

Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : le point de vue du réanimateur

Infection-Associated Hemophagocytic Syndrome in Critically-Ill Patients: a Narrative Review

S. Valade · E. Canet · E. Mariotte

Reçu le 18 février 2018 ; accepté le 14 mai 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Le syndrome hémophagocytaire (SH) se présente classiquement sous la forme de cytopénies fébriles accompagnées d'un syndrome tumoral, le plus souvent dans le cadre d'un déficit immunitaire sous-jacent. Les formes les plus sévères s'accompagnent de défaillances d'organes qui peuvent conduire le patient en réanimation. Les principales étiologies de SH sont les infections, les hémopathies et les maladies de système. Les infections associées au SH sont majoritairement virales, liées à l'EBV, au CMV et aux autres virus du groupe herpes. Les infections bactériennes sont dominées par les mycobactéries, et les parasites sont essentiellement représentés par la leishmaniose et la toxoplasmose. Enfin, parmi les infections fongiques, l'histoplasmosse est à rechercher en priorité. La prise en charge thérapeutique du SH associé aux infections comprend trois volets : le traitement de l'infection, les traitements de support et le traitement du SH. Les principaux traitements proposés dans le cadre du SH associé aux infections sont les corticoïdes, les immunoglobulines polyvalentes et l'étoposide. À la phase initiale, c'est principalement la gravité des patients (défaillances d'organes) qui guidera la décision d'administrer ou non un traitement spécifique du SH. Un aspect important de la prise en charge thérapeutique est la recherche systématique d'un déficit immunitaire sous-jacent, qui pourra faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Le bilan minimal comprendra la recherche d'une infection par le VIH, la recherche d'une hémopathie lymphoïde sous-jacente (maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, maladie de Castleman) et la recherche d'arguments en faveur d'une maladie systémique (Lupus et maladie de Still).

Mots clés Défaillance d'organes · Infection · Réanimation · Syndrome d'activation macrophagique

Abstract The main clinical features of the hemophagocytic syndrome (HS) are febrile cytopenias with hepatosplenomegaly, usually in the setting of an underlying immune deficiency. This rare syndrome can be life-threatening, leading to organ dysfunctions which may require intensive care unit (ICU) management. HS in adults is mainly related to infections, hematological malignancies, and autoimmune diseases. Infections associated with HS are chiefly related to viruses, among which EBV, CMV, and other herpes viruses are the most common. HS has been also reported in patients with bacterial infections (mycobacterial infections), parasites (leishmaniasis, toxoplasmosis), and fungal infections (histoplasma). The management of infections associated with HS requires a triple approach: the treatment of the infection, the supportive treatments, and the specific treatments of the HS. These latter are mainly steroids, intravenous immunoglobulins, and etoposide. The decision to commence or not a treatment targeting the HS is guided by the patient's condition (presence of organ dysfunctions). Another important aspect of the management is to investigate the patient for an underlying cause of immunosuppression. HIV infection, hematological malignancies (Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphomas, and Castleman's disease), and autoimmune diseases (Lupus and Adult-onset Still's disease) are the most causes of immunosuppression in patients with HS.

Keywords Organ dysfunction · Infection · Hemophagocytic lymphohistiocytosis · Intensive care unit

S. Valade · E. Canet (✉) · E. Mariotte
Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis,
1, avenue Claude-Vellefaux, F-75010 Paris, France
e-mail : emmanuel.canet@aphp.fr

Abréviations

BAAR : bacille acido-alcoolo-résistant

CMV : cytomégalovirus

EBV : virus d'Epstein-Barr

HTLV : *human T-lymphotropic virus*

IL-2 : interleukine-2

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDH : lactate déshydrogénase

HHV6 : *human herpesvirus-6*

HHV8 : *human herpesvirus-8*

HSV : herpès simplex virus

SAM : syndrome d'activation macrophagique

SH : syndrome hémophagocytaire

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VZV : virus zona varicelle

Vignette clinique

Un homme de 30 ans, originaire du Nigeria, consulte au service d'accueil des urgences pour un tableau clinique évoluant depuis un mois et associant une fièvre à 40,4 °C, une dyspnée d'effort, des douleurs abdominales et un amaigrissement de 10 kg. L'examen clinique met en évidence une pression artérielle à 135/50 mmHg, une fréquence cardiaque à 120/min, une polyadénopathie superficielle et une hépatosplénomégalie. Les examens biologiques retrouvent une pancytopénie, une coagulation intravasculaire disséminée, une cytolyse et une cholestase. La ferritine est à 8 102 µg/l (N < 400), les triglycérides à 2,84 mmol/l (N < 1,5) et la LDH à 2 178 U/l (N < 480). Le myélogramme réalisé en raison de la pancytopénie montre de nombreuses images d'hémophagocytose. Une ponction-biopsie d'une adénopathie sus-claviculaire met en évidence des BAAR, et la myéloculture identifiera *Mycobacterium tuberculosis*. Un traitement antituberculeux est instauré.

Deux jours après son admission, le patient est transféré en réanimation en raison d'une détresse respiratoire aiguë, d'un état de choc et d'une anurie. L'échographie cardiaque montre une dysfonction systolique ventriculaire gauche sévère. Devant ce tableau de syndrome hémophagocytaire (SH) associé à plusieurs défaillances d'organes, un traitement spécifique du SH associant 1 mg/kg par jour de méthylprednisolone et 150 mg/m² d'étoposide est administré, suivi d'une amélioration rapide des paramètres du SH (Figs 1, 2). Des traitements de support seront nécessaires, comprenant quatre jours de ventilation mécanique et de noradrénaline, trois jours d'épuration extrarénale et huit jours de dobutamine. Le patient sortira de l'hôpital un mois plus tard, avec un traitement antituberculeux poursuivi pendant six mois. L'examen clinique, la fonction cardiaque et l'imagerie de fin de traitement seront normalisés (Fig. 3). La recherche d'une immunodépression sous-jacente s'est avérée négative.

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique, encore appelé syndrome hémophagocytaire (SH), a été décrit pour la première fois par Scott en 1939. On observe une augmentation du nombre de publications en rapport avec le SH depuis les années 2000, même si les séries rapportées restent le plus souvent de petite taille [1]. Il existe des formes familiales diagnostiquées majoritairement chez l'enfant, d'origine génétique, ainsi que des formes acquises secondaires qui représentent la quasi-totalité des formes de l'adulte. Les étiologies de SH sont nombreuses, mais principalement dominées en France par les infections, les hémopathies et les maladies de système [2]. L'objectif de cette revue est de décrire les caractéristiques du SH associé aux infections et les différents éléments de sa prise en charge en réanimation. Le SH reste un syndrome rare, mais le réanimateur peut y être confronté en raison des défaillances d'organes fréquemment associées. Il est donc important de savoir l'évoquer, le reconnaître et le traiter.

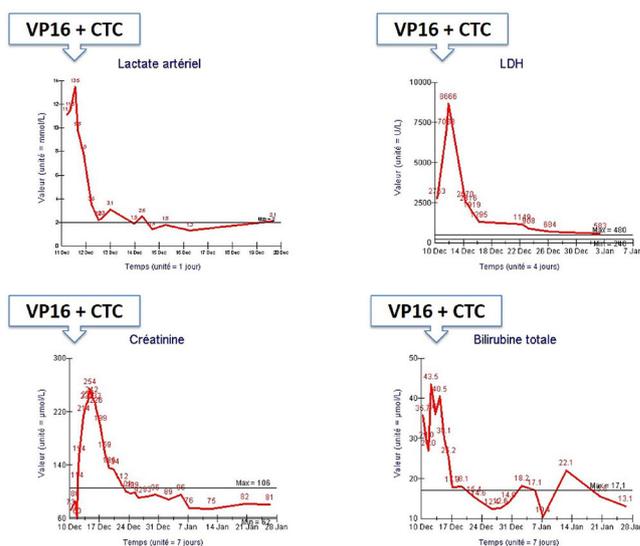


Fig. 1 Évolution des paramètres biologiques sous traitement. CTC : corticoïdes ; LDH : lactate déshydrogénase

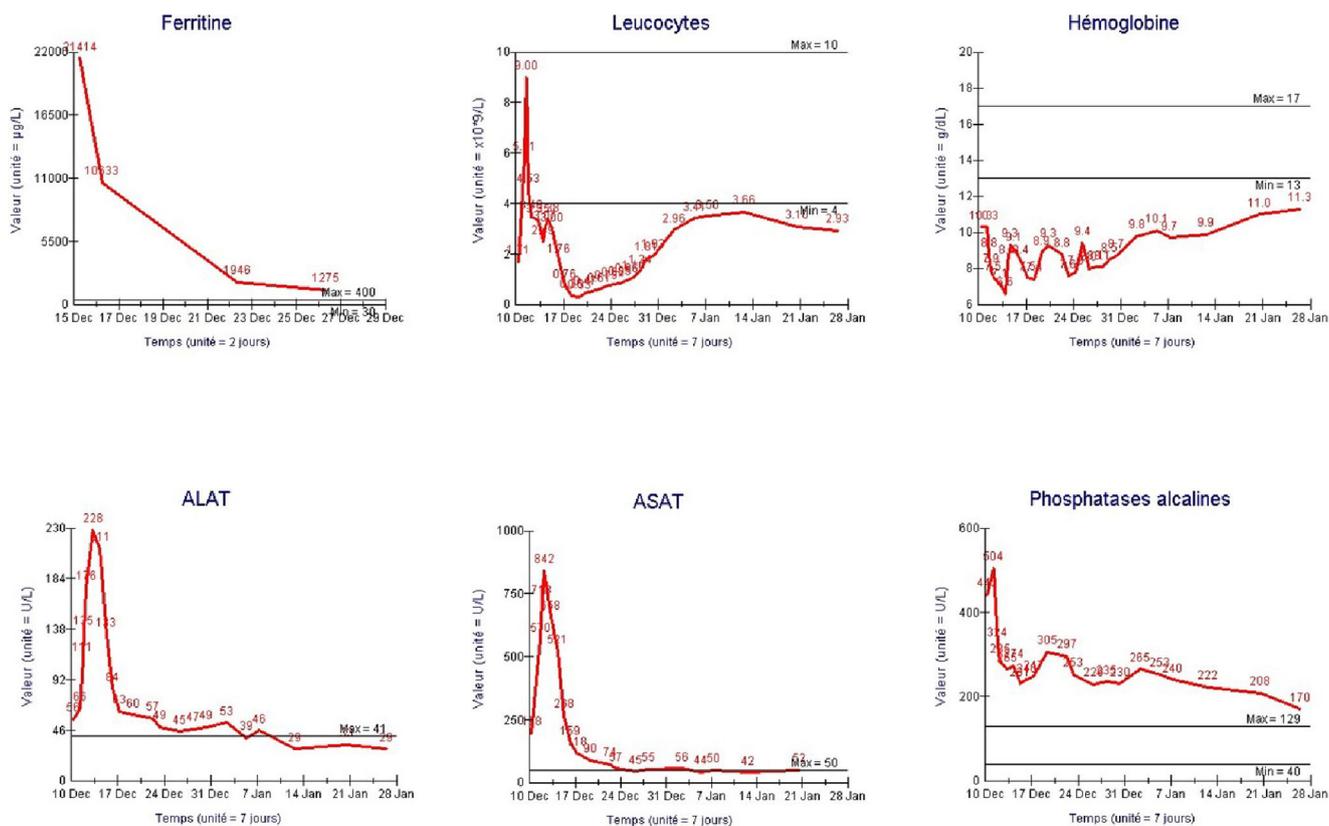


Fig. 2 Évolution des paramètres biologiques sous traitement. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase

Épidémiologie

L'incidence annuelle du SH dans la population générale est estimée à 1 pour 800 000 personnes. Une revue de la littérature ayant repris 775 cas de SH retrouve un sex-ratio homme/femme de 1,7 et un âge médian au diagnostic de 50 ans [3]. Parmi les étiologies tumorales, les hémopathies lymphoïdes sont les plus fréquemment associées au SH et notamment les lymphomes T, mais également les lymphomes B et la maladie de Castleman, ainsi que certains cancers solides. Les maladies auto-immunes sont principalement représentées par le lupus érythémateux disséminé et la maladie de Still de l'adulte [4]. Les étiologies infectieuses sont d'origine virale dans la majorité des cas, mais peuvent également être liées à des infections bactériennes, fongiques ou parasitaires.

Physiopathologie

La physiopathologie du SH est mieux connue dans les formes génétiques et est extrapolée aux formes acquises [5]. Elle repose principalement sur un défaut de cytotoxicité T-CD8/NK. Dans les formes héréditaires, plusieurs gènes

ont été identifiés codant pour des protéines ayant un rôle dans la formation des vésicules cytotoxiques (perforine, syntaxine, etc.). Ce défaut de cytotoxicité aboutit à une activation et une prolifération anormales des lymphocytes T-CD8+ et NK après stimulation antigénique, non résolutive du fait de l'absence de rétrocontrôle négatif. Les perforines pourraient également avoir un rôle immunomodulateur, leur délétion chez l'animal entraînant une présentation antigénique accrue (et possiblement persistante) [6]. Les lymphocytes T-CD8+ et NK produisent des cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma) de façon excessive et activent ainsi les macrophages. Ces derniers, une fois activés, produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF-alpha, etc.), aboutissant à une boucle d'amplification non contrôlée entre LT/NK et macrophages et un état hyperinflammatoire, encore appelé « orage cytokinique ». Les différentes cytokines relarguées sont responsables des symptômes cliniques et biologiques retrouvés au cours du SH [7] (Fig. 4).

D'autres voies moins spécifiques sont possiblement impliquées, notamment la voie de signalisation TLR/MyD88 (dans le SH associé à la leishmaniose) ou encore IL-33/ST2 [8,9].

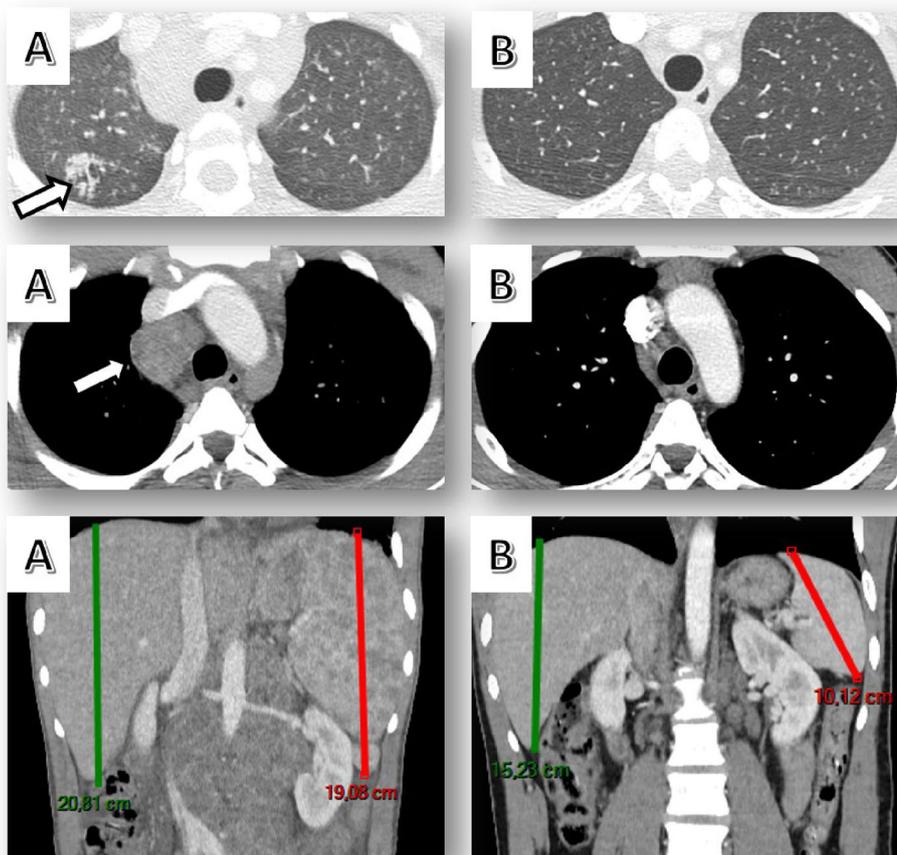


Fig. 3 Syndrome hémophagocytaire associé à la tuberculose. Scanner thoracoabdominopelvien réalisé au diagnostic (A) et six mois plus tard (B) en fin de traitement. Les trois coupes de gauche (A) mettent en évidence une condensation alvéolaire excavée mal limitée dans le lobe supérieur droit, une masse ganglionnaire paratrachéale droite et une hépatosplénomégalie majeure. L'ensemble des lésions ne sont plus visibles à la fin du traitement (trois coupes B)

Critères diagnostiques

Le SH correspond historiquement à une description histologique. La première classification diagnostique du SH a été établie dans une population pédiatrique (HLH-2004) [10], et la présence d'au moins cinq critères parmi les suivants est requise pour le diagnostic de SH : fièvre, splénomégalie, cytopénies, hypertriglycéridémie ou hypofibrinogénémie, hyperferritinémie et hémophagocytose histologique. La limite majeure de la classification HLH-2004 est liée à l'absence de spécificité de ces critères. Ainsi, la fièvre, la leucopénie, la thrombopénie et l'hyperferritinémie sont fréquentes au cours du choc septique [11]. De plus, l'image histologique d'hémophagocytose n'est ni nécessaire ni suffisante au diagnostic de SH. En effet, elle n'est présente que dans environ trois quarts des cas de SH [2,3,12]. À l'inverse, elle peut être retrouvée en l'absence de SH, notamment en cas de sepsis grave ou de polytransfusions [13]. Deux des critères

de la classification HLH-2004 sont moins utilisés en pratique courante : le dosage de l'activité NK (basse ou nulle) et le dosage du CD25 soluble (récepteur soluble de l'IL-2) supérieur ou égal à 2 400 U/ml. Ce dernier, lorsqu'il est très élevé ($\geq 10\,000$ U/ml), a une très bonne spécificité diagnostique ($\geq 90\%$) [14]. Néanmoins, ces deux dosages nécessitent fréquemment l'envoi des prélèvements dans un laboratoire spécialisé, et le délai d'obtention des résultats limite leur utilisation en pratique clinique.

Plus récemment, le H-Score a été développé, prenant en compte l'immunodépression sous-jacente, la température corporelle, le nombre d'organomégalies et le taux de transaminases, en plus des critères HLH-2004 [15]. La probabilité de SH est croissante en fonction du nombre de points attribués. Ce score a une bonne sensibilité et peut avoir un intérêt au stade initial de la pathologie, mais ses performances semblent similaires à celles de l'HLH-2004 au cours de l'évolution et de l'aggravation du SH chez l'adulte, stade

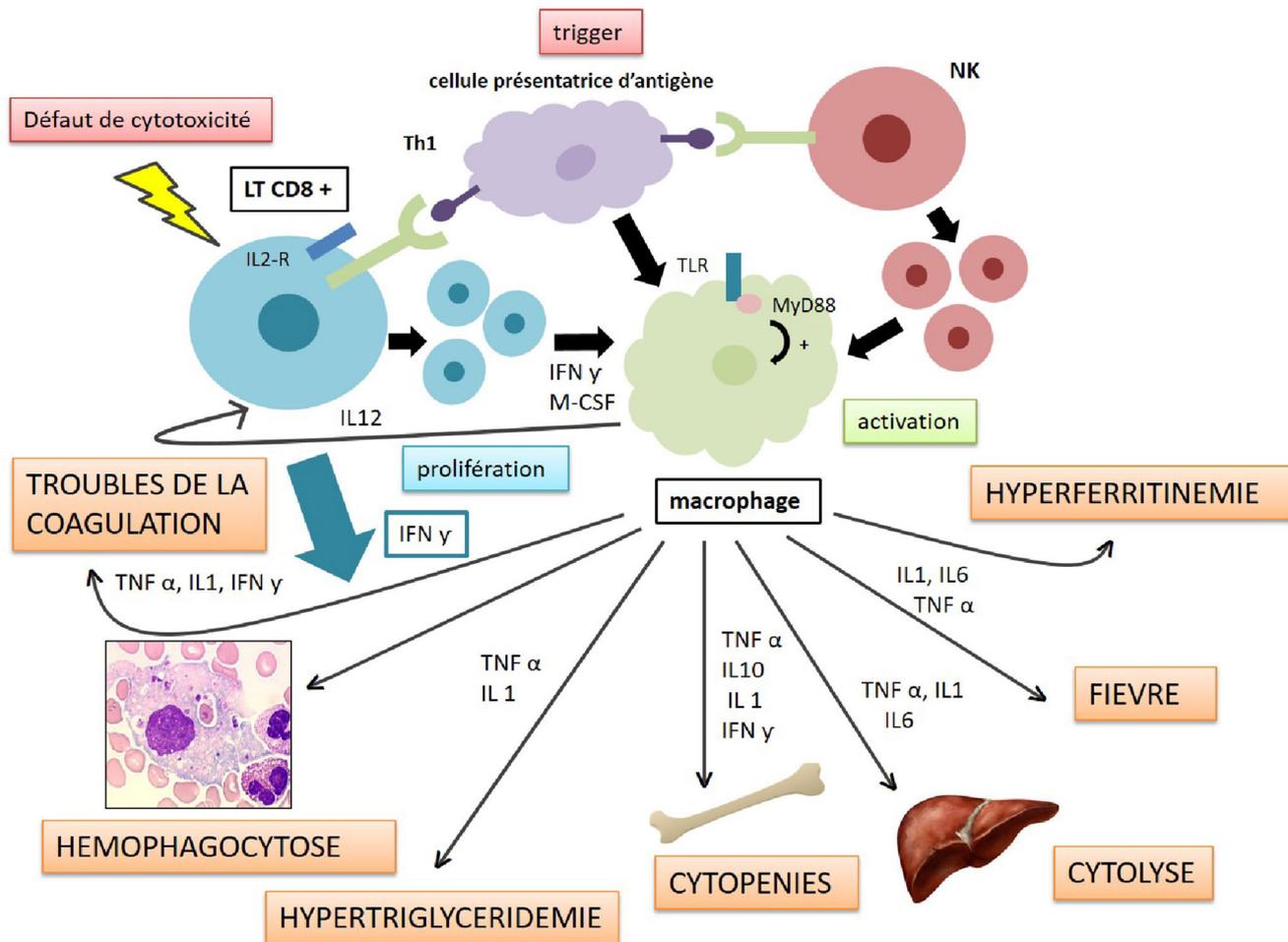


Fig. 4 Physiopathologie du syndrome hémophagocytaire

auquel le réanimateur est le plus fréquemment sollicité [16]. L'utilisation de ces deux classifications peut aider au diagnostic de SH, mais reste à évaluer chez les patients en réanimation (Tableau 1).

Dans la pratique courante, il faudra savoir évoquer le diagnostic devant un tableau clinique associant une ou des cytopénie(s) fébrile(s) sans explication évidente à un syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie). L'intensité de la réaction inflammatoire et notamment une ferritinémie très élevée sont également des signes d'alerte [17].

Présentation clinique et bilan étiologique

Présentation clinique et biologique

La présentation classique est celle d'une pancytopenie fébrile avec organomégalie(s) pouvant s'accompagner de défaillance (s) d'organe(s). La fièvre, souvent élevée, est quasi constante, et son absence doit faire remettre en cause le diagnostic. La

splénomégalie ou l'hépatomégalie sont retrouvées dans environ deux tiers des cas, et la présence d'adénopathies périphériques est observée chez un tiers des patients. La thrombopénie (autour de $60\ 000/\text{mm}^3$, rarement très profonde) est l'anomalie biologique la plus fréquemment décrite (80 %) [15]. S'y associent des troubles de l'hémostase (dans environ deux tiers des cas), l'anomalie la plus fréquente étant une diminution isolée du fibrinogène [12,18]. L'anémie est classiquement normocytaire et arégénérative, et la neutropénie ne concerne que 40 % des patients. La ferritine est supérieure à $500\ \mu\text{g/l}$ chez la quasi-totalité des patients, mais des taux plus élevés (jusqu'à $10\ 000\ \mu\text{g/l}$) sont évocateurs du diagnostic de SH. Enfin, l'hypertriglycémie est observée chez un peu moins de la moitié des patients [3].

Parmi les atteintes d'organes accompagnant le SH, l'atteinte hépatique est la plus fréquente. Elle est marquée par une hépatite plus souvent cytolytique que cholestatique, associée ou non à une hépatomégalie. La ponction-biopsie hépatique est un examen rentable pour confirmer le diagnostic histologique de SH et rechercher son étiologie

Tableau 1 HLH-2004 et H-Score (adaptés de Henter et al. et Fardet et al. [10,15])			
HLH-2004		H-Score	
		Immunodépression sous-jacente	18 points
Fièvre	Oui/non	Température	38,4–39,4 °C : 33 points > 39,4 °C : 49 points
Cytopénies (≥ 2 des 3 lignées)	Oui/non	Cytopénies	2 lignées : 24 points 3 lignées : 34 points
<i>Hémoglobine < 9 g/dl</i>		<i>Hémoglobine < 9,2 g/dl</i>	
<i>Plaquettes < 100 × 10⁹/l</i>		<i>Plaquettes ≤ 110 000/mm³</i>	
<i>Neutrophiles < 1 × 10⁹/l</i>		<i>Leucocytes ≤ 5 000/mm³</i>	
Ferritine ≥ 500 µg/l	Oui/non	Ferritine (ng/ml)	2 000–6 000 : 35 points > 6 000 : 50 points
Hypertriglycéridémie ≥ 3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie ≤ 1,5 g/l	Oui/non	Triglycérides (mmol/l)	1,5–4 : 44 points > 4 : 64 points
		Fibrinogène ≤ 2,5 g/l	30 points
		ASAT/ALAT UI/l	≥ 30 : 19 points
Image histologique d'hémophagocytose (moelle, rate, ganglions)	Oui/non	Image histologique d'hémophagocytose (moelle)	35 points
Splénomégalie	Oui/non	Organomégalie	Hépatomégalie ou splénomégalie : 23 points Hépatomégalie et splénomégalie : 38 points
CD25 soluble ≥ 2400 U/ml	Oui/non		
Activité NK basse ou nulle	Oui/non		

La présence d'au moins cinq des huit critères de la classification HLH-2004 est nécessaire au diagnostic de syndrome hémophagocytaire. Le calcul du H-score donne une probabilité clinique (en %) pour le diagnostic de syndrome hémophagocytaire (cf. Tableau 5). Accessible également en ligne à l'adresse <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

(immunohistochimie, PCR, mise en culture) [19]. L'atteinte pulmonaire (40 % des patients) est rarement spécifique [20] et semble associée à une surmortalité lorsqu'elle est d'étiologie infectieuse [21]. L'atteinte neurologique (25 % des patients) a une présentation clinique très hétérogène (encéphalopathie, obnubilation, coma, crises convulsives, etc.). L'examen de référence est l'IRM cérébrale mettant en évidence des hypersignaux T2 de la substance blanche [22]. L'atteinte rénale est plus rare (environ 15 % des patients) ; néanmoins, près de la moitié des patients avec atteinte rénale nécessitent le recours à l'épuration extrarénale. La lésion histologique décrite dans la majorité des cas est une nécrose tubulaire aiguë [23]. L'atteinte cutanée (25 %) peut être spécifique du SH (rash érythémateux maculopapuleux) ou être en lien avec son étiologie (éruption liée au parvovirus B19, lésions de Kaposi dans l'infection à HHV8) [24]. Enfin, l'atteinte cardiaque est possible, et une dysfonction systolique du ventricule gauche est rapportée dans environ 15 % des SH associés à une infection [21,25,26]. L'orage cytokinique rencontré dans les formes graves de SH peut aussi être responsable d'une instabilité hémodynamique par le biais d'une vasoplégie importante.

Bilan étiologique

L'interrogatoire (permettant de préciser l'origine ethnique, le contexte, les symptômes associés, etc.) est crucial afin d'orienter le bilan étiologique ainsi que l'examen clinique à la recherche d'éléments spécifiques ou évocateurs. Parmi les principales causes infectieuses responsables de SH, les étiologies virales sont au premier plan (69 % des causes infectieuses). Un SH peut être observé, le plus souvent dans le cadre d'un déficit immunitaire inné ou acquis, dans le cadre d'une primo-infection ou d'une réactivation virale. La détermination du statut sérologique du patient, si possible à l'aide de prélèvements précédant l'épisode de SH, peut s'avérer utile. Les virus les plus fréquemment mis en cause sont les virus du groupe herpès (EBV surtout, mais aussi CMV et HSV, VZV, HHV6 et HHV8). L'infection par EBV constitue un cas particulier puisqu'un SH peut s'y observer dans le cas d'une primo-infection (mononucléose infectieuse sévère), d'une infection chronique (décrite principalement en Asie du Sud-Est) ou d'une hémopathie lymphoïde associée à EBV (lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, lymphoprolifération postgreffe, etc.) [27]. Plus rarement, nous pouvons citer le

parvovirus B19, la grippe ou encore les hépatites virales B et C. Le HTLV sera recherché en fonction de l'origine ethnique. L'infection par le VIH à elle seule n'explique qu'exceptionnellement un tableau de SH et doit toujours faire rechercher une infection opportuniste ou une hémopathie associée. Les étiologies bactériennes (18 %) sont dominées par les mycobactéries, mais on peut également retrouver plus rarement la rickettsiose, la leptospirose, la brucellose ou encore des bactéries plus fréquentes (de type entérobactéries ou *Staphylococcus* sp). Le troisième volet étiologique infectieux est composé des champignons et parasites (8,1 %), parmi lesquels nous citerons en priorité la leishmaniose, la toxoplasmose et l'histoplasmose (Tableau 2). Une infection liée à *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans* ou *Aspergillus fumigatus* pourra également être recherchée selon le type de déficit immunitaire sous-jacent. Dans environ 5 % des cas, l'infection n'est pas documentée [3].

Le bilan étiologique devra également comporter la recherche systématique d'un déficit immunitaire sous-jacent lorsqu'il n'est pas déjà connu. Un bilan immunologique à la recherche d'un lupus érythémateux disséminé ou d'une maladie de Still (facteurs antinucléaires, ferritine glycosylée), une étude du frottis sanguin et/ou du phénotypage lymphocytaire qui pourra orienter vers une hémopathie lymphoïde et une sérologie VIH constituent un bilan minimal. Lorsqu'une biopsie est possible (ganglionnaire, ostéoméduleuse, hépatique, voire splénectomie), il faut l'envisager rapidement si l'hémostase la permet, car au-delà de confirmer l'hémophagocytose histologique, cet examen peut contribuer au diagnostic étiologique du SH (50 à 90 % de rentabilité diagnostique). Le myélogramme est également un examen utile, surtout pour éliminer un diagnostic différentiel et compléter le bilan étiologique (à ce titre, la myéloculture est importante) (Tableaux 3 et 4).

Principaux diagnostics différentiels

Devant toute pancytopenie fébrile, a fortiori s'il existe des défaillances d'organes associées, il faut évoquer en premier lieu une infection grave et débiter une antibiothérapie à

large spectre en urgence. Dans un contexte de retour de voyage, l'interrogatoire dirigé et le frottis sanguin permettront d'éliminer un accès palustre. En cas de syndrome tumoral associé, il faudra s'attacher à rechercher une hémopathie maligne ou un cancer solide au cours desquels la fièvre peut être spécifique, en l'absence de tout SH. Des critères diagnostiques de SH associés aux néoplasies ont récemment été proposés [28]. Enfin, l'association d'une anémie et d'une thrombopénie pourra faire évoquer le diagnostic de microangiopathie thrombotique, qui sera rapidement écarté devant l'absence de signes d'hémolyse et la négativité des schizocytes sur le frottis sanguin.

Éléments pronostiques en réanimation

Le pronostic du SH reste très dépendant de l'étiologie sous-jacente : il existe un taux de mortalité hospitalière élevé au

Tableau 3 Bilan étiologique minimal devant un syndrome hémophagocytaire

Bilan minimal du syndrome hémophagocytaire

- Hémogramme, réticulocytes, TP, TCA, fibrinogène
- Frottis sanguin, schizocytes, phénotypage lymphocytaire (si suspicion d'hémopathie)
- Test de Coombs érythrocytaire
- Ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, LDH, hémocultures
- Ferritine, triglycérides
- Myélogramme (avec myéloculture), biopsie d'une adénopathie ou d'une masse
- Sérologie VIH
- Prélèvements infectieux (cf. tableau 2) et examens d'imagerie orientés par la clinique
- Frottis, goutte épaisse
- Facteurs antinucléaires

LDH : lactate déshydrogénase ; TCA : temps de céphaline + activateur ; TP : temps de prothrombine ; SH : syndrome hémophagocytaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 2 Principales étiologies infectieuses du syndrome hémophagocytaire (d'après Hayden et al. et Rivière et al. [1,2])

Virus	Bactéries	Champignons	Parasites
EBV	Mycobactéries	Histoplasmose	Leishmaniose
Autres Herpès Virus	Rickettsies	Aspergillose	Toxoplasmose
CMV	Salmonelles	(...)	Paludisme
Hépatites virales	Brucellose		(...)
Influenza	(...)		
Parvovirus B19			
(...)			

Tableau 4 L'essentiel à connaître sur le syndrome hémophagocytaire**Les 10 points essentiels à retenir sur le SH en réanimation**

1. Y penser devant des cytopénies fébriles associées à un syndrome tumoral
2. L'image d'hémophagocytose au myélogramme peut manquer (20–30 % des cas)
3. Une image d'hémophagocytose ne signe pas le diagnostic de SH
4. La gravité est liée aux défaillances d'organes associées (hémodynamique, respiratoire, neurologique)
5. Être « agressif » sur la phase diagnostique : bonne rentabilité des ponctions et biopsies guidées par la clinique (adénopathie, foie, moelle osseuse, plèvre)
6. Chez l'adulte, les étiologies sont dominées par : hémopathies lymphoïdes, infections et maladies auto-immunes (principalement lupus et maladie de Still)
7. Infections virales et mycobactéries constituent l'essentiel des SH associés aux infections
8. Rechercher un déficit immunitaire associé (VIH, hémopathie)
9. Être vigilant sur les complications hémorragiques liées au SH (> 20 % en réanimation)
10. L'étoposide est à considérer dans la prise en charge des formes graves, en association avec le traitement étiologique

SH : syndrome hémophagocytaire ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 5 Probabilité de syndrome hémophagocytaire en fonction du H-Score (d'après Fardet et al. [15])

H-Score (total des points)	Probabilité de SH (pourcentage)
≤ 90	< 1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
≥ 250	> 99

SH : syndrome hémophagocytaire

cours des hémopathies malignes (rapporté jusqu'à 72 %, voire plus dans le cadre du lymphome T), alors que le pronostic est meilleur au cours des maladies auto-immunes (80 % de survie). Lorsque l'étiologie est infectieuse, la mortalité globale est de 20 %, mais reste fluctuante en fonction de l'agent pathogène : le SH associé à la tuberculose conserve notamment un pronostic sombre (50 % de survie) [3]. En réanimation, le SH est associé à une mortalité hospitalière de l'ordre de 50 %. Les principaux facteurs pronostiques

identifiés en réanimation sont : l'état de choc, les troubles de la coagulation et l'étiologie du SH (meilleur pronostic de la maladie de Castleman et du lymphome B dans une étude monocentrique) [12,29,30].

Prise en charge thérapeutique

Le traitement du SH associé aux infections est avant tout celui de l'infection elle-même. Chez des patients présentant des formes sévères avec défaillances d'organes, il peut être nécessaire de débiter en urgence des traitements probabilistes visant les principales étiologies suspectées. Ce traitement sera orienté selon l'anamnèse (notion de séjour en zone d'endémie pour la leishmaniose, notion de contagio tuberculeux, etc.), l'examen clinique (pneumonie excavée et adénopathies nécrotiques pour la tuberculose, lésions gingivales évocatrices pour l'histoplasmosis, etc.) et le type de déficit immunitaire sous-jacent (rétinite et entérocolite au cours du VIH orientant vers une maladie à CMV, etc.). Il devra couvrir également les germes nosocomiaux, chez des patients souvent longuement hospitalisés avant l'arrivée en réanimation avec un déficit immunitaire secondaire au SH.

Dans les formes les plus sévères, en cas d'incertitude diagnostique ou quand l'efficacité du traitement étiologique n'est pas attendue rapidement (ex. : traitement antituberculeux), il peut être nécessaire d'avoir recours à des traitements « symptomatiques » du SH visant à contrôler l'orage cytokinique. Dans le cadre du SH associé aux infections, nous citerons principalement les corticostéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses et l'étoposide. Les corticostéroïdes ont une efficacité rapide, mais transitoire et agissent en entraînant une apoptose lymphocytaire et en réduisant l'activation macrophagique. Ils peuvent être proposés en

l'absence d'amélioration du SH malgré le traitement du *trigger* infectieux ou d'emblée dans les formes graves de SH (associées à des défaillances d'organes). Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées pour leur effet immunomodulateur. Elles ont montré une efficacité, en association à d'autres thérapeutiques dans de petites séries [31,32], et pourraient présenter un intérêt dans les formes de SH associées aux primo-infections virales. En cas de SH associé à l'EBV, un traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) peut permettre d'éradiquer le réservoir viral. L'étoposide (VP16) est un inhibiteur de la topo-isomérase de type 2. Cette substance permet au cours du SH d'obtenir un effet immunomodulateur relativement spécifique des lymphocytes T activés dans un modèle murin, ce qui explique vraisemblablement sa remarquable efficacité [33]. Toutefois, le bénéfice apporté par le contrôle rapide du SH (correction des défaillances d'organes spécifiques du SH, diminution du déficit immunitaire induit par le SH) est à contrebalancer par le risque infectieux induit par l'aplasie secondaire à l'administration de l'étoposide (survenant habituellement dans la semaine suivant l'injection). La présence d'une infection active ne constitue donc pas une contre-indication à l'administration d'étoposide au cours du SH, sous couvert d'un traitement anti-infectieux large. Dans le cadre d'infections sévères à EBV, la précocité d'administration de l'étoposide a été associée à une amélioration de la survie des patients [34].

L'étoposide est habituellement administré à la dose de 150 mg/m² par voie intraveineuse. En raison d'une élimination rénale et hépatique, une réduction de la dose d'étoposide de 25 % est recommandée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min, de 50 % lorsqu'elle est inférieure à 10 ml/min et de 75 % lorsqu'elle est inférieure à 10 ml/min et que la bilirubine est supérieure à 50 µmol/l [35]. Une injection unique est suffisante dans la très grande majorité des cas de SH associé aux infections, et son efficacité sera jugée sur la correction des paramètres cliniques et biologiques du SH. L'amélioration clinique (correction des défaillances d'organes et de la fièvre) précède en général la normalisation des paramètres biologiques, notamment la correction des cytopénies qui peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines. Il n'existe pas de consensus sur la définition du caractère réfractaire au traitement d'un SH, mais un délai de deux semaines sans amélioration a été proposé par certains auteurs [35,36]. Il n'est pas certain que ce délai s'applique aux patients de réanimation ayant des défaillances d'organes menaçant le pronostic vital. Nous recommandons un avis spécialisé et une réévaluation quotidienne de la situation clinique pour guider au cas par cas les décisions thérapeutiques des patients ne présentant pas une amélioration rapide.

En pratique clinique, la décision d'administrer ou non un traitement spécifique du SH est la plus difficile à prendre et la plus débattue. Il faut rappeler que compte tenu de la rareté

de ce syndrome, nous ne disposons pas d'essai clinique randomisé contrôlé sur ce sujet. Les décisions sont majoritairement fondées sur des études observationnelles et des avis d'experts [37,38].

Conclusion

Le SH associé aux infections est une pathologie rare, mais potentiellement grave, pouvant conduire à des défaillances d'organes qui conduisent le patient en réanimation. Le diagnostic doit être évoqué devant une pancytopenie fébrile, et le bilan étiologique est guidé par l'interrogatoire et l'examen clinique. Les étiologies infectieuses sont dominées par les virus et sont associées à un meilleur pronostic, mais les infections à mycobactéries ou fongiques/parasitaires ne sont pas rares. La prise en charge en réanimation repose sur le traitement étiologique, et l'administration d'étoposide dans les formes les plus graves. La recherche d'une immunodépression sous-jacente est impérative.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt avec le sujet traité.

Références

- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC, (2016) Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review. *Blood Rev* 30: 411–420
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, Fardet L, (2014) Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 127: 1118–1125
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X, (2014) Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 383: 1503–1516
- Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T, (2008) Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1686–1691
- Janka GE, Lehmborg K, (2013) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 605–611
- Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB, (2011) Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood* 118: 618–626
- Yang SL, Xu XJ, Tang YM, Song H, Xu WQ, Zhao FY, Shen DY, (2016) Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine* 85: 14–17
- Krebs P, Crozat K, Popkin D, Oldstone MB, Beutler B, (2011) Disruption of MyD88 signalling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood* 117: 6582–6588
- Rood JE, Rao S, Paessler M, Kreiger PA, Chu N, Stelekati E, Wherry EJ, Behrens EM, (2016) ST2 contributes to T-cell hyperactivation and fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood* 127: 426–435

10. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G; for the Histiocyte Society, (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48: 124–131
11. Castillo L, Carcillo J, (2009) Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/ systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med* 10: 387–392
12. Valade S, Azoulay E, Galicier L, Boutboul D, Zafrani L, Stepanian A, Canet E, Lemiale V, Venot M, Veyradier A, Mariotte E, (2015) Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore)* 94: e1692
13. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG, (2004) Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients: a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 32: 1316–1321
14. Hayden A, Lin M, Park S, Pudek M, Schneider M, Jordan MB, Mattman A, Chen LYC, (2017) Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv* 1: 2529–2534
15. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G, (2014) Development and validation of the H-Score, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66: 2613–2620
16. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F, (2016) Performances of the H-Score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol* 145: 862–870
17. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL, (2008) Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1227–1235
18. Nawathe PA, Ravindranath TM, Satwani P, Baird JS, (2013) Severe hemorrhagic coagulopathy with hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoproliferative disorder. *Pediatr Crit Care Med* 14: e176–e181
19. de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, Valla D, (2001) Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 96: 852–857
20. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI, (1998) Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 32: 310–316
21. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E, (2016) Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest* 149: 1294–1301
22. Anderson TL, Carr CM, Kaufmann TJ, (2015) Central nervous system imaging findings of hemophagocytic syndrome. *Clin Imaging* 39: 1090–1094
23. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, Galicier L, Boutboul D, Peraldi MN, Reuter D, Bernard R, Schlemmer B, Azoulay E, Zafrani L, (2015) Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis* 65: 851–859
24. Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen MD, Regnier S, Noguera ME, de Labarthe A, Raffoux E, Martinez V, Buyse S, Viguier M, Osio A, Lebbé C, Morel P, Dupuy A, Rybojad M, (2010) Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 162: 547–553
25. Lerolle N, Laanani M, Rivière S, Galicier L, Coppo P, Meynard JL, Molina JM, Azoulay E, Aumont C, Marzac C, Fardet L, Lambotte O, (2016) Diversity and combinations of infectious agents in 38 adults with an infection-triggered reactive haemophagocytic syndrome: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 22: 268.e1–268.e8
26. Bal A, Mishra B, Singh N, Das A, Jindal S, (2009) Fulminant parvovirus B19-associated pancarditis with haemophagocytic lymphohistiocytosis in an immunocompetent adult. *APMIS* 117: 773–777
27. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C, (2007) Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 7: 814–822
28. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C, Blechacz B, Wang S, Minkov M, Jordan MB, La Rosée P, Kantarjian HM, (2017) A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* 123: 3229–3240
29. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, Bertheau P, Canet E, de Labarthe A, Darmon M, Rybojad M, Schlemmer B, Azoulay E, (2010) Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 36: 1695–1702
30. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T, (2000) Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 1: 51–54
31. Larroche C, Bruneel F, André MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribut B, Genereau T, Zunic P; Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT), (2000) Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne (Paris)* 151: 533–539
32. Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P, Spaeth PJ, Neftel KA, (2001) Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 68: 4–10
33. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB, (2014) Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol* 192: 84–91
34. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, Sako M, Hibi S, (2001) Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 19: 2665–2673
35. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL, (2011) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytoses. *Blood* 118: 4041–4052
36. Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, Shen J, Wei N, Wang Z, (2015) Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 126: 2186–2192
37. Carcillo JA, Podd B, Simon DW, (2017) From febrile pancytopenia to hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated organ dysfunction. *Intensive Care Med* 43: 1853–1855
38. Schram AM, Berliner N, (2015) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 125: 2908–2914