</b>	<b>Cluster 2 n=23</b>	<b>Cluster 3 n=10</b>	<b>p value</b>
Admission en USI	65 (80,2)	40 (83,3)	17 (73,9)	8 (80)	0,64
SOFA	5 [4 - 8]	6 [4 - 8]	5 [5 - 7,5]	5 [5 - 7,7]	
IGS2	47 [37 - 66]	47 [41 - 64]	42 [33,5 - 63,5]	56 [40,2 - 85,5]	
Insuffisance rénale aigue	54 (66,7)	34 (70,8)	12 (52,2)	8 (80)	0,19
Epuration extra-rénale,	24 (29,6)	13 (27,1)	5 (21,7)	6 (60)	0,07
Ventilation mécanique invasive	44 (54,3)	27 (56,2)	10 (43,5)	7 (70)	0,34
Oxygénothérapie nasale	63 (77,8)	39 (81,2)	19 (82,6)	5 (50)	0,08
Vasopresseurs	49 (60,5)	30 (62,5)	11 (47,8)	8 (80)	0,20
Antibiothérapie	80 (98,8)	48 (100)	23 (100)	9 (90)	0,03
Durée du séjour en réanimation	10 [5 - 15,5]	12 [6 - 14]	7 [4 - 17]	3 [2 - 30,2]	0,62
Durée de séjour à l'hôpital	28 [17 - 44]	26,5 [18 - 45]	33 [22,5 - 70,5]	21 [6 - 38,2]	0,15
Décès à l'hôpital	55 (67,9)	31 (64,6)	15 (65,2)	9 (90)	0,28
Décès en réanimation	38 (58,5)	25 (62,5)	6 (35,3)	7 (87,5)	0,03
Décès à J90	53 (65,4)	29 (60,4)	13 (56,5)	7 (70)	0,33

**Tableau 2 : Prise en charge en réanimation**



### *Prise en charge thérapeutique spécifique*

Le traitement administré présentait des différences entre les clusters (**Tableau 3**) Le recours à l'étoposide était moins fréquent dans le cluster 1 (58, soit 71,6%) par rapport au cluster 2 (19, soit 82,6%) et au cluster 3 (9, soit 90%) ( $p=0,08$ ). Aucune utilisation d'immunoglobuline n'a été observée dans le cluster 3, tandis que son utilisation était similaire dans les groupes 1 et 2 ( $p=0,17$ ).

La corticothérapie a été plus fréquemment utilisée dans le cluster 3 (5, soit 50%) par rapport au cluster 1 (19, soit 39.6%) et au cluster 2 (8, soit 34.8%) ( $p=0,71$ ). Enfin l'utilisation du ruxolitinib était relativement similaire entre les groupes ( $p=0,92$ ).

<b>Variables</b>	<b>Tous les patients n=81</b>	<b>Cluster 1 n=48</b>	<b>Cluster 2 n=23</b>	<b>Cluster 3 n=10</b>	<b>p value</b>
Etoposide	58 (71,6)	30 (62,5)	19 (82,6)	9 (90)	0,08
Ig IV	19 (23,5)	13 (27,1)	6 (26,1)	0	0,17
Corticothérapie	32 (39,5)	19 (39,6)	8 (34,8)	5 (50)	0,71
Ruxolitinib	19 (23,5)	12 (25)	5 (21,7)	2 (20)	0,92

**Tableau 3 : traitements du SALH**

## *Étiologies*

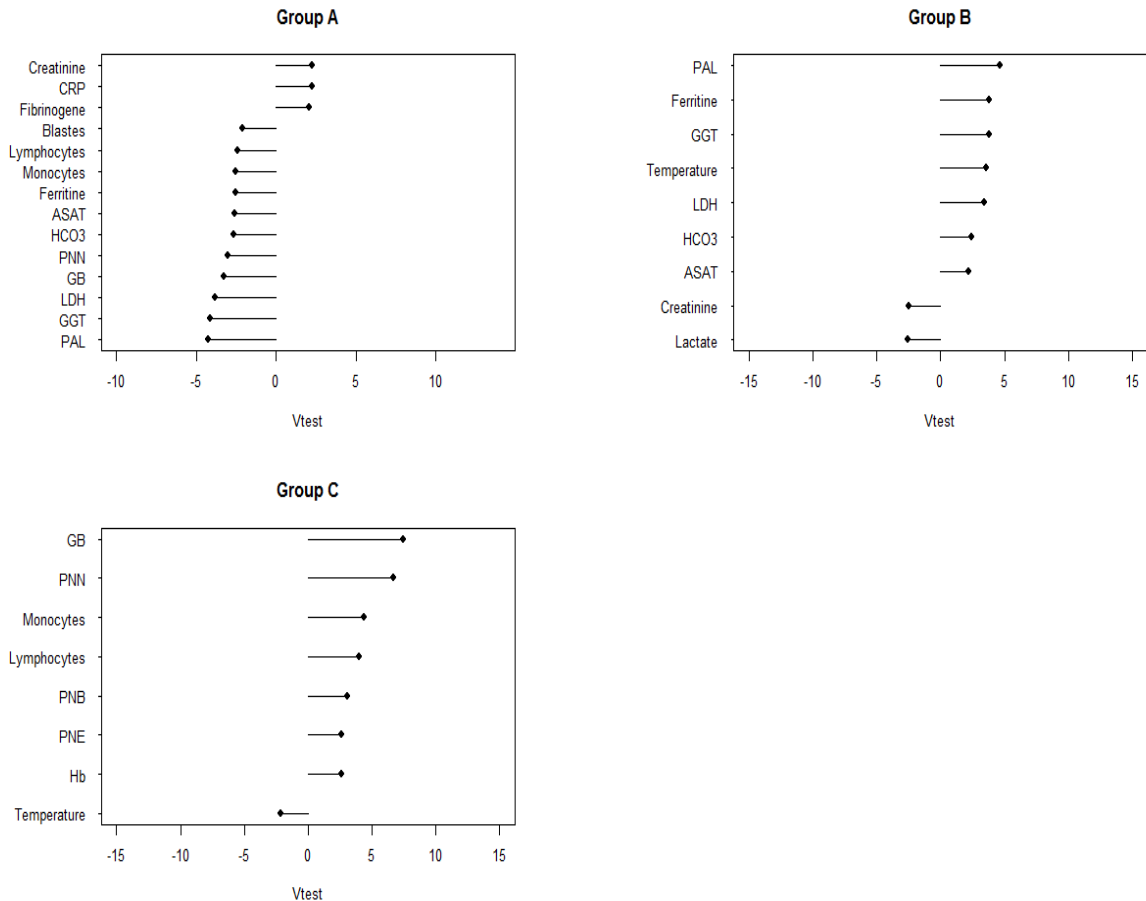
Nous avons également identifié les potentiels triggers du SALH (**Tableau 4**). On pouvait retrouver chez un même patient une cause infectieuse et hématologique. En ce qui concerne l'origine des infections, le premier groupe présentait une prévalence plus marquée d'origine infectieuse (38 cas, soit 79,2%) comparativement au deuxième groupe (16 cas, soit 69,6%) et au troisième groupe (5 cas, soit 50%) ( $p=0,15$ ). Les infections identifiées au sein des trois groupes pouvaient être d'origine bactérienne, virale et/ou fongique. Dans le premier groupe, 42,1% des patients infectés présentaient une infection d'origine bactérienne, tandis que cette proportion était de 31,2% dans le deuxième groupe et 20% soit un patient dans le troisième groupe ( $p=0,53$ ). Les infections fongiques étaient plus fréquentes dans le troisième groupe (3 cas, soit 60%) que dans les groupes 1 (21,1%) et 2 (12,5%) ( $p=0,08$ ). L'origine virale était comparable entre les trois clusters avec des taux à 60,5% pour le premier groupe, 56,2% pour le second groupe et 60% pour le troisième groupe ( $p=0,96$ ). Le taux de répllication Epstein-Barr (EBV) était comparable entre les trois groupes avec respectivement pour les groupes 1, 2 et 3 des taux à 60,9%, 55,6% et 66,7% ( $p=0,94$ ). Le cytomégalovirus (CMV) était plus fréquemment retrouvé dans les patients du cluster soit 30,4% contre 22,2% pour le cluster 2 et aucun cas dans le cluster 3 ( $p=0,51$ ).

Le trigger hématologique était moins fréquemment retrouvé dans le cluster 3 (6, soit 60%) par rapport au cluster 1 (70,8%) et au cluster 2 (73,9%) ( $p=0,72$ ). Les hémopathies lymphoïdes comprenaient différents types de lymphomes ainsi que quelques leucémies lymphoblastiques, les hémopathies myéloïdes étaient principalement des leucémies myéloblastiques mais également des syndromes myélodysplasiques. Les hémopathies lymphoïdes étaient les plus hémopathies les plus fréquemment retrouvés sur l'ensemble des patients avec un taux à 73,7% contre 26,3% pour les hémopathies myéloïdes. Les hémopathies lymphoïdes étaient plus représentées dans le cluster 3 à un taux de 83,3% contre 70,6 et 76,5% pour les clusters 1 et 2 ( $p=0,52$ ). On retrouvait davantage d'hémopathies myéloïdes dans le groupe 1 avec un taux à 29,4% contre 23,5% pour le groupe 2 et 16,7% pour le groupe 3. Enfin, il y avait plus de leucémies aigües dans le cluster 2 (29,4%) que dans les clusters 1 (23,5%) et 3 (16,7%) ( $p=0,43$ ).

<b>Variables</b>	<b>Tous les patients n=81</b>	<b>Cluster 1 n=48</b>	<b>Cluster 2 n=23</b>	<b>Cluster 3 n=10</b>	<b>p value</b>
<b><i>Trigger infectieux</i></b>	59 (72,8)	38 (79,2)	16 (69,6)	5 (50)	0,15
Bactérien	22 (37,3)	16 (42,1)	5 (31,2)	1 (20)	0,53
Fongique	13 (22)	8 (21,1)	2 (12,5)	3 (60)	0,08
Viral	35 (59,3)	23 (60,5)	9 (56,2)	3 (60)	0,96
EBV	21 (60)	14 (60,9)	5 (55,6)	2 (66,7)	0,94
CMV	9 (25,7)	7 (30,4)	2 (22,2)	0	0,51
Autres virus	13 (37,1)	10 (43,5)	2 (22,2)	1 (33,3)	0,53
<b><i>Trigger hématologique</i></b>	57 (70,3)	34 (70,8)	17 (73,9)	6 (60)	0,72
Lymphoïde	42 (73,7)	24 (70,6)	13 (76,5)	5 (83,3)	0,52
Myéloïde	15 (26,3)	10 (29,4)	4 (23,5)	1 (16,7)	0,52
Leucémie Aigüe	14 (24,6)	8 (23,5)	5 (29,4)	1 (16,7)	0,43

**Tableau 4 : Triggers du SALH**

## Description des caractéristiques cliniques des différents clusters



**Figure 2 : Graphique en Vtest**

Le graphique en Vtest (**Figure 2**) permet une caractérisation des groupes par les variables dont la présence (ou la moyenne) est plus faible ou plus grande que dans l'échantillon total.

On retrouve un cluster 1 plus « inflammatoire » avec des taux de CRP et de Fibrinogène plus élevés, respectivement 185 [94,5 - 284] et 4,2 [3,3 - 5,8] contre 133 [58,5 - 178,5] et 2,9 [2,3 - 5,2] pour le cluster 2 et 146 [59 - 204] et 3,1 [2,2 - 4,8] pour le cluster 3. Par ailleurs, le taux de créatinine est plus élevé à l'entrée chez les patients du cluster 1, 121 [71 - 184] contre 82 [49 - 112] pour le cluster 2 et 108 [74 - 159] pour le cluster 3. Les patients du cluster 2 présentent une cytololyse et une cholestase plus importante ainsi que des taux de LDH et de ferritine plus élevés, possiblement du fait d'une activation histio-lymphocytaire majeure.

Pour le cluster 3, on retrouve un taux de lactate plus important à 3,5 [2,9 – 3,8] contre 2,1 [1,4 – 2,5] pour les patients du cluster 2 et 2,5 [1,6 – 3,9] pour les patients du cluster 3. Cela en faveur de patients plus graves dès le début de la prise en charge dans le cluster 3 (**Tableau S1**).

## Discussion

Notre travail a pu mettre en lumière 3 clusters. Le cluster 1 comporte le plus de patient (48 contre 23 et 10 pour les clusters 2 et 3). On y retrouve les patients avec le syndrome inflammatoire le plus important, le taux le plus élevé de créatinine au diagnostic et ce sont ces malades qui ont le terrain infectieux le plus retrouvé. Le cluster 2 comprend les malades avec la défaillance hépatique la plus importante mais regroupe également les patients chez qui l'on retrouve le taux le plus élevé d'hémopathie. Le cluster 3 regroupe les patients les plus graves, avec plus de défaillance et de support d'organes.

Le regroupement non-supervisé est une méthode non biaisée, sans hypothèse a priori, qui a déjà donné des résultats intéressants dans d'autres études [16,17]. Malgré les différences observées entre les sous-groupes, il existe un chevauchement important des causes infectieuses et hématologiques entre les 3 groupes. Nous espérons mettre en évidence des différences plus nettes en vue de pouvoir guider l'enquête étiologique et proposer une prise en charge étiologique plus rapide. Nous avons également observé que la prise en charge symptomatique du SALH était homogène au sein des différents clusters avec naturellement une grande proportion de prescription d'étoposide. De fait, nous n'avons pas pu comparer les réponses thérapeutiques des différents traitements spécifiques.

Malheureusement nos résultats sont trop pauvres et peu discriminants pour conclure et appliquer nos résultats à notre pratique clinique. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats :

- i) Le SALH est un phénomène complexe et hétérogène. Les variations cliniques et biologiques peuvent être subtiles, ce qui rend difficile la classification précise des patients en clusters distincts. Même s'ils existaient, les sous-groupes pourraient être difficiles à identifier.
- ii) Les données biologiques peuvent présenter une variabilité importante, rendant ainsi difficile une séparation nette entre les groupes.
- iii) Les données que nous avons utilisées pour la classification n'étaient peut-être pas appropriées pour capturer les différents triggers.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, l'effectif réduit pourrait avoir limité la pertinence de nos résultats. De fait, nous avons des sous-groupes de petits effectifs limitant la

représentativité de l'échantillon. Du plus, du fait du caractère rétrospectif du recueil, il existe un certain nombre de données manquantes, impactant possiblement l'efficacité de la classification. D'autre part, le choix des variables utilisées dans le modèle a un impact sur la classification elle-même. Les variables que nous avons utilisées ne permettent probablement pas de discriminer les différentes étiologies infectieuses ou hématologiques du SALH. Une nouvelle analyse sur une sélection différente de variables comme le profil inflammatoire pourrait permettre une classification plus précise. Enfin, nous n'avons pu valider les résultats de notre travail dans une cohorte indépendante prospective du fait de notre faible effectif.

En conclusion, il est important de reconnaître que notre étude a des limites importantes qui doivent être prises en compte lorsque l'on interprète nos résultats. Néanmoins, malgré ces limitations, nos résultats offrent des informations intéressantes qui pourront guider des recherches futures plus larges et plus approfondies dans ce domaine.

## **Conclusion**

La classification non supervisée a permis d'identifier trois groupes de patients de SALH en soins intensifs ou réanimation. Malgré les différences d'étiologies et de pronostics observées, d'autres études de classification sont à réaliser afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique.





## Références

1. Aricò M, Nespoli L, Maccario R, Montagna D, Bonetti F, Caselli D, et al. Natural cytotoxicity impairment in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child.* mars 1988;63(3):292-6.
2. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 3 déc 2020;383(23):2255-73.
3. Perez N, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F, Fischer A, Griscelli C. Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome. *J Pediatr.* avr 1984;104(4):569-73.
4. Albert A, Azgui Z, Buisine J, Ciaudo M, Fenneteau O, Fillola G, et al. Macrophage activation syndromes. *Nouv Rev Fr Hematol (1978).* 1992;34(6):435-41.
5. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood.* 2 juin 2016;127(22):2672-81.
6. Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, Henry M, Hermiston ML, Kumar A, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatric Blood & Cancer.* 2019;66(11):e27929.
7. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT. HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS. *The Lancet.* 22 juill 1939;234(6047):194-8.
8. Nikiforow S, Berliner N. The unique aspects of presentation and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology.* 5 déc 2015;2015(1):183-9.
9. 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.
10. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome - Fardet - 2014 - *Arthritis & Rheumatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 18 juill 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38690>
11. Henter JI, Horne A, Aricò 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.
12. Dupont T, Darmon M, Mariotte E, Lemiale V, Fadlallah J, Mirouse A, et al. Etoposide treatment in secondary hemophagocytic syndrome: impact on healthcare-associated infections

and survival. *Ann Intensive Care*. 28 oct 2022;12:101.

13. 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.
14. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on « sepsis-related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. nov 1998;26(11):1793-800.
15. Le Gall JR, Loirat P, Alperovitch A. Simplified acute physiological score for intensive care patients. *Lancet*. 24 sept 1983;2(8352):741.
16. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 1 mai 2019;45(5):657-67.
17. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CCH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 28 mai 2019;321(20):2003-17.

## Annexes

Variables	Tous les patients n=81	Cluster 1 n=48	Cluster 2 n=23	Cluster 3 n=10
<b>Inflammation</b>				
CRP	159.6 [62.5, 224.5]	185 [94.5, 284]	133.6 [58.5, 178.5]	146 [59, 204]
PNN	1.9[0.2, 4.2]	1.7 [0, 3.2]	1.6 [0.7, 2.7]	10.5 [6.1, 14.8]
Fibrinogène	3.7[2.4, 5.6]	4.2 [3.3, 5.8]	2.9 [2.3, 5.2]	3.1 [2.2, 4.8]
Température	39[38.5, 39.7]	39 [38.5, 39.2]	39.8 [39.3, 40.3]	38.7 [37.9, 39]
<b>Cardiovasculaire</b>				
PAM mini	60 [55, 68]	60 [54, 69]	60 [55, 70]	58 [55, 65]
Lactate	2.4 [1.6, 3.4]	2.5 [1.6, 3.9]	2.1 [1.4, 2.5]	3.5 [2.9, 3.8]
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21 [19, 25]	21 [17, 24]	24 [21, 25.5]	22 [20, 25]
<b>Rénal</b>				
Créatinémie	101 [68, 179]	121 [71, 184]	82 [49, 112]	108 [74, 159]
<b>Hépatique</b>				
ASAT	147 [59, 267]	96 [59, 193]	207 [138, 287]	338 [55, 70]
ALAT	76 [38, 140]	49 [28, 125]	95 [67, 151]	75 [49, 132]
PAL	153 [82, 278]	102 [68, 163]	339 [188, 684]	258 [111, 323]
Bilirubine	23 [10, 51]	24 [11, 53]	27 [14, 46]	12 [10, 25]
GGT	132 [64, 369]	87 [45, 129]	371 [170, 529]	363 [108, 394]
<b>Hématologique</b>				
Hémoglobine	8.6 [7.8, 9.8]	8.4 [7.7, 9.6]	8.6 [8.3, 9.4]	10.6 [9.3, 12.8]
Plaquettes	37 [19, 75]	37 [18, 70]	33 [13, 71]	58 [51, 78]

**Tableau S1 : variables biologiques et cliniques des clusters**



## PHENOTYPES CLINIQUES DES PATIENTS EN ETAT CRITIQUE ATTEINTS DE SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHO-HISTIOCYTAIRE

**Introduction :** Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire est une maladie complexe par l'hétérogénéité de sa présentation, de ses étiologies et de sa réponse thérapeutique au traitement symptomatique. Nous faisons ainsi l'hypothèse qu'il existe plusieurs phénotypes de SALH.

**Méthode :** Etude de cohorte observationnelle rétrospective monocentrique au CHU Amiens Picardie extraction de clusters par Classification Hierarchique sur Composantes Principales (HCPC) selon des paramètres biologiques et cliniques

**Résultats :** De février 2008 à mars 2022, 81 patients ont été inclus. Le clustering non supervisé a permis de mettre en évidence trois clusters. Le premier cluster est plus inflammatoire avec des taux de CRP et de Fibrinogène plus élevé, respectivement 185 [94,5 - 284] et 4,2 [3,3 - 5,8] contre 133 [58,5 - 178,5] et 2,9 [2,3 - 5,2] pour le cluster 2 et 146 [59, 204] et 3,1 [2,2 - 4,8] pour le cluster 3. Il y a également une prévalence plus marquée d'origines infectieuses (38 cas, soit 79,2%) comparativement au deuxième groupe (cluster 2) (16 cas, soit 69,6%) et au troisième groupe (cluster 3) (5 cas, soit 50%). Dans le second cluster on retrouve davantage de trigger hématologique 73,9% contre 70,8% pour le cluster 1 et 60% pour le cluster 3. La mortalité à l'hôpital, en réanimation et à J90 est la plus élevée dans le cluster 3.

**Conclusion :** Cette étude suggère une hétérogénéité de la population de patients en réanimation et en soins intensifs atteints de SALH, en mettant en évidence trois phénotypes distincts.

**Mots Clés :** Clustering non supervisé ; SALH

## CLINICAL PHENOTYPES OF CRITICALLY ILL PATIENTS WITH HEMOPHAGOCYtic LYMPHOHISTIOCYTOSIS SYNDROME

**Introduction:** Hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (HLHS) is a complex medical condition characterized by its diverse presentation, various causative factors, and inconsistent responses to treatment. We postulate that there exist multiple phenotypes of HLHS.

**Methods:** This study is a retrospective observational cohort conducted at CHU Amiens Picardie. The research involved employing Hierarchical Clustering on Principal Components (HCPC) to extract clusters based on biological and clinical parameters.

**Results:** Between February 2008 and March 2022, a total of 81 patients were enrolled in the study. Unsupervised clustering analysis unveiled three distinct clusters. The initial cluster exhibited heightened levels of inflammation, as evidenced by elevated concentrations of C-reactive protein (CRP) and fibrinogen, measuring 185 [94.5 - 284] and 4.2 [3.3 - 5.8], respectively. In contrast, cluster 2 demonstrated lower levels (133 [58.5 - 178.5] CRP and 2.9 [2.3 - 5.2] fibrinogen), while cluster 3 fell in between (146 [59 - 204] CRP and 3.1 [2.2 - 4.8] fibrinogen). The prevalence of infectious origins was notably higher in the first cluster (38 cases, 79.2%) compared to cluster 2 (16 cases, 69.6%) and cluster 3 (5 cases, 50%). The second cluster showed a greater proportion of cases triggered by hematological factors (73.9% vs. 70.8% for cluster 1 and 60% for cluster 3). Cluster 3 exhibited the highest mortality rates, both within the hospital, in intensive care settings, and at day 90.

**Conclusion:** This study underscores the existence of heterogeneity within the population of HLHS patients admitted to intensive care, indicating the presence of three distinct phenotypes.

**Keywords :** Unsupervised Clustering; HLHS