

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1526

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Etienne DUFRANC

le 02/04/2021

BLOCAGE DU RECEPTEUR DE L'INTERLEUKINE-6 PAR
TOCILIZUMAB DANS LE TRAITEMENT DU SYNDROME
D'ACTIVATION LYMPHOHISTIOCYTAIRE EN REANIMATION

Directeur de thèse : Pr Stanislas FAGUER

JURY

Monsieur le Professeur Stein SILVA SIFONTES

Président

Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER

Assesseur

Monsieur le Professeur Grégory PUGNET

Assesseur

Madame le Docteur Muriel PICARD

Assesseur

Monsieur le Docteur Sébastien DE ALMEIDA CHAVES

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABRIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Généraliste
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Généraliste
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carie	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie

2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

F.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUDAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAÏDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme CORRE Jill	Hématologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. GÜBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme Nogueira M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurélien	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	Mme VALLET Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUJECHE Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

À mon jury de thèse :

Monsieur le Professeur Stein SILVA SIFONTES
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Département de Réanimation
Hôpital Purpan, CHU de Toulouse

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Soyez assuré de ma très grande reconnaissance et de mon profond respect pour l'ensemble de votre travail en réanimation.

Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organe
Hôpital Rangueil, CHU de Toulouse

Un grand merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse. Ta pratique médicale et ta motivation pour la recherche en réanimation et en immunologie clinique resteront un exemple pour moi. Soit assuré de ma reconnaissance dans la confiance que tu m'accordes.

Monsieur le Professeur Grégory PUGNET
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Département de Médecine interne
Hôpital Rangueil, CHU de Toulouse

Merci de me faire l'honneur de ta présence à ma thèse. Ce fut toujours un réel plaisir de travailler avec toi. Merci pour ta gentillesse et ta pédagogie au début de mon internat.

Madame le Docteur Muriel PICARD
Praticien Hospitalier
Département de réanimation
IUCT-Oncopole

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Ton parcours professionnel et ta connaissance en hématologie et réanimation sont un exemple pour moi.

Monsieur le Docteur DE ALMEIDA Sébastien

Chef de clinique

Département de médecine interne

Hôpital Purpan, CHU de Toulouse

Un internat sans toi, aurait été bien différent. Nous avons pu partager notre vision de la médecine et notre passion pour les maladies rares. Je suis sûr que tu seras toujours là pour faire de la médecine interne une spécialité d'exception dont l'intérêt principal reste l'immunologie clinique et la rareté. Soit assuré de mon amitié.

À mes proches:

À Imane, pour avoir toujours été là pour moi. Je suis très heureux de notre rencontre, de son improbabilité et surtout que tu sois si rapidement devenu un pilier dans ma vie.

À ma famille, merci de m'avoir tant aidé tout au long de ses études.

À mes amis, à mes co-internes de médecine interne, néphrologie et réanimation. À Benoit pour tes conseils avisés tout au long de ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
1.1. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire	1
1.1.1. Définition et terminologie	1
1.1.2. Épidémiologie	1
1.1.3. Diagnostic clinique et paraclinique	2
1.1.4. Physiopathologie	4
1.1.5. Étiologies	7
1.1.6. Traitement du SALH primaire	10
1.1.7. Traitement du SALH secondaire	11
1.1.8. Pronostic du SALH	12
1.2. Tocilizumab.....	13
1.2.1. Généralités sur le tocilizumab	13
1.2.2. Généralités sur l'IL-6.....	14
1.3. Tocilizumab dans le SALH	15
1.3.1. Rationnel physiopathologique	15
1.3.2. Études cliniques sur l'utilisation du tocilizumab dans le SALH.....	16
1.4. Objectif de l'étude.....	17
MATÉRIELS ET MÉTHODES	18
2.1. Critères d'inclusion et définition	18
2.2. Recueil des données.....	18
RÉSULTATS.....	20
3.1. Description de la population	20
3.1.1. Historique médical des patients inclus.....	20
3.1.2. Traitements antérieurs à l'injection de tocilizumab	20
3.1.3. Diagnostic du SALH.....	22
3.1.4. Facteurs déclenchants.....	23
3.1.5. Défaillance d'organes	23
3.1.6. Paramètres immunologiques	24
3.2. Évolution des patients après traitement par tocilizumab.....	24
3.2.1. Généralités	24
3.2.2. Évolution des paramètres de suppléance d'organe après tocilizumab	26
3.2.3. Évolution des paramètres de SALH après tocilizumab.....	27
3.2.4. Évolution des paramètres immunologiques après tocilizumab.....	31
3.2.5. Toxicité hématologique et effets indésirables	31
3.2.6. Mortalité.....	31

DISCUSSION	33
CONCLUSION	42
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	42
ANNEXES.....	51

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Anomalies biologiques dans le SALH [3]	2
Figure 2. Image d'hémophagocytose [13].....	3
Figure 3. Réponse immunitaire physiologique [24]	5
Figure 4. Réponse immunitaire dans le syndrome hémophagocytaire [24]	5
Figure 5. Physiopathologie du SALH [23]	7
Figure 6. Facteurs déclenchants du SALH secondaire [3].....	9
Figure 7. Facteurs prédisposants du SALH [3].....	9
Figure 8. Protocole HLH-94 révisé en 2004 [46][47]	10
Figure 9. Rôle de l'IL-6 [65].....	14
Figure 10. Pathologies prédisposantes	20
Figure 11. Triggers du SALH.....	23
Figure 12. Évolution des doses de noradrénaline en fonction du temps.....	27
Figure 13. Évolution de la ferritinémie en fonction du temps	28
Figure 14. Évolution de la ferritinémie en fonction du temps (zoom)	28
Figure 15. Évolution des triglycérides en fonction du temps.....	29
Figure 16. Évolution des TGO en fonction du temps	29
Figure 17. Évolution des TGO en fonction du temps (zoom)	30
Figure 18. Causes de mortalité.....	32
Figure 19. Analyse des sous-populations lymphocytaires avant et après tocilizumab [97]	37
Tableau 1. Critères diagnostiques HLH-2004 [17].....	3
Tableau 2. Score diagnostique pour le SALH secondaire / HScore [20]	4
Tableau 3. Terrain et traitement réalisé avant tocilizumab.....	21
Tableau 4. Scores diagnostiques et triggers.....	22
Tableau 5. Défaillance d'organes le jour de l'injection de tocilizumab.....	24
Tableau 6. Suivi des patients	26
Tableau 7. Moyennes des différents paramètres biologiques du SALH en fonction du temps.....	30
Annexe 1. Étapes de la cytotoxicité [30]	51
Annexe 2. Classification des HLH primitives [30]	52
Annexe 3. Paramètres constitutifs du HScore.....	53
Annexe 4. Score SOFA le jour de l'injection du tocilizumab.....	54
Annexe 5. Algorithme de prise en charge du SALH de l'adulte [50]	55

ABRÉVIATIONS

AHAI : anémie hémolytique auto-immune	KP : <i>klebsiella pneumoniae</i>
AJI : arthrite juvénile idiopathique	LAL : leucémie aigüe lymphoblastique
ALAT : alanine aminotransférase	LB : lymphocytes B
ASAT : aspartate aminotransférase	LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules
BGN : bacilles à gram négatif	LED : lupus érythémateux disséminé
BLSE : bêta-lactamase à spectre élargi	LT : lymphocytes T
CAPS : syndrome catastrophique des anti-phospholipides	LTc : lymphocytes T cytotoxiques
CAR-T cells : cellules T porteuses d'un récepteur chimérique	LTH : lymphocytes <i>T helper</i>
CCL-2 : <i>chemokine ligand 2</i>	LT-LGL : grand lymphocytes T granuleux
CHS : syndrome Chédiak-Higashi	MAPK : <i>mitogen-activated protein kinases</i>
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée	MAT : microangiopathie thrombotique
CMV : cytomégalovirus	M-CSF : <i>macrophage colony-stimulating factor</i>
Covid-19 : maladie à coronavirus 2019	MMF : mycophénolate mofétil
CRP : protéine C réactive	NK : cellules <i>Natural Killer</i>
CSH : cellules souches hématopoïétiques	PR : polyarthrite rhumatoïde
CT : corticothérapie	PRF-1 : perforin 1
Dex : dexaméthasone	SALH : syndrome d'activation lymphohistiocytaire
EBV : Epstein-Barr virus	SAM : syndrome d'activation macrophagique
ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle	SAPL : syndrome des anti-phospholipides
Fas-L : fas ligand	SARS-Cov2 : <i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
FLH : HLH de forme familiale	sCD25 : récepteur soluble de l'interleukine 2
GM-CSF : <i>granulocyte-monocyte colony-stimulating factor</i>	sIL-6R : récepteur soluble de l'IL-6
GS2 : syndrome de Griscelli 2	SMD : syndrome myélodysplasique
GVH : réaction du greffon contre l'hôte	SOFA : <i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
HLH : hémophagocytose lympho-histiocytaire	SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
HSV-1 et 2 : virus herpes simplex 1 et 2	TGO : glutamyl-oxaloacétate-transférase
IgIV : immunoglobulines intraveineuses	TGP : glutamyl-pyruvate-transaminase
IL : interleukine	TLR : <i>toll-like receptors</i>
INF-γ : interféron gamma	TNF-α : <i>tumor necrosis factor alpha</i>
IQR : écart interquartile	VEGF : <i>vascular endothelial growth factor</i>
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase	VIH : virus de l'immunodéficience humaine
JAK : Janus Kinases	VZV : virus varicelle-zona
	XLP : <i>X-linked proliferative syndrom</i>

INTRODUCTION

1.1. *Syndrome d'activation lymphohistiocytaire*

1.1.1. Définition et terminologie

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) ou hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est un syndrome potentiellement mortel par défaillance multiviscérale. Il est secondaire à une activation incontrôlée du système immunitaire et en particulier des lymphocytes T cytotoxiques (LTc) et de cellules « *natural Killer* » (NK) dans un contexte d'orage cytokinique [1]. Il s'agit d'un terme générique regroupant plusieurs maladies. On sépare classiquement les HLH primaires ou génétiques imputables à un défaut fonctionnel des LTc et des NK, des formes secondaires à une infection, un cancer, une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire. Le terme syndrome d'activation macrophagique (SAM), historiquement utilisé chez des enfants atteints de rhumatisme chronique, est actuellement réservé aux formes secondaires à des maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires [2].

1.1.2. Épidémiologie

Le SALH est une maladie rare. Évaluer sa prévalence est difficile en raison de l'incertitude diagnostique et de l'hétérogénéité de la pathologie, notamment en secteur de réanimation. La plus grande revue de la littérature dans l'épidémiologie de l'HLH est la série de *Ramos et al* avec 2197 patients. Cette dernière retient un âge médian de 49 ans avec un sex-ratio de 1,7 [3]. L'incidence de l'HLH est évaluée à 1 cas pour 800 000 personnes [3].

En secteur de réanimation, le diagnostic de SALH est sous-estimé du fait de la confusion fréquente entre sepsis et HLH rendant l'analyse épidémiologique difficile [4]. Une série autopsique de 107 patients décédés de défaillance multiviscérale en réanimation suggère, après analyse histologique de biopsies ostéo-médullaires, que le SALH est largement sous-diagnostiqué [5]. En effet, dans cette étude, une hémophagocytose était retrouvée chez 83% des patients décédés de choc septique. Une autre étude, cette fois prospective, retrouve 64% d'hémophagocytose au myélogramme chez des patients hospitalisés pour choc septique avec thrombopénie [6].

Toutefois, l'hémophagocytose isolée, sans seuil, reste non spécifique des SALH en secteur de soins critiques notamment en cas de choc septique. La sensibilité de l'hémophagocytose était de 83% avec une spécificité de seulement 60% dans l'étude de *Goel et al* [7]. De plus, chez certains patients, il semble exister un véritable continuum entre sepsis, orage cytokinique et SALH [4].

1.1.3. Diagnostic clinique et paraclinique

1.1.3.1. Tableau clinico-biologique

Le tableau clinique associe une fièvre quasi-constante, une hépatomégalie et/ou splénomégalie dans la moitié des cas, ainsi que la présence d'adénopathies périphériques dans un tiers des cas [3]. Une atteinte d'organe, spécifique ou non, peut également être présente, regroupant par ordre de fréquence décroissante :

- Une hépatite aigüe le plus souvent cytolytique [8] ;
- Des manifestations pulmonaires, le plus souvent de pronostic péjoratif, pouvant évoluer vers un véritable syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) [9] ;
- Une atteinte neurologique, présente dans 25% des cas, de présentation variée [10] ;
- Des lésions cutanées, qui sont le plus souvent aspécifiques. Un rash maculo-papuleux peut notamment être retrouvé de manière transitoire [11] ;
- Une atteinte digestive également aspécifique ;
- Une insuffisance rénale aigüe, plus rare, principalement secondaire à une nécrose tubulaire aigüe [12]. Elle nécessite une épuration extra-rénale dans la moitié des cas et peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique avec mise en dialyse.

Sur le plan biologique, les anomalies retrouvées dans la cohorte de *Ramos et al* [3] sont décrites dans la Figure 1.

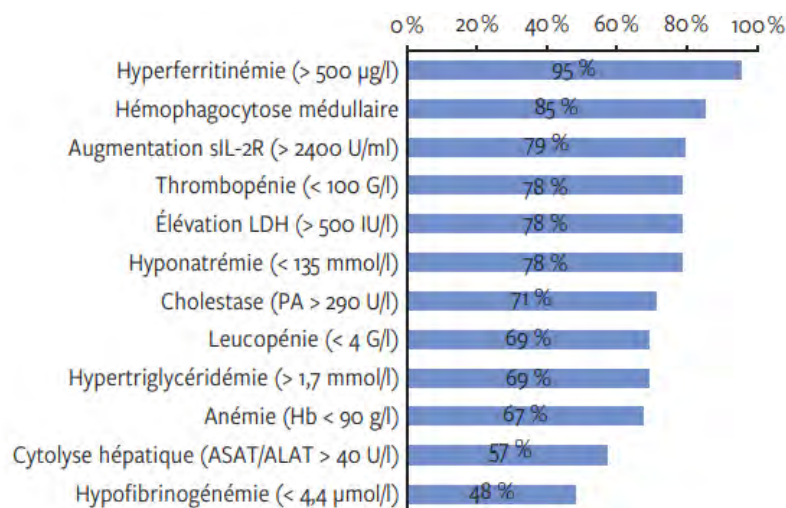


Figure 1. Anomalies biologiques dans le SALH [3]

De plus, il est classiquement retrouvé des images d'hémophagocytose au niveau de la moelle osseuse ou des organes hématopoïétiques secondaires comme le foie, la rate ou les ganglions lymphoïdes. L'aspect d'hémophagocytose le plus fréquemment retrouvé est celui de macrophages activés, avec la présence cytosolique de vacuoles de phagocytose contenant des cellules sanguines (hématies, polynucléaires, lymphocytes, plaquettes ou leurs précurseurs médullaires). Bien que ce

critère soit inclus dans le nom même du SALH, il apparaît actuellement comme un paramètre peu spécifique (seulement 60% dans l'étude de *Goel et al* [7]). Dans l'HLH, une image d'hémophagocytose est retrouvée chez 52 à 100% des patients adultes dans les différentes études [13][14][15]. Cependant, le diagnostic biologique d'hémophagocytose souffre principalement d'une absence de standardisation dans les études cliniques [16]. Le chiffre de 2 à 3% de macrophages ayant des signes actifs d'hémophagocytose est communément admis. Il doit être associé à une médiane de 6 macrophages comptés pour 500 cellules nucléées.

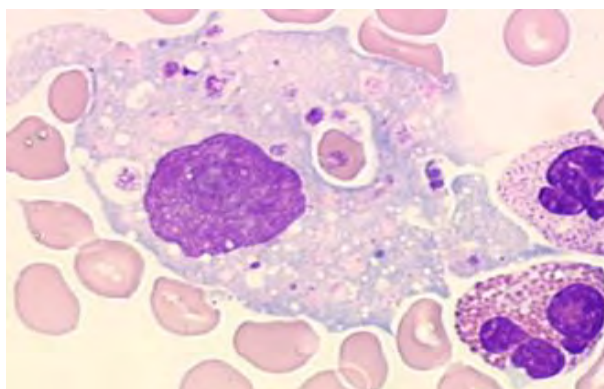


Figure 2. Image d'hémophagocytose [13]

1.1.3.2. Critères diagnostiques

Le diagnostic du SALH reste à ce jour principalement basé sur les critères « *Hemophagocytic lymphohistiocytosis* » (HLH) révisés de 2004 [17]. Ces critères ont été établis à partir d'HLH primaires pédiatriques et ne sont pas adaptés aux formes secondaires ou réactionnelles de l'adulte, à fortiori hospitalisé dans un service de réanimation. En effet, le dosage du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sCD25) ainsi que l'étude de la fonction des NK n'est rapporté que dans 20% des études publiées chez l'adulte. De plus, le diagnostic moléculaire n'est que très peu réalisé. En effet, chez l'adulte, une étude avait déterminé une prévalence de seulement 7% de syndrome hémophagocytaire primaire à expression tardive par la présence de mutations de *PRF1*, *MUNC13-4*, et *STXBP2* [18]. Une étude récente, publiée dans *Blood*, n'a retrouvé aucune mutation bi-allélique mais la présence d'un variant mono-allélique affectant un ou plusieurs gènes F-HLH chez près de 50% des patients [19].

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

Tableau 1. Critères diagnostiques HLH-2004 [17]

Plusieurs auteurs ont défini des critères diagnostiques différents de ceux de la classification HLH-2004, probablement plus adaptés à la forme de l'adulte. À l'aide d'une cohorte multicentrique rétrospective de 312 patients, l'équipe de l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP) a développé un score diagnostique pour le SALH secondaire.

Neuf variables sont retenues pour ce score nommé *HScore* [20] :

- Trois variables cliniques : présence de fièvre, organomégalie, immunodépression connue ;
- Cinq variables biologiques : taux de triglycérides, ferritine, aspartate aminotransférase (ASAT), fibrinogène, cytopénies ;
- Une variable cytologique avec la présence d'hémophagocytose au myélogramme.

Un *HScore* supérieur à 169 est en faveur d'un diagnostic d'HLH secondaire avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 86%.

Variable	Points
Immunosuppression sous-jacente	Non = 0 Oui = 18
Température (°C)	< 38,4°C = 0 38,4°C – 39,4°C = 33 > 39,4°C = 49
Organomégalie	Non = 0 Hépatomégalie OU splénomégalie = 23 Hépatomégalie ET splénomégalie = 38
Cytopénie : - Hémoglobine < 9,2 g/dl - Plaquettes < 110 G/L - Leucocytes < 5 G/L	Une lignée = 0 Deux lignées = 23 Trois lignées = 34
Ferritinémie (ng/ml)	< 2000 = 0 2000 – 6000 = 35 > 6000 = 50
Triglycéridémie (mmol/l)	< 1,5 = 0 1,5 – 4 = 44 > 4 = 64
Fibrinogénémie (mg/L)	> 2,5 = 0 ≤ 2,5 = 30
ASAT (UI/L)	< 30 = 0 ≥ 30 = 19
Images d'hémophagocytose	Non = 0 Oui = 35

Tableau 2. Score diagnostique pour le SALH secondaire / *HScore* [20]

1.1.4. Physiopathologie

1.1.4.1. Généralités

La physiopathologie de l'HLH a principalement été élucidée à travers l'étude des formes primaires pédiatriques. Au cours de la réponse immunitaire des patients atteints d'un SALH primaire, les fonctions cytotoxiques des NK et des L_Tc sont défectueuses du fait de mutations génétiques portant

sur les granules de cytotoxicité. Il en résulte une activation réactionnelle et inadaptée avec expansion polyclonale de LTc et de NK par la persistance de la stimulation antigénique et l'absence de rétrocontrôle négatif. L'activation lymphocytaire se fait dans un déséquilibre global de la balance Th1/Th2 (Th pour lymphocytes « *T helper* ») en faveur de la voie Th1, et engendre une augmentation des cytokines de type interféron gamma (INF- γ), IL-12, IL-2, *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) et Fas ligand (Fas-L) [21][22]. En effet, les cellules cytotoxiques, bien que dysfonctionnelles sur le plan cytolytique, maintiennent leur capacité de production cytokinique et vont, par ce biais, activer les macrophages. Une fois activés, les macrophages produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6, *tumor necrosis factor* alpha (TNF- α), créant un état hyper-inflammatoire, encore appelé « orage cytokinique », responsable des symptômes cliniques et biologiques du SALH [23]. Par ailleurs, la production d'IL-12 et d'IL-18 par le macrophage entretient en retour l'activation lymphocytaire réalisant un cercle vicieux d'activation mutuelle entre cellules cytotoxiques et macrophages.

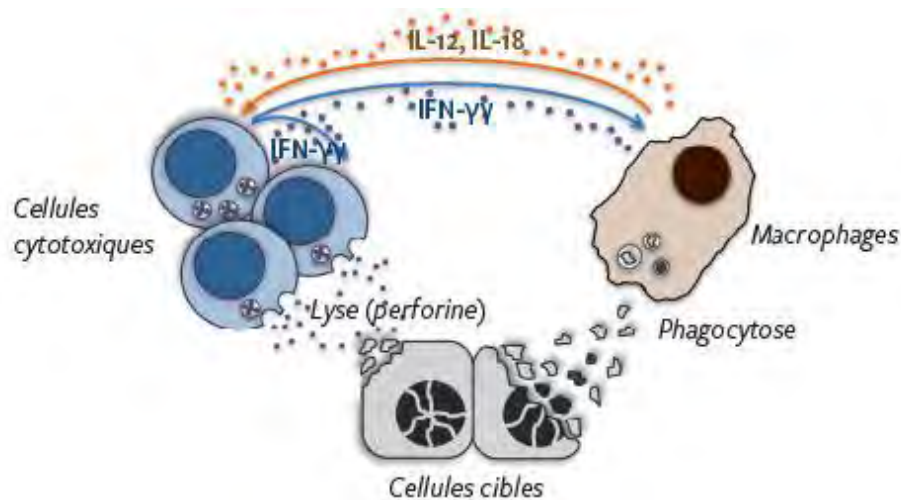


Figure 3. Réponse immunitaire physiologique [24]

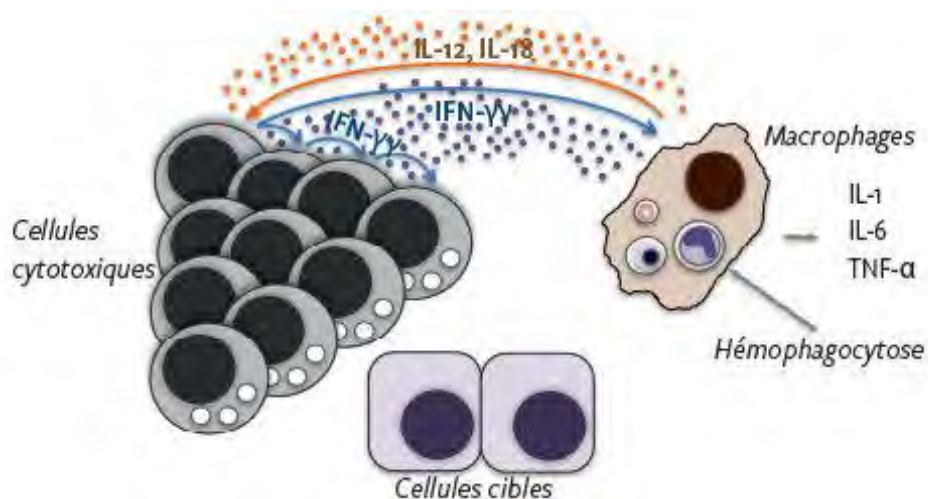


Figure 4. Réponse immunitaire dans le syndrome hémophagocytaire [24]

D'autres voies semblent participer à la physiopathologie de l'HLH :

- La voie MyD88 /TLR : le blocage mutationnel de *MyD88* chez la souris souffrant d'HLH primaire inhibe l'apparition de la maladie. En effet, *MyD88* est indispensable à la prolifération des LTc et plus particulièrement à la boucle de rétrocontrôle positive entre les cellules présentatrices d'antigènes et les LTc. De plus, la transcription de nombreux gènes dépendants de l'IFN- γ dans les macrophages repose également sur *MyD88* [25] ;
- La voie IL-33/ST2 : le blocage de cette voie réduit la gravité de la maladie chez la souris, notamment par la réduction de sécrétion d'IFN- γ . L'IL-33 libérée par la mort cellulaire semble agir directement sur les LT pour favoriser la production d'IFN- γ [26] ;
- La voie IL-18 : elle a été mise en évidence par la découverte d'une inflammasomopathie provoquée par l'hyperactivité inflammatoire du NLRC4, responsable d'entérocolites inflammatoires et de SALH récidivants [27].

La physiopathologie des formes secondaires se distingue sensiblement de celle des formes primaires. Dans ces formes réactionnelles, la présence excessive d'IL-6 et d'IL-18, semble inhiber la cytotoxicité cellulaire par une baisse de l'expression de la perforine et de la granzyme B [28]. Ces cytokines sont en excès en raison de la présence d'un facteur déclenchant infectieux, néoplasique ou auto-immune et possiblement d'une anomalie d'activation des TLR (favorisée également par l'excès d'IL-6) ou par la présence de mutations de gain de fonction affectant l'inflammasome (en particulier NLRC4) [29][30]. Une étude récente, réalisée in-vitro sur les cellules NK des patients atteints de SALH secondaire, a permis de préciser la physiopathologie de ce syndrome. Dans cette étude, l'expression moyenne de la perforine était normale et les tests de cytotoxicité des cellules NK n'ont pas permis de mettre en évidence d'anomalies particulières. Par ailleurs, une lymphopénie sévère et transitoire avec la présence de cellules NK activées a été observée. En conséquence, le SALH secondaire semble être d'avantage lié à l'hyper-inflammation et l'orage cytokinique qu'à la diminution de la cytotoxicité cellulaire [19].

1.1.4.2. Effets clinico-biologiques de l'orage cytokinique

Bien que l'origine physiopathologique de l'HLH se situe au niveau des fonctions cytotoxiques des cellules NK et des lymphocytes T-CD8+, c'est bien le macrophage qui est responsable du tableau clinique par la sécrétion de nombreuses cytokines. En effet, on retrouve chez les patients la présence accrue de TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 et IL-18. Dans une étude menée chez 9 patients pédiatriques présentant un SALH génétique, le dosage des marqueurs pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-6, l'IFN- γ et le facteur soluble sCD8 montre une élévation de l'ensemble de ces marqueurs et en particulier de l'IFN- γ lors des poussées de la pathologie [31].

Le SALH s'explique par la physiopathologie suivante :

- Le syndrome tumoral est expliqué par la présence de LT CD8+ et de macrophages activés [32] ;
- L'inflammation systémique avec hyperferritinémie est principalement expliquée par l'IL-6, l'IL-1 ainsi que le TNF- α ;
- Les cytopénies sont secondaires à l'hémophagocytose, ainsi qu'à l'inhibition des précurseurs myéloïdes par l'INF- γ , le TNF- α et l'IL-1 ;
- L'hypertriglycéridémie est secondaire à l'inhibition de la lipoprotéine lipase causée par l'augmentation de TNF- α ;
- L'hypofibrinogénémie peut être expliquée par la sécrétion d'activateurs du plasminogène par les monocytes activés.

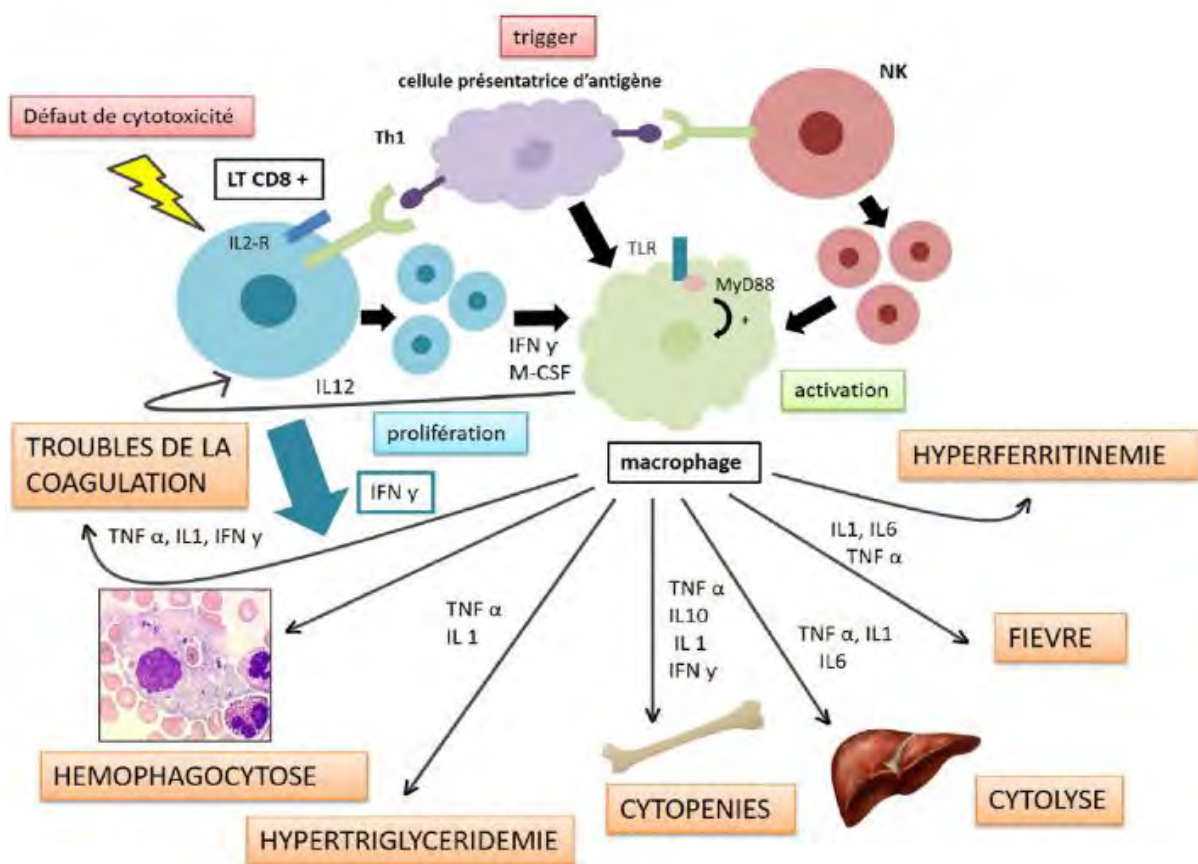


Figure 5. Physiopathologie du SALH [23]

1.1.5.Étiologies

Deux formes d'HLH peuvent être isolées : les formes primaires ou génétiques et les formes secondaires ou réactives.

1.1.5.1. SALH primaires

Les SALH primaires sont des maladies génétiques, le plus souvent d'expression pédiatrique, dans lesquelles les fonctions cytotoxiques des cellules NK et des LTc sont défectueuses. La majorité de ces pathologies touche les granules de cytotoxicité (perforine ou granzyme) permettant la destruction

du micro-organisme, tandis que les fonctions de présentation antigénique et de sécrétion de cytokines sont préservées [33]. Parmi les HLH primaires, peuvent être distingués :

- Les HLH de forme familiale (FLH) qui sont des maladies autosomiques récessives ;
- Les autres syndromes de déficience immunitaire associés à une activation lymphohistiocytaire, représentés par le syndrome de Griscelli 2(GS2), le syndrome Chédiak-Higashi (CHS), et le *X-linked proliferative syndrome (XLP)* [34].

L'ensemble des étapes de la cytotoxicité peut être concerné par une mutation génétique responsable d'un tableau d'HLH primaire. Les différentes étapes de la cytotoxicité sont décrites en Annexe 1.

Les SALH primaires peuvent plus rarement se manifester à l'âge adulte. Les patients les plus âgés au diagnostic ont, par exemple, 62 ans pour la forme familiale HLH-1(FHL-1) [35], 46 ans pour FHL-2 [36], 34 ans pour FHL-3 [37] et 17 ans pour FHL-5 [38]. Des formes adultes peuvent également être retrouvées dans les syndromes de déficit immunitaire type XLP-1 ou XLP-2 [39]. Ces diagnostics doivent être évoqués en particulier dans un contexte de consanguinité, d'albinisme, de forme récurrente, réfractaire ou familiale.

1.1.5.2. *SALH secondaires*

Les SALH secondaires ou réactionnels sont déclenchés par un *trigger*, le plus souvent d'origine infectieuse. Ainsi, une revue de la littérature publiée dans le *Lancet*, a analysée les dossiers de 2696 HLH dont 1108 cas (41%) étaient imputables à une infection [3].

- L'infection virale reste de loin la cause la plus fréquente (69% des infections) avec notamment 30% d'Epstein-Barr virus (EBV), 15% de virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et 6% de cytomégalovirus (CMV) ;
- L'infection bactérienne est retrouvée dans 18% des cas, avec pour première cause *Mycobacterium Tuberculosis* ;
- Les causes parasitaires et fongiques sont dominées par la leishmaniose et l'histoplasmosse ;

Les SALH peuvent aussi être déclenchés par des *triggers* non infectieux comme un médicament ou une chirurgie.

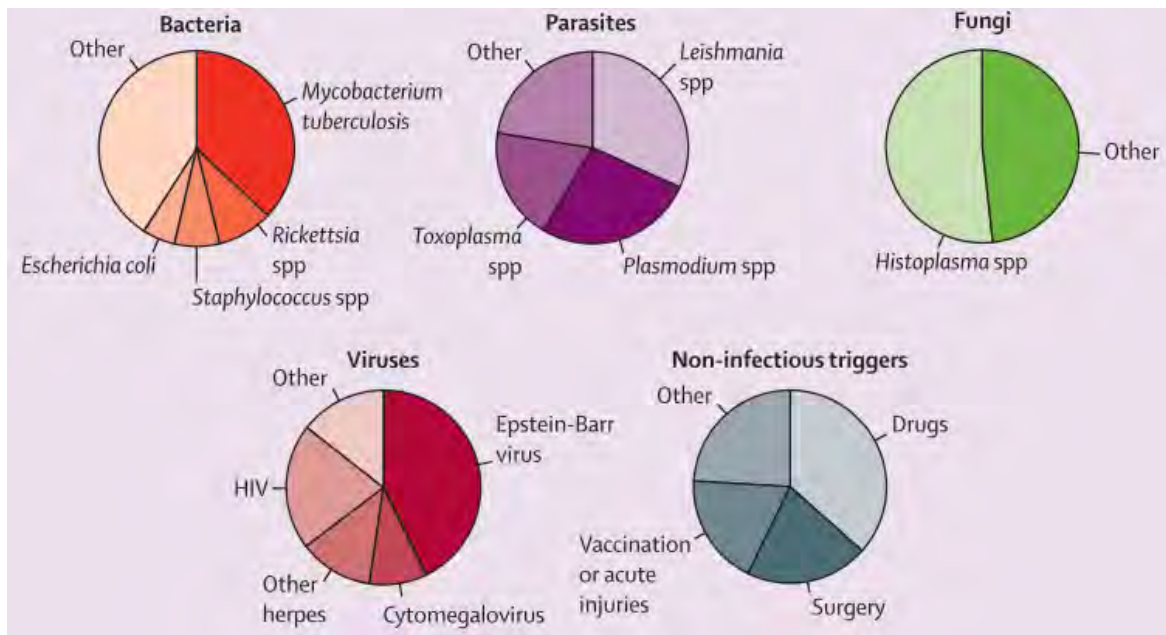


Figure 6. Facteurs déclenchants du SALH secondaire [3]

Un SALH de l'adulte peut révéler une pathologie sous-jacente, le plus souvent de nature néoplasique (38% des HLH de l'adulte) avec une majorité de lymphomes B, T ou NK. Ce syndrome est également présent chez 10% des patients traités pour leucémie aigüe myéloïde, engendrant alors une mortalité précoce accrue [40]. L'HLH peut révéler une maladie auto-immune dans plus de 10% des cas avec une majorité de lupus érythémateux disséminé (LED), maladie de Still de l'adulte, polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), certaines mutations dans les gènes associés aux SALH primitifs, prédisposent au SALH [41]. Dans le lupus érythémateux systémique, l'HLH peut être inaugural [42].

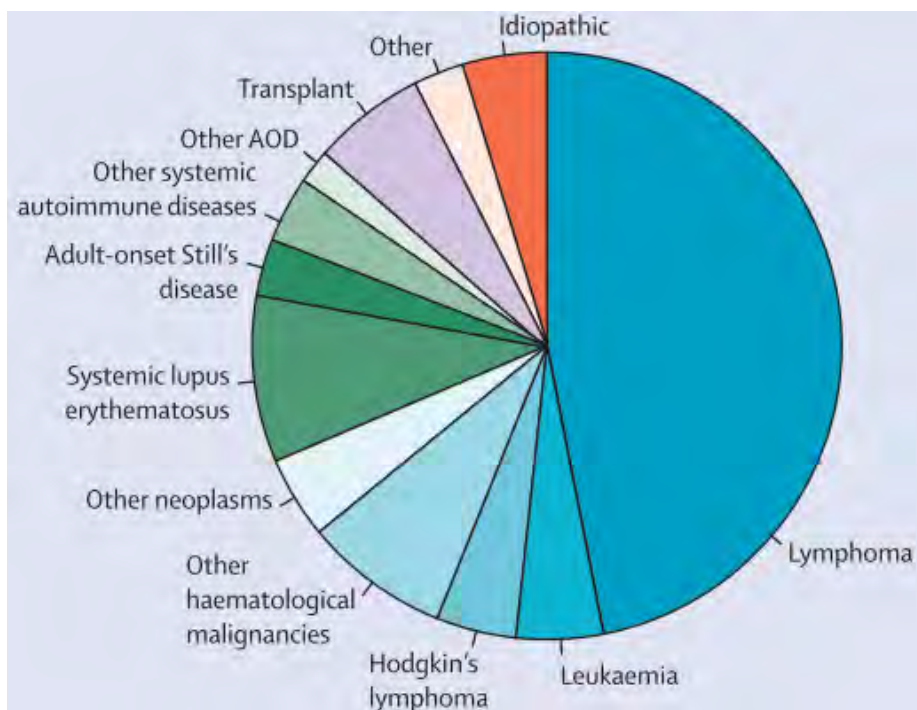


Figure 7. Facteurs prédisposants du SALH [3]

Par ailleurs, le virus SARS-Cov2 peut être associé à une réponse inflammatoire systémique dérégulée avec un état d'hyper-inflammation, qui peut entraîner ou aggraver un SDRA et une défaillance multiviscérale. Certains patients présentent un profil hyper-inflammatoire associé à une hyperferritinémie, une cytolysé hépatique ainsi que des troubles de la coagulation dans un contexte d'augmentation notable des cytokines IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF- α et *chemokine ligand 2* (CCL-2) [43][44]. Des niveaux plus élevés d'IL-6 semblent corrélés à la sévérité de la pathologie [45].

1.1.6. Traitement du SALH primaire

La prise en charge du SALH primaire est basée sur le protocole HLH-94 révisé en 2004 [46][47]. Il reste actuellement le traitement de référence des formes primaires et pédiatriques et repose sur la combinaison d'une corticothérapie à forte dose (type dexaméthasone afin de diffuser à travers la barrière hémato-méningée), d'étoposide, de ciclosporine ainsi que d'injections intrathécales de méthotrexate en cas d'atteinte neurologique [48].

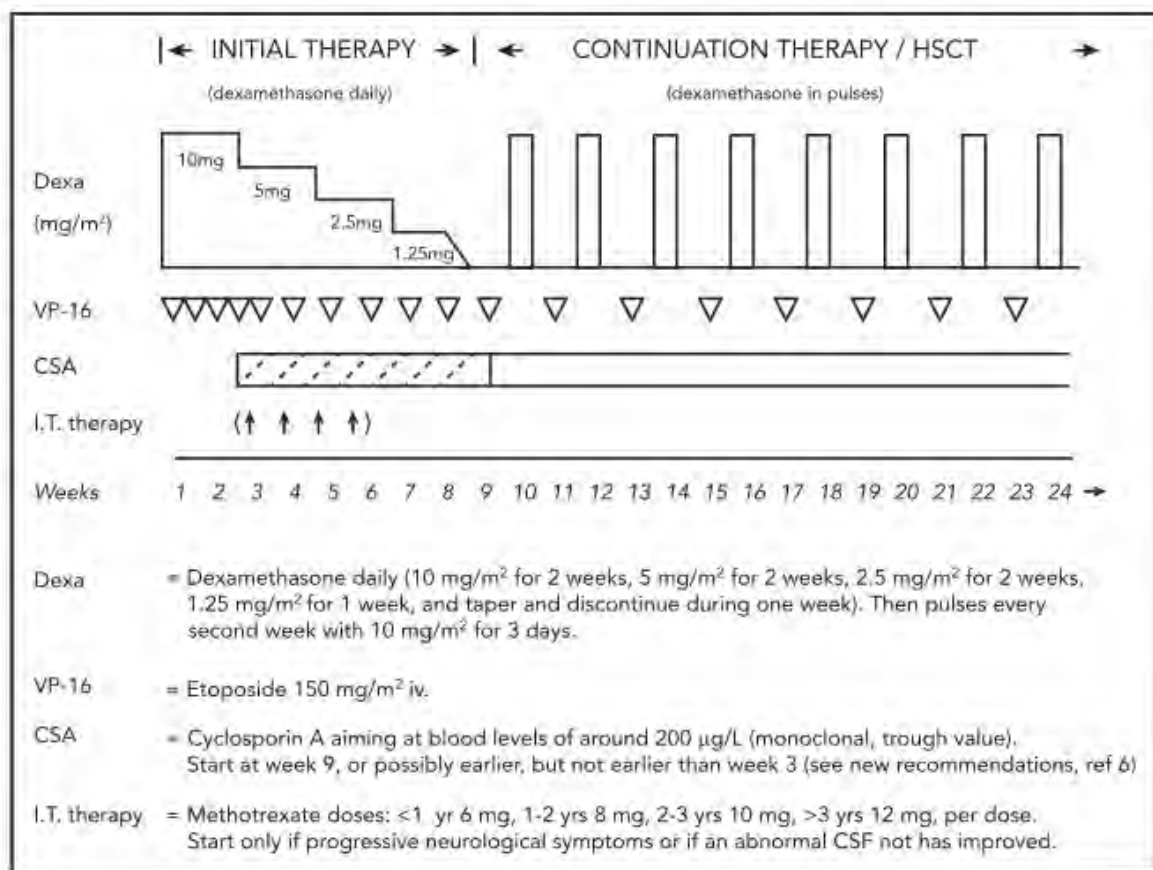


Figure 8. Protocole HLH-94 révisé en 2004 [46][47]

Bien qu'une adaptation soit proposée chez l'adulte, par réduction de la fréquence et de la dose d'étoposide, ce protocole ne doit pas être utilisé en première ligne dans le SALH de l'adulte. En effet, le protocole HLH-94 doit être réservé aux suspicions de SALH primaire de révélation tardive, rare chez l'adulte [18].

Récemment, une étude sur l'emapalumab (un anticorps anti-IFN- γ) offre des résultats très intéressants dans le cas des SALH primaires réfractaires ou incapables de recevoir le traitement conventionnel [49].

1.1.7. Traitement du SALH secondaire

Du fait de l'hétérogénéité des SALH secondaires, il ne peut pas être proposé de traitement unique systématique [50]. Le traitement doit être avant tout orienté vers la recherche et la prise en charge du *trigger* et/ou du facteur prédisposant retrouvé dans l'histoire de la maladie. Il s'en suit un traitement immunosuppresseur adapté à l'étiologie du SALH.

Le premier traitement classiquement réalisé est une corticothérapie à forte dose. La dexaméthasone à la posologie de 10mg/m²/j (répartie en 2 prises) pendant 3 à 5 jours est souvent utilisé par extension du protocole HLH-2004. Dans le SAM, il est également souvent utilisé un traitement par méthylprednisolone à la dose de 1g pendant 3 à 5 jours. Dans les formes de SALH secondaire à une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire, l'utilisation précoce d'une corticothérapie à forte dose peut être efficace en monothérapie, mais plus de la moitié des cas sont signalés comme résistants aux corticostéroïdes. Par ailleurs, ce traitement est souvent insuffisamment efficace dans le SALH de réanimation et doit amener très rapidement à la réalisation d'un traitement de second intention [51].

L'étoposide est proposé après la corticothérapie dans les SALH sévères avec défaillance d'organe. Cet inhibiteur de la topoisomérase 2 semble éliminer sélectivement les LT pathologiques activés dans le SALH [52]. Dans l'étude *d'Arca et al*, l'absence de traitement par étoposide était associée de manière indépendante à un pronostic plus défavorable [53]. Cependant, la population, incluse de manière rétrospective, était marquée par la surreprésentation des pathologies onco-hématologiques par rapport aux maladies systémiques auto-immunes ou auto-inflammatoires. Le *trigger* infectieux était également sous-représenté par rapport aux autres études épidémiologiques. Par ailleurs, ce traitement a particulièrement fait ses preuves dans le SALH secondaire à une infection virale par l'EBV [54]. Toutefois, l'étoposide reste un traitement de gestion difficile chez les patients de réanimation, notamment chez les malades immunodéprimés où la myélotoxicité induite empêche souvent son utilisation. De plus, chez certains patients, d'autres traitements cytotoxiques doivent être utilisés pour traiter la cause du SALH, comme par exemple l'utilisation du cyclophosphamide dans le LED. Cet effet indésirable majeur de l'étoposide participe à la morbi-mortalité du SALH [55][56].

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV), à dose immunomodulatrice (2 g/kg sur 3 jours), peuvent être utilisées dans le SALH secondaire avec *trigger* infectieux, si celui-ci y est sensible uniquement (infections à parvovirus B19 notamment) [57][58].

Les premières données sur l'utilisation du ruxolitinib (un inhibiteur des Janus Kinases (JAK)1 et JAK2) dans l'HLH secondaire sont encourageantes [59]. Ce traitement bloque la signalisation en aval du récepteur à l'interféron, dont on a cité plus haut le rôle clé dans la physiopathologie du SALH.

Dans certaines pathologies, des traitements spécifiques ont démontré leurs intérêts :

- Dans les SALH secondaires à une pathologie néoplasique avant traitement, l'étoposide est assez largement utilisé en première ligne. Lorsque le SALH survient pendant le traitement par chimiothérapie, l'étoposide n'est pas ou peu utilisé, la priorité restant de rechercher et de traiter les infections de l'immunodéprimé [40];
- Dans la maladie de Still de l'adulte et dans l'AJI de l'enfant, il convient d'envisager après la corticothérapie directement un traitement par anticorps anti-IL-1 ou anti-IL-6 [60][61];
- Dans le LED, des doses élevées de stéroïdes comme traitement de première intention, ont induit une rémission chez 37/57 patients (65%) alors que les régimes à base d'étoposide et de cyclophosphamide ont eu la meilleure efficacité en seconde intention [42] ;

Par ailleurs, certaines formes particulières de SALH secondaires, comme le syndrome de relargage cytokinique sont traités efficacement par tocilizumab (un anticorps anti-IL-6R). Ce syndrome complique fréquemment le traitement par *CAR-T cells* (cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) dans lequel le tocilizumab est utilisé à la dose de 8 mg/kg en 2 ou 3 injections et permet une résolution rapide du syndrome de libération cytokinique de grade 3 ou 4. En effet, chez 14 patients en état de choc dont 13 traités par tocilizumab, les auteurs ne déclarent aucun décès alors que la mortalité est de 18 à 50 % habituellement dans cette population [62]. Il en est de même dans le syndrome de relargage cytokinique secondaire au traitement par blinatumomab (un anticorps bispécifique anti-CD3 et CD19 utilisé dans la leucémie aigüe lymphoïde). Dans ce cas, l'adjonction de tocilizumab à la dose de 8 mg/kg transforme favorablement le pronostic du patient [63].

Un algorithme de prise en charge du SALH de l'adulte, publié par *La Rosée et al* est proposé en annexe 5 [50]

1.1.8. Pronostic du SALH

Le pronostic du SALH est sombre et tient à la sévérité des défaillances d'organes induites par le SALH ainsi qu'au pronostic propre de la pathologie à l'origine du SALH. Dans une étude rétrospective

réalisée sur 56 malades, les facteurs de risque de mortalité dans le SALH en réanimation étaient la thrombopénie et la présence d'un choc à la phase initiale de la prise en charge. Au contraire, certaines étiologies comme la maladie de Castelman ou le lymphome B semblaient être des facteurs protecteurs [13]. Une autre étude rétrospective portant sur 162 malades atteints de SALH secondaire retrouvait que la thrombopénie, l'âge avancé, le diagnostic étiologique de lymphome et l'absence de traitement par étoposide étaient des facteurs de mauvais pronostic [53].

Par ailleurs, l'hypercytokinémie est corrélée à un pronostic moins bon et est considérée, par certains auteurs, comme le principal facteur pronostique de la maladie et donc de morbi-mortalité [64]. Cette hypothèse laisse présager l'utilité des biothérapies adaptées à chaque patient et à chaque profil cytokinique dans le SALH.

1.2. **Tocilizumab**

1.2.1. Généralités sur le tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé, d'isotype IgG1 kappa, dirigé contre le récepteur de l'IL-6 [65]. Son indication est validée dans le traitement de la PR, de l'AJI et de la maladie de Castelman [66][67]. Plus récemment, il a démontré son efficacité dans le traitement d'induction de l'artérite gigantocellulaire et de l'artérite de Takayasu [68]. Plusieurs études suggèrent également l'utilité d'un blocage de l'IL-6R dans de nombreuses maladies chroniques auto-immunes ou inflammatoires comme la sclérodermie systémique, le LED, la polychondrite atrophique ou encore les myosites auto-immunes [69][70][71][72][73].

Les effets indésirables les plus communs sont l'augmentation du risque infectieux, une augmentation mineure du risque de perforation intestinale, ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques. Certains auteurs ont rapporté, dans plusieurs *cases reports*, la survenue d'une HLH secondaire à la perfusion de tocilizumab dans l'AJI [74]. Toutefois, une étude prospective sur 27 malades traités par tocilizumab au long cours dans le cadre de différentes pathologies, dédouane la présence d'un risque accru de SALH [75]. Bien au contraire, dans l'AJI, une étude japonaise suggère que l'apparition du SALH secondaire chez les patients traités par tocilizumab au long cours est plus rare qu'avec un autre traitement (3,6% contre 6,8 % à 13%) [76].

En phase aiguë, le tocilizumab est utilisé couramment avec des résultats spectaculaires dans le syndrome de relargage cytokinique de grade 3 ou 4 secondaire au traitement par *CAR-T cells* [62]. De par le rôle central de l'IL-6 dans certaines pathologies inflammatoires avec orage cytokinique telles que l'HLH ou le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) infectieux ou non-infectieux, le tocilizumab est considéré comme un candidat potentiellement intéressant [65].

1.2.2. Généralités sur l'IL-6

L'IL-6 est une cytokine à action pléiotropique, participant à la défense de l'hôte contre un stress infectieux ou un dommage tissulaire de nature non infectieuse. En effet, il s'agit d'un des principaux médiateurs de la réponse inflammatoire systémique à la phase aigüe [65]. Elle est produite principalement via l'activation des *toll-like receptors* (TLR) et l'activation monocytaire et macrophagique. Elle peut également être sécrétée par les lymphocytes, fibroblastes ainsi qu'un certain nombre de cellules tumorales.

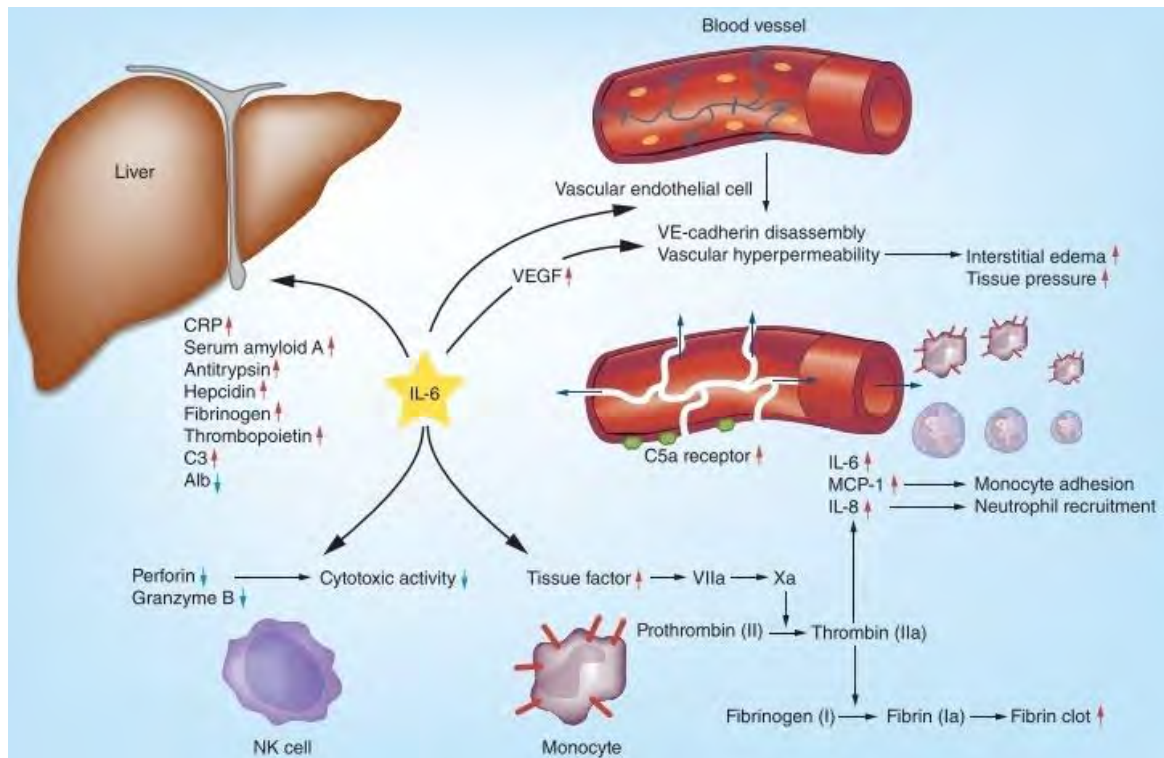


Figure 9. Rôle de l'IL-6 [65]

L'IL-6 peut agir localement ou être acheminée par la circulation sanguine vers ses organes cibles, où elle exercera son action via son récepteur. Une fois fixée sur son récepteur transmembranaire, elle active les voies de signalisation STAT3 et MAPK via la voie des JAK/STAT. Il existe également une forme soluble du récepteur à l'IL-6.

L'IL-6 participe notamment à :

- L'hyperperméabilité capillaire par augmentation du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) ;
- L'activation de la cascade de coagulation via l'induction du facteur tissulaire à la surface cellulaire des monocytes ;
- L'augmentation de production de protéines pro-inflammatoires au niveau hépatique : protéine C réactive (CRP), sérum amyloïde A, antitrypsine, hepcidine, fibrinogène, thrombopoïétine ;
- L'activation du complément par la production de C3 et l'activation du récepteur C5aR ;

- La baisse de l'activité cytotoxique des NK aboutissant, dans le cadre du SALH, à un auto-entretien du phénomène pathologique ;
- La modification de la sensibilité des TLR, aboutissant également à un auto-entretien de la réponse inflammatoire systémique [29].

Ainsi, ces effets jouent un rôle pathologique dans l'hypoxie tissulaire, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), la dysfonction myocardique et endothéliale ainsi que la dysfonction multiviscérale, qui sont les caractéristiques principales du SIRS infectieux ou non-infectieux, du syndrome de relargage cytokinique et enfin du SALH.

1.3. **Tocilizumab dans le SALH**

1.3.1. Rationnel physiopathologique

Un excès d'IL-6 dans l'HLH est responsable d'une réponse inflammatoire systémique inadaptée pouvant aboutir à une hypoxie tissulaire, une CIVD, une endothéliopathie voire à une défaillance multiviscérale.

Dans le SALH, cette cytokine semble avoir spécifiquement une implication dans le maintien du mécanisme physiopathologique. En effet, *in vitro* chez la souris atteinte d'AJI, une diminution de la cytotoxicité des cellules NK est observée lors de l'administration de forte quantité d'IL-6 par la réduction de l'expression de la perforine et de la granzyme B. Chez l'homme, *in vitro*, l'ajout de tocilizumab provoque une augmentation de la cytotoxicité des cellules NK ainsi qu'une augmentation de l'expression de granzyme B et de perforine. Lors des rémissions cliniques d'AJI, une quantité moindre d'IL-6 est constatée ainsi qu'une augmentation de la cytotoxicité via une expression accrue de granzyme B et de perforine. Cette étude supporte le fait que l'augmentation de l'IL-6 dans le SALH participe directement à la diminution de la cytotoxicité, elle-même responsable d'une auto-amplification du phénomène d'HLH [28]. Dans une autre étude réalisée *in vivo* et *in vitro* chez la souris, les auteurs ont démontré que l'exposition prolongée à l'IL-6 amplifiait la réponse inflammatoire via une susceptibilité accrue des TLR, pouvant également participer à l'auto-entretien physiopathologique [29].

Au total, l'intérêt d'un blocage de l'IL-6 semble double par :

- La diminution de l'orage cytokinique par inhibition de la réponse inflammatoire systémique en phase précoce ;
- La restauration de la fonction de cytotoxicité cellulaire par augmentation de l'expression de granzyme B et de perforine.

Toutefois, le traitement par anti-IL6R n'a pour principal objectif que le contrôle de l'état hyper-inflammatoire, qui est l'apanage des SALH secondaire de l'adulte. Il ne doit pas être envisagé sans un traitement de la cause du SALH.

1.3.2. Études cliniques sur l'utilisation du tocilizumab dans le SALH

De par son intérêt physiopathologique, le blocage d'IL-6 a été utilisé comme traitement efficace du SALH secondaire dans plusieurs étiologies. L'ensemble des données de la littérature est basé sur des études descriptives portant sur peu de patients (*case reports*).

Concernant la maladie de Still de l'adulte, plusieurs équipes ont utilisé le tocilizumab avec succès à la dose de 8 mg/kg une fois en 1^{ère} ligne thérapeutique du SALH secondaire [77][78][79][80][81]. Les patients ne présentaient pas de défaillances d'organes, et étaient traités efficacement par tocilizumab avec amélioration clinico-biologique rapide des paramètres de l'HLH. Par la suite, dans la majorité des cas, des perfusions répétées de tocilizumab ont été effectuées, dans le cadre du traitement du rhumatisme inflammatoire chronique. Une étude rapporte un cas de SAM secondaire à une maladie de Still de l'adulte avec défaillance multiviscérale (ventilation assistée contrôlée, épuration extra-rénale et choc cardiogénique) traité efficacement par tocilizumab après échec d'un traitement par anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) [82]. Le blocage de l'IL-6R reste, selon ces auteurs, la thérapeutique la plus utilisée dans ce cadre étiologique précis [81].

Dans l'AJI, le tocilizumab n'a pas été testé en phase aigüe. Une étude compare l'incidence de la survenue d'un tableau de SAM ainsi que les différences cliniques et biologiques entre les patients traités au long cours par tocilizumab et les patients ne recevant pas cette thérapeutique. L'étude conclut sur une incidence plus faible de SAM chez les patients traités par tocilizumab au long cours (3,6% contre 6,8 % à 13% en temps normal) [76]. Par ailleurs, les SALH n'ont pas les mêmes caractéristiques clinico-biologiques avec un diagnostic plus difficile sous tocilizumab. Les symptômes sont, en effet, plus souvent masqués par le blocage de l'IL-6R. La CRP est également, dans ce cadre-là, un mauvais marqueur de SAM, l'augmentation de ce marqueur étant inhibée en présence d'un blocage de l'IL-6R [83].

Dans le lupus érythémateux disséminé, le traitement par tocilizumab à la dose de 8 mg/kg hebdomadaire a été essayé avec succès pour un tableau de SALH secondaire sévère avec myopéricardite et glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) puis défaillance multi-viscérale. Le traitement a été utilisé après échec d'une corticothérapie à forte dose associé à un traitement par tacrolimus et étanercept [84].

L'allo-immunisation retardée post-transfusionnelle du patient drépanocytaire peut se manifester rarement par la présence d'un tableau d'orage cytokinique avec SALH sans apparition de nouvel auto-anticorps érythrocytaire. Une réduction du marquage CD47 est retrouvée à la surface érythrocytaire qui est responsable d'une induction macrophagique et d'une excrétion de cytokines [85]. L'utilisation de tocilizumab à 8 mg/kg/j pendant 4 jours dans un *case report*, après dosage de l'IL-6 revenant très élevé, a permis l'obtention d'une amélioration rapide des paramètres biologiques de l'HLH. Le traitement standard de l'allo-immunisation par rituximab ou éculizumab n'a pas été réalisé dans ce cas du fait de l'absence de nouvel auto-anticorps.

Par ailleurs, dans le syndrome de relargage cytokinique secondaire au traitement par *CAR-T cells* ou par anticorps bispécifiques de type blinatumomab, le tocilizumab est utilisé couramment à la dose de 8 mg/kg, en plusieurs injections si nécessaire, avec une efficacité importante.

Enfin, dans la maladie à SARS-Cov2, plusieurs équipes ont utilisé le tocilizumab initialement dans les formes sévères avec syndrome de relargage cytokinique et défaillance multiviscérale avec des résultats intéressants [86]. Après la publication des résultats de l'étude de *Salama et al* dans le *New England Journal of Medicine* puis plus récemment des résultats l'étude *RECOVERY*, ce traitement pourrait être proposé dans la maladie à SARS-Cov2 chez des patients hypoxémique associé à un syndrome inflammatoire biologique [45][86].

1.4. Objectif de l'étude

Le but de l'étude est d'évaluer l'efficacité clinique et biologique du tocilizumab à la dose unique de 8 mg/kg, en intra-veineux, après corticothérapie, dans les formes de SALH secondaire de l'adulte avec nécessité d'hospitalisation en réanimation.

Cibler la principale cytokine responsable à la fois du tableau clinique et de la pérennisation de la physiopathologie par inhibition de la cytotoxicité des LTc paraît être une alternative de choix. De plus, en dehors des cas d'HLH primaire ou d'HLH secondaire à une pathologie néoplasique, dans lesquels le traitement par étoposide semble être le plus approprié en première ligne, aucune donnée suffisante n'est disponible pour proposer un immunosuppresseur à titre systématique. L'étoposide reste un traitement compliqué à gérer pour les patients de réanimation d'autant plus chez les patients immunodéprimés chez lesquels la myélotoxicité freine souvent son utilisation. Par conséquent, le tocilizumab paraît être une alternative sérieuse à l'étoposide en première ligne après corticothérapie, chez certains patients immunodéprimés et/ou porteurs de maladies auto-immunes.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle, au sein de l'unité de réanimation du service de Néphrologie et Transplantation d'Organe (Hôpital Rangueil) et de l'unité de Réanimation Polyvalente (Hôpital Purpan) du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse entre juin 2013 et janvier 2021.

2.1. *Critères d'inclusion et définition*

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients âgés de 18 ans et plus, hospitalisés en réanimation et traités par tocilizumab, à la dose unique de 8 mg/kg en une injection par voie intraveineuse, dans le cadre d'un SALH secondaire de l'adulte résistant à un premier traitement par corticothérapie à forte dose.

L'HLH était défini par la présence d'un *HScore* supérieur à 169 correspondant à une sensibilité diagnostique de 93% [20]. Le score diagnostique HLH de 2004 était également rapporté.

2.2. *Recueil des données*

Les données recueillies le jour du traitement par tocilizumab ainsi que trois jours avant le traitement ont été :

- Étiologies du SALH (*trigger* et/ou maladie sous-jacente) ;
- Présence d'une immunodépression préexistante ainsi que l'utilisation d'immunosuppresseurs au long cours ;
- Traitements utilisés avant l'injection de tocilizumab dans le cadre du traitement de l'HLH avec leur nature (corticothérapie, étoposide, IgIV, cyclophosphamide, autres...), leur posologie et enfin leur durée ;
- Paramètres cliniques et biologiques diagnostiques constitutifs du *HScore* ainsi que le calcul de celui-ci :
 - Fièvre supérieure à 38,5°C ;
 - Splénomégalie ;
 - Hépatomégalie ;
 - Dosage de la protéine C réactive (CRP), hémoglobine, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, monocytes, ferritine, triglycéride, TGO, TGP et bilirubine ;
 - Présence d'une hémophagocytose au myélogramme.
- Paramètres de défaillance d'organe : nécessité d'une ventilation mécanique, d'un support vasopresseur en noradrénaline, d'une épuration extra-rénale, lactatémie, dosage du taux de prothrombine (TP) et du facteur V (FV) avec constitution du score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) ;

- Critères diagnostiques HLH révisés de 2004. L'étude de la fonction des cellules NK n'a pas été effectuée, il en est de même pour le diagnostic moléculaire. Le CD25 soluble (chaîne alpha du récepteur pour l'IL-2) n'a été dosé que chez le premier patient ;
- Analyse des sous-populations lymphocytaires avant et après traitement (chez 3 patients) ;
- Dosage de l'IL-6 (chez 2 patients).

Dans le suivi, les différents paramètres cliniques et biologiques ont été recueillis de façon quotidienne jusqu'à 14 jours après l'injection de tocilizumab puis 1 fois par semaine et cela jusqu'à 8 semaines :

- Température > 38°C ;
- Nécessité d'une ventilation mécanique, d'un support en noradrénaline (avec la dose maximale sur 24h rapporté en µg/kg/min) et/ou d'une épuration extra-rénale ;
- Dosage de l'hémoglobine, des plaquettes, des leucocytes, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes, de la ferritine, du triglycéride, du fibrinogène, des enzymes hépatiques, des lactates ainsi que du dosage du TP et du FV.

Par ailleurs, ont également été rapporté dans le suivi :

- La réalisation d'un myélogramme de contrôle avec la date et le résultat de ce dernier ;
- La durée du séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, la durée du support en amines ainsi que la durée d'épuration extra-rénale ;
- La date d'arrêt de la corticothérapie après injection de tocilizumab ;
- La nécessité d'un recours à une autre thérapeutique pour échec, la nature de ce nouveau traitement et la date par rapport à l'injection de tocilizumab ;
- Le décès survenu en réanimation et sa cause.

Les données ont été saisies sur un fichier Excel de façon anonyme. Les paramètres quantitatifs sont exprimés en nombre et pourcentage. Les médianes sont données avec les valeurs extrêmes ou avec les quartiles 1 et 3 (IQR : écart interquartile). Les analyses statistiques descriptives ont été effectuées avec le logiciel *IBM SPSS Statistics 20*.

RÉSULTATS

3.1. Description de la population

3.1.1. Historique médical des patients inclus

Entre juin 2013 et janvier 2021, 14 patients ont été traités par tocilizumab à la dose unique de 8 mg/kg dans le cadre d'un SALH secondaire de l'adulte. L'âge médian était de 55 ans [extrêmes 23-70] et les patients étaient des hommes dans 64% des cas.

Ils présentaient dans la majorité des cas un terrain immunodéprimé avec la présence de pathologies pourvoyeuses de SALH (Figure 10).

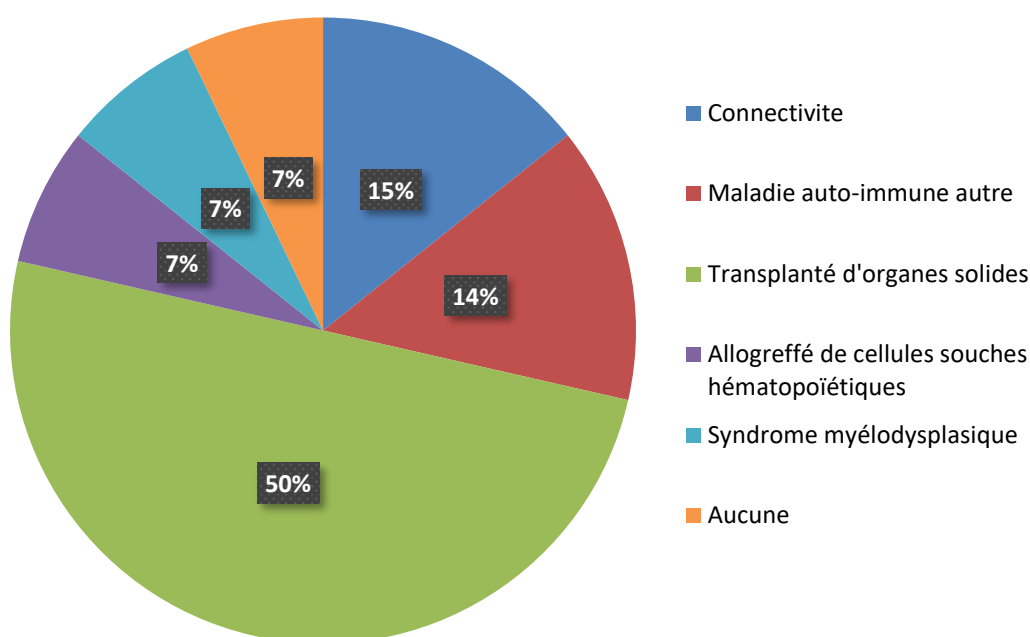


Figure 10. Pathologies prédisposantes

Les patients étaient dans 93% des cas traités par immunosuppresseurs au long cours dans le cadre d'un traitement antirejet, d'une pathologie auto-immune ou néoplasique. Deux patients recevaient une corticothérapie seulement depuis 1 mois avant l'entrée dans le service.

3.1.2. Traitements antérieurs à l'injection de tocilizumab

Dans le cadre de la prise en charge de l'HLH en soins critiques :

- Une corticothérapie a été prescrite dans tous les cas (50% de dexaméthasone à la dose de 10 ou 20 mg par jour, 28,5% de méthylprednisolone à la dose d'1 à 2 mg/kg/jour et enfin 21,5% de prednisolone à la dose d'1mg/kg/j chez un patient ou de 5mg pour les patients restants) ;

- Des IgIV à dose immunomodulatrice ont été prescrites dans 28% des cas dans le cadre d'infections virales sous-jacentes ;
- De l'étoposide a été prescrit chez 1 patient avant tocilizumab (patient 12) ;
- Un traitement immunosuppresseur par rituximab ou cyclophosphamide a été réalisé après corticothérapie dans le cadre du traitement d'un syndrome de chevauchement ;
- Un traitement par éculizumab a été administré après corticothérapie dans le cadre d'une anémie hémolytique auto-immune (AHAI) réfractaire.

Le terrain ainsi que le traitement de l'HLH avant tocilizumab sont précisés dans le tableau 3.

Patient	Âge	Genre	Terrain	Immunosuppresseurs au long cours	Traitement du SALH avant tocilizumab
1	59	M	Syndrome de chevauchement complexe (a)	CT depuis 1 mois	méthylprednisolone et cyclophosphamide
2	43	M	Allogreffe de CSH sur LAL compliquée de GVH	CT au long cours	Dex
3	23	F	Transplantation cardiaque	tacrolimus, MMF, CT	méthylprednisolone et IgIV
4	60	M	Transplantation cardiaque	tacrolimus, MMF, CT	Dex
5	52	M	SAPL triple positif	Aucun	méthylprednisolone et IgIV
6	53	M	Transplantation hépatique	tacrolimus, MMF, CT	prednisone
7	66	F	Syndrome de chevauchement complexe(b)	CT	Dex et rituximab
8	57	F	AHAI réfractaire dans un contexte de clone T-LGL 2 nd aire à un LBDGC	CT, ciclosporine	Dex, cyclophosphamide et éculizumab
9	25	F	Transplantation rénale et hépatique	tacrolimus, MMF, CT	prednisone et IgIV
10	70	M	SMD avec dermatose neutrophilique	azacitidine	Dex
11	51	M	Transplantation rénale	tacrolimus, MMF, CT	Dex
12	68	M	Aucun	CT depuis 1 mois	Dex et étoposide
13	65	F	Transplantation hépatique	tacrolimus, MMF, CT	Méthylprednisolone
14	49	M	Transplantation cardiaque	ciclosporine, MMF, CT	prednisone et IgIV

CSH : cellules souches hématopoïétiques, LAL : leucémie aigüe lymphoblastique, GVH : réaction du greffon contre l'hôte, SAPL : syndrome des anti-phospholipides, AHAI : anémie hémolytique auto-immune, T-LGL : grand lymphocytes T granuleux, LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules, SMD : syndrome myélodysplasique, CT : corticothérapie, MMF : mycophénolate mofétil, Dex : dexaméthasone.

(a) Syndrome de chevauchement complexe associant scléromyosite, lupus érythémateux systémique, syndrome de Gougerot-Sjögren, polyarthrite rhumatoïde et microangiopathie thrombotique (anticorps anti SSB, DNA, PM-Scl, CCP et FR).

(b) Syndrome de chevauchement complexe associant scléromyosite, acrosyndrome, pneumopathie interstitielle diffuse et microangiopathie thrombotique (anticorps anti Sm et anti RNP).

Tableau 3. Terrain et traitement réalisé avant tocilizumab

3.1.3. Diagnostic du SALH

Le HScore médian était de 211 [IQR 189-218] correspondant à une probabilité diagnostique de 93,5% [20]. La réalisation d'un myélogramme a été effectuée chez la totalité des patients, avec cependant un résultat ininterprétable chez un patient du fait d'une hémodilution importante (patient 10). Le syndrome tumoral clinique était peu ou pas rapporté dans les dossiers cliniques. La ferritinémie était très élevée dans cette population avec 6 patients présentant des taux supérieurs à 10 000 ng/ml, et une médiane à 7 658 ng/ml [IQR 5116 - 30812]. Les paramètres constitutifs du HScore sont disponibles en annexe 3.

Patient	HScore (probabilité)	Critères diagnostiques HLH-2004	Ferritine (ng/ml)	Hémophagocytose	Cause du SALH
1	248 (99.3%)	4/6	5 816	Oui	Inaugural d'une connectivite mixte avec MAT
2	220 (96.3%)	4/6	8 749	Non	Septicémie à Staphylocoque
3	215 (95%)	4/6	6 566	Oui	Absence de cause identifiée
4	183 (72%)	3/6	> 100 000	Non	Virémie à VZV avec infection à parvovirus B19 et HSV-2
5	208 (92.5%)	4/6	5 003	Oui	Infection à parvovirus B19 et CAPS
6	189 (79%)	4/6	5 210	Oui	Absence de cause identifiée
7	186 (75.8%)	2/6	2 016	Oui	Syndrome de chevauchement avec MAT
8	189 (79%)	4/6	31 695	Non	AHAI réfractaire dans un contexte de clone T-LGL 2 nd aire à un LBDGC
9	208 (92.5%)	5/6	5 085	Oui	Bactériémie à <i>Staphylococcus Epidermidis</i> et infections à HSV-1
10	214 (94%)	2/6	11 111	N/A	Virémie à HSV et septicémie à BGN
11	239 (98.8%)	4/6	52 000	Oui	Infection à SARS-Cov2
12	251 (99%)	5/6	141 000	Oui	Virémie à VZV
13	178 (65.6%)	5/6	1 172	Oui	Virémie à CMV
14	215 (94,9%)	3/6	28 166	Oui	Primo-infection et virémie à VZV

Le % du HScore représente la probabilité d'être atteint du SALH selon l'étude de Fardet et al [20].

MAT : microangiopathie thrombotique ; CAPS : syndrome catastrophique des anti-phospholipides ; VZV : virus varicelle-zona ; CMV : cytomégalovirus ; HSV-1 et 2 : virus herpes simplex 1 et 2 ; BGN : bacilles à gram négatif ; N/A : non applicable

Tableau 4. Scores diagnostiques et triggers

Concernant les critères diagnostiques HLH révisés de 2004, la médiane était de 4. L'étude de la fonction des cellules NK n'a pas été effectuée, tout comme le diagnostic moléculaire des formes de SALH primitives à révélation tardive. Le taux de CD25 soluble (chaîne alpha du récepteur pour l'interleukine 2) n'a été dosé que chez le patient 1 où il était de 21 700 UI/ml (pour une valeur normale

inférieure à 2 400 UI/ml). Les différents paramètres diagnostiques de l'HLH sont rapportés dans le Tableau 4.

3.1.4. Facteurs déclenchants

Les causes peuvent être parfois multiples chez le même patient. Le facteur précipitant principal du SALH était d'origine infectieuse dans plus de la moitié des cas. L'infection virale représentait à elle seule près de 43% des causes de SALH. Dans cette cohorte, les facteurs déclenchants étaient auto-immuns dans près de 30% des cas, soit au début de la maladie, soit dans le cadre d'une poussée de cette dernière.

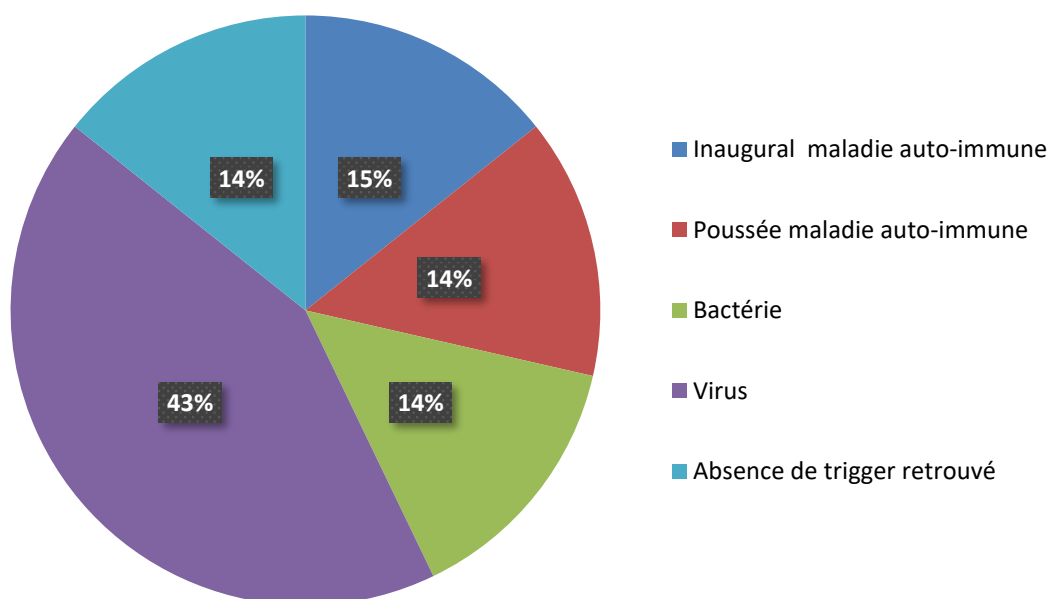


Figure 11. Triggers du SALH

3.1.5. Défaillance d'organes

Les différentes défaillances d'organes présentées par les patients lors du séjour en réanimation sont décrites dans le Tableau 5 :

- 13 patients sur 14 ont nécessité une ventilation mécanique ;
- 13 patients sur 14 ont nécessité une épuration extra-rénale continue ou discontinuée ;
- 71% des patients étaient sous noradrénaline le jour de l'injection du tocilizumab ;
- 64% des patients ont présenté une défaillance cardiaque durant le séjour allant de la myocardite aiguë avec élévation des enzymes cardiaques jusqu'au choc cardiogénique nécessitant la mise en place d'un traitement par dobutamine et/ou adrénaline ;
- 6 patients ont présenté une insuffisance hépato-cellulaire dont 2 ont été pris en charge par dialyse hépatique à l'albumine (système MARS) ;
- Aucun patient n'a reçu une prise en charge par oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) durant son séjour en réanimation.

Le score *SOFA* a été calculé pour chaque patient le jour de l'introduction du tocilizumab [87]. La médiane du score était élevée à 17 [IQR 13,5–18,7]. La mortalité prédite par ce score était très élevée (supérieure à 90%). Les différents composants du score sont disponibles en annexe 4.

Le jour de l'injection, le taux médian de lactate était de 2,6 mmol/l [IQR 1,9–2,8].

Patient	Ventilation mécanique	Critères de SDRA	Épuration extra-rénale	Noradrénaline	Défaillance cardiaque	Lactate (mmol/l)	TP (%)	Facteur V (%)
1	Oui	Non	Oui	Non	Oui	1,9	76	N/A
2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	1,7	85	N/A
3	Oui	Non	Oui	Non	Non	2,6	76	134
4	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	2,6	53	40
5	Oui	Non	Oui	Oui	Non	1,8	34	N/A
6	Oui	Non	Oui	Non	Non	1,9	70	98
7	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	2,8	66	105
8	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	2,5	53	77
9	Non	Non	Non	Non	Non	N/A	89	N/A
10	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	1,6	64	N/A
11	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	3,5	26	24
12	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	16,8	27	N/A
13	Oui	Non	Oui	Oui	Non	2,7	57	59
14	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	3,2	49	33

Tableau 5. Défaillance d'organes le jour de l'injection de tocilizumab

3.1.6. Paramètres immunologiques

Chez les patients 1 et 11, un typage lymphocytaire retrouve une lymphopénie globale avec une surreprésentation des lymphocytes T activés (CD3+ CD8+ Granzyme+) et des lymphocytes NK (CD3- CD16+ CD56+) par rapport aux autres cellules. Chez le patient 14, l'immunophénotypage retrouve une lymphopénie globale plus marquée au niveau des cellules NK. Les marqueurs d'activation (CD69, HLA-DR et ICAM-1) ne sont pas surexprimés chez ce malade.

Par ailleurs, chez 2 patients (11 et 12), l'IL-6 a été dosée à 199 pg/ml et 2029 pg/ml respectivement (valeur normale < 5 pg/mL).

3.2. Évolution des patients après traitement par tocilizumab

3.2.1. Généralités

L'évolution est marquée par une rémission rapide du SALH (disparition de la fièvre ainsi que du syndrome inflammatoire biologique, sevrage des supports d'organes, baisse rapide de la ferritinémie et de la triglycéridémie et amélioration du bilan hépatique) chez 12 des 14 patients soit dans plus de 85% des cas.

Par ailleurs, un myélogramme de contrôle après traitement a été réalisé chez 35 % des patients (5 patients sur 14), entre 7 et 20 jours après l'injection. L'hémophagocytose avait disparu complètement dans 60% des cas. Chez les patients restant (40%), on note une diminution des images d'activation macrophagique et de phagocytose.

Le patient 4 a évolué vers un SALH réfractaire en lien avec de multiples infections virales et bactériennes actives. Une injection d'étoposide a été réalisée un jour après l'injection de tocilizumab en sauvetage sans que cette thérapeutique ne s'avère efficace (décès à J6).

Chez le patient 13, l'efficacité du tocilizumab a été incomplète, avec une amélioration des paramètres hémodynamiques mais une stagnation de la ferritinémie puis finalement une détérioration générale secondaire à un choc septique sur péritonite bactérienne non contrôlée par l'antibiothérapie.

Les patients 7 et 11 ont présenté une rechute de SALH durant le séjour en réanimation. En effet, le premier patient a dû être traité efficacement par étoposide, 17 jours après le tocilizumab, mais l'évolution a été par la suite défavorable avec l'apparition d'une candidémie survenant dans un contexte d'aplasie médullaire et d'ischémie digestive. Le second patient a été traité par une deuxième injection de tocilizumab à 8 mg/kg dans un délai de 20 jours après la première dose. L'évolution a été défavorable sur le plan hématologique avec l'apparition d'une HLH réfractaire. Le patient est finalement décédé d'un choc septique dans un contexte de limitation de soins.

Aucun n'a développé de récurrence d'HLH pendant le séjour hospitalier qui a suivi l'hospitalisation en réanimation. On ne rapporte aucune hospitalisation pour nouvel épisode d'HLH chez l'ensemble des patients survivants avec un recul variable.

La mortalité globale est de 50%. Aucun patient n'est décédé à l'hôpital après son séjour en réanimation. Trois patients sont décédés précocement dans les 2 premières semaines de prise en charge.

La durée de séjour en réanimation est de 22 jour en médiane 22 [IQR : 14-37]. Seul le patient 9 n'a pas nécessité de séjour en réanimation (hospitalisation en soins continus de l'unité de transplantation d'organe du CHU de Toulouse).

Patient	Rémission du SALH	Rechute	Traitement de la rechute	Décès en réanimation	Durée de séjour en réanimation
1	Oui		Non	Non	63
2	Oui		Non	Oui (choc septique secondaire à une bactériémie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et à <i>Staphylococcus aureus</i>)	22
3	Oui		Non	Non	58
4	Non			Oui (choc septique, aspergillose, SALH réfractaire)	6
5	Oui		Non	Non	14
6	Oui		Non	Non	17
7	Oui	Oui	étoposide	Oui (candidémie et ischémie digestive)	37
8	Oui		Non	Oui (choc septique secondaire à une bactériémie à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et AHA1 réfractaire)	12
9	Oui		Non	Non	0
10	Oui		Non	Non	20
11	Oui	Oui	tocilizumab 8 mg/kg	Oui (choc septique, infection à <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , pancréatite sévère, SALH réfractaire)	54
12	Oui		Non	Oui (choc septique secondaire à une bactériémie à <i>Klebsiella pneumoniae</i> , infection à Mucormycose disséminée)	26
13	Oui mais incomplète		Non	Oui (choc septique secondaire à une bactériémie à KP BLSE)	22
14	Oui		Non	Non	9

KP : *Klebsiella pneumoniae* ; BLSE : bêta-lactamases à spectre élargi

Tableau 6. Suivi des patients

3.2.2. Évolution des paramètres de suppléance d'organe après tocilizumab

La dose de noradrénaline a pu être très rapidement diminuée dès les premiers jours après l'injection de tocilizumab : en moyenne, le vasopresseur était arrêté 5 jours après la perfusion. Les 3 patients ayant encore un vasopresseur à 5 jours de l'injection sont décédés rapidement dans les 15 premiers jours de la prise en charge (patients 4, 8 et 13). L'évolution de la posologie de noradrénaline en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ est représentée sur la figure 12. La dose de noradrénaline du patient 1 n'a pas pu être rapportée faute de données.

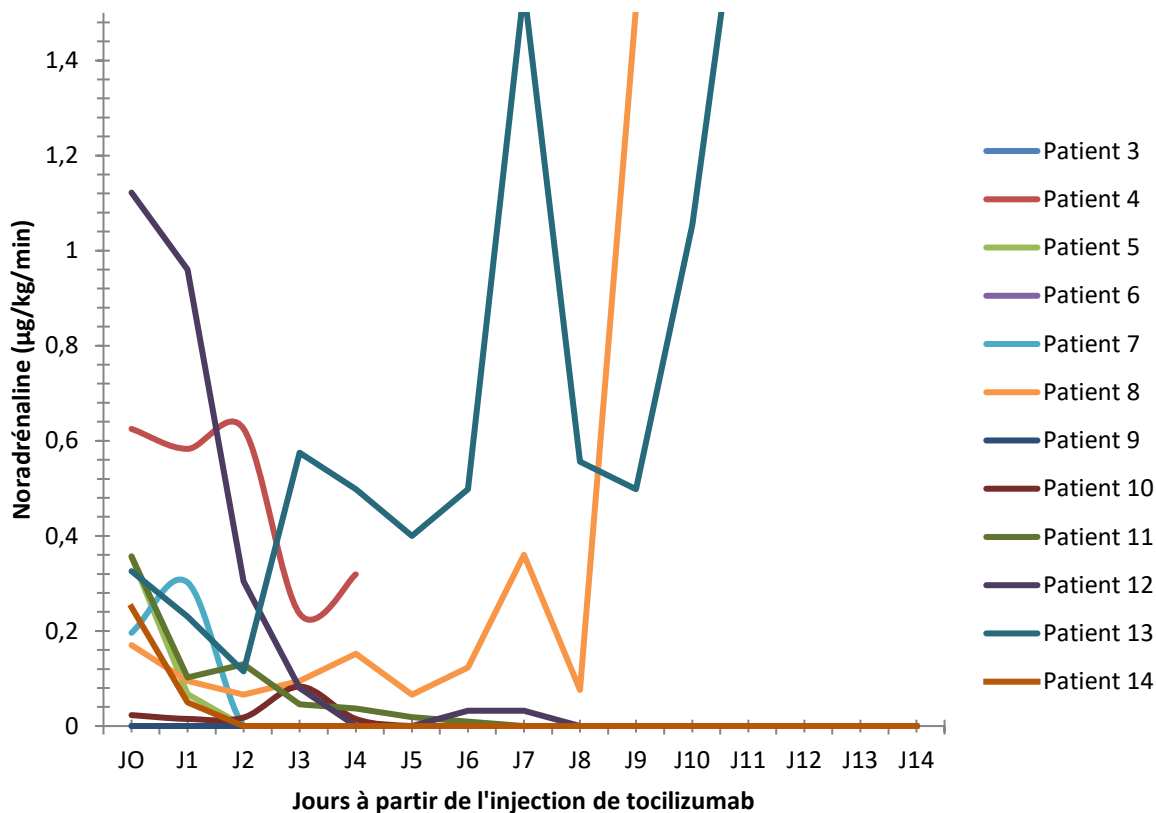


Figure 12. Évolution des doses de noradrénaline en fonction du temps

L'évolution de l'atteinte cardiaque a été systématiquement favorable. Aucun patient n'a gardé de séquelles de myocardite. Les patients traités par dobutamine ou adrénaline (14% des malades) dans le cadre d'un choc cardiogénique ont rapidement été sevrés après traitement par tocilizumab.

La durée de ventilation mécanique chez les patients sortant vivants de la réanimation est de 10 jours en médiane [IQR : 7-30]. Chez l'ensemble des patients elle est de 17 jours [IQR : 9,25-34,25].

Les patients qui ont nécessité une épuration extra-rénale ont tous récupéré une fonction rénale normale avant la sortie d'hospitalisation mis à part le patient 1 qui a évolué vers une insuffisance rénale chronique terminale dans le cadre d'une MAT.

3.2.3. Évolution des paramètres de SALH après tocilizumab

L'évolution est marquée par une rémission rapide du SALH dans plus de 85% des cas après tocilizumab. Sur le plan clinique, la température a été rapidement contrôlée dans l'intégralité des cas.

L'hyperferritinémie initiale a très rapidement été corrigée mis à part chez le patient 4, qui a évolué vers un tableau d'HLH réfractaire et chez le patient 13 où le dosage initial de la ferritinémie était peu élevé (1172 ng/ml). Par ailleurs, la ferritinémie a augmenté à J8 chez le patient 8 dans un

contexte de choc septique d'évolution fatale. La moyenne des dosages le jour de l'injection de tocilizumab est de 28 792 ng/ml contre 2 028 ng/ml 14 jours après le début du traitement. Les figures 13 et 14 ci-dessous représentent la variation de ferritinémie en fonction du temps pour chaque patient ainsi que la variation de la moyenne.

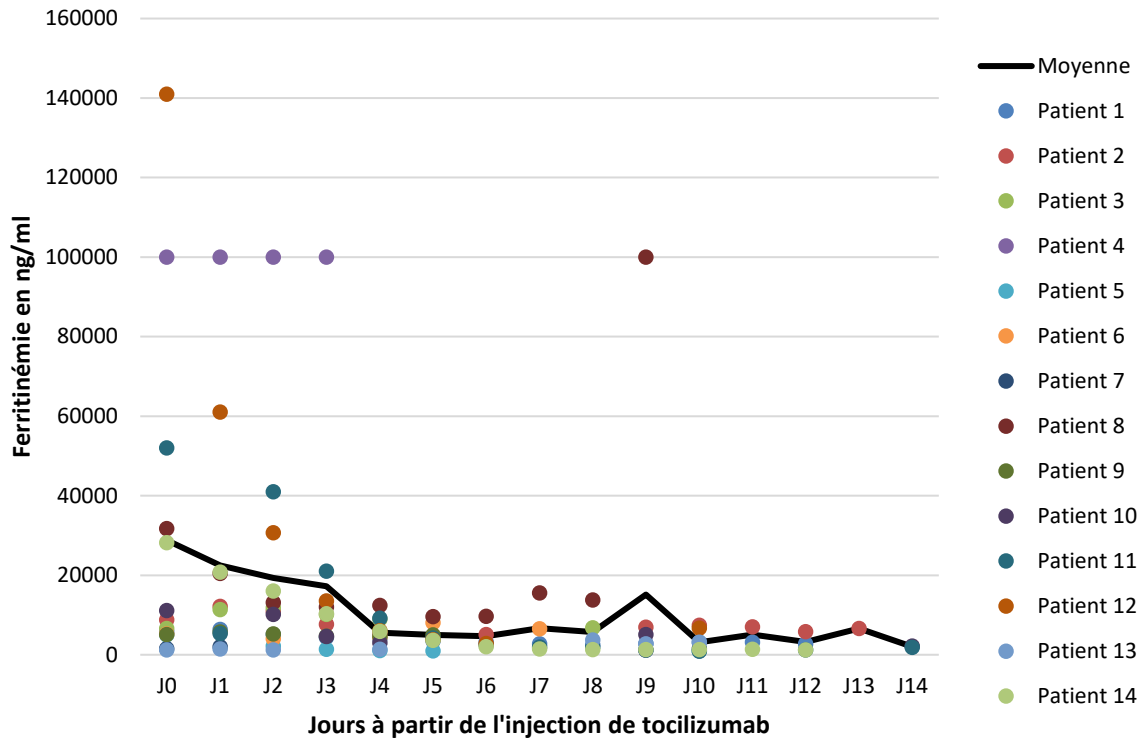


Figure 13. Évolution de la ferritinémie en fonction du temps

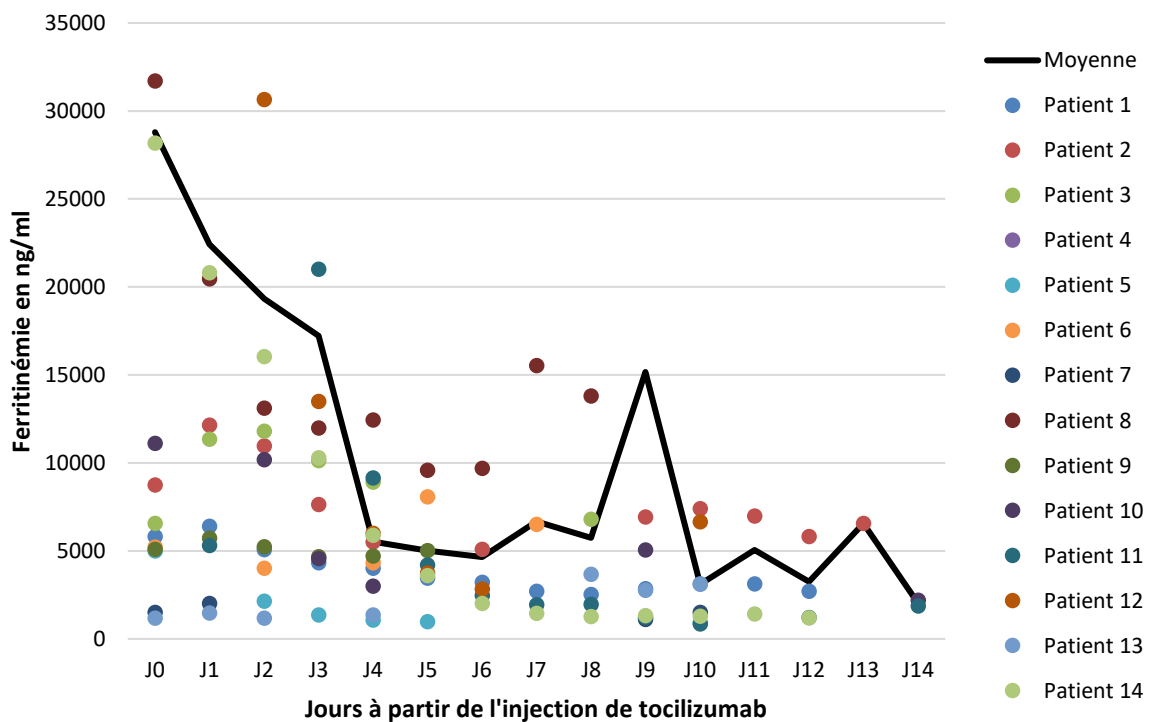


Figure 14. Évolution de la ferritinémie en fonction du temps (zoom)

La variation est similaire pour les triglycérides (3,21 g/l de moyenne à J0 contre 1,47 g/l à J14) bien que la diminution soit plus lente. Concernant les TGO, la diminution est comparable à celle de la ferritinémie (2 169 UI/L en moyenne à J0 contre 50 UI/L à J14). Il en est de même pour les TGP (1061 UI/L en moyenne contre 116 UI/L à J14). Les courbes ci-dessous représentent la variation des triglycérides et des TGO en fonction du temps pour chaque patient ainsi que leurs moyennes.

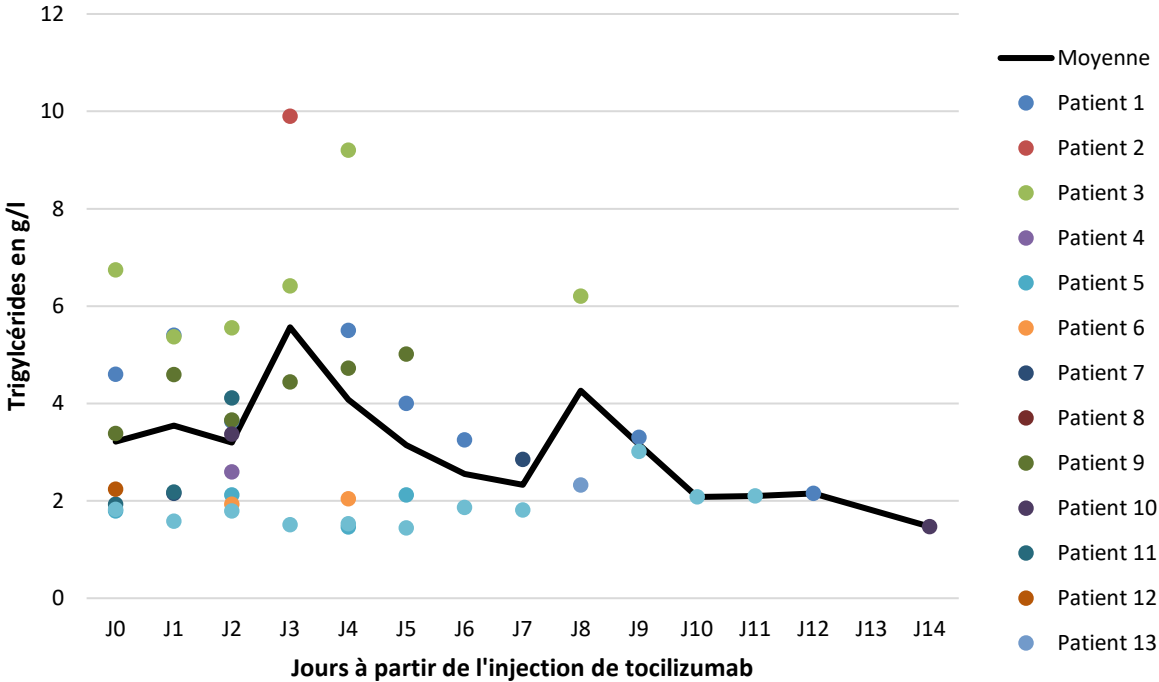


Figure 15. Évolution des triglycérides en fonction du temps

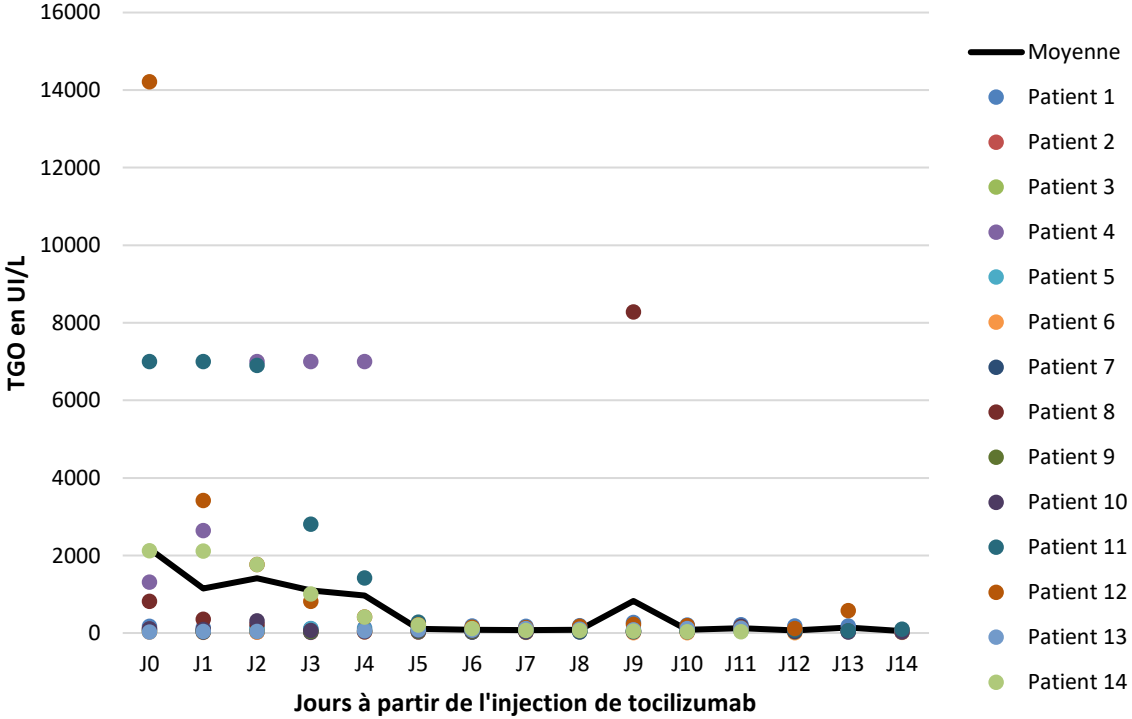


Figure 16. Évolution des TGO en fonction du temps

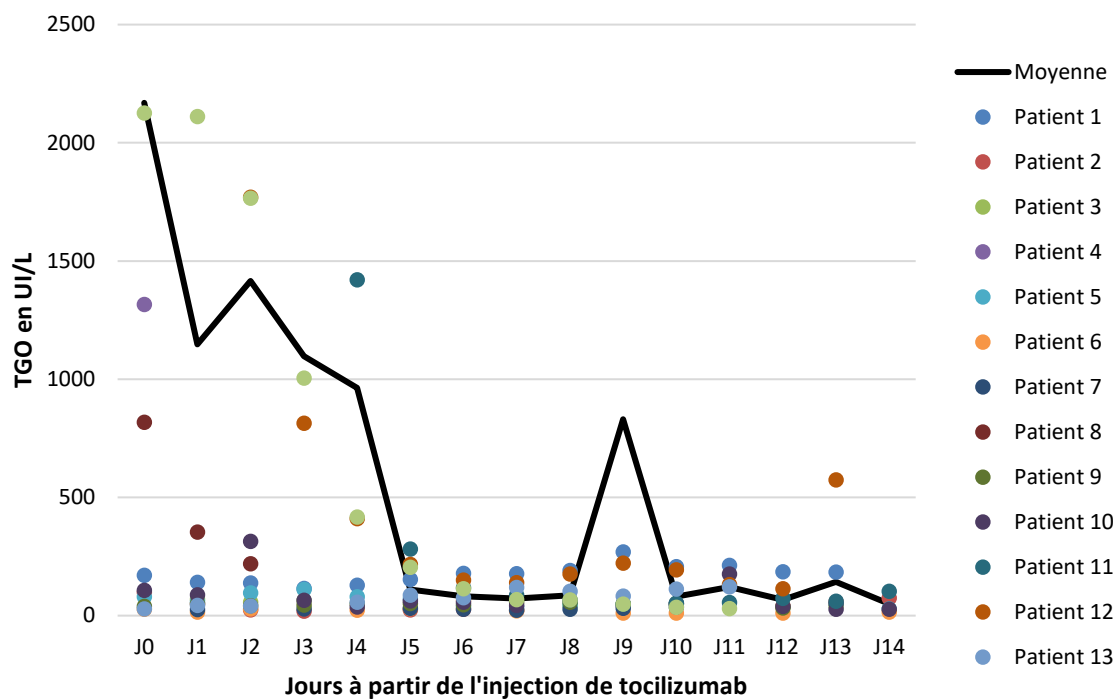


Figure 17. Évolution des TGO en fonction du temps (zoom)

Les cytopénies sont globalement stables avec une tendance à la diminution de l’hyperleucocytose initiale et une augmentation modeste de l’hémoglobine et des plaquettes. Les différentes transfusions ne sont pas rapportées dans cette étude, faute de données.

L’évolution des différents paramètres biologiques est précisée dans le Tableau 7.

Moyenne des paramètres	J0	J2	J4	J6	J8	J10	J12	J14
Hémoglobine (g/dl)	9,0	8,9	8,8	9,4	9,4	9,5	8,7	10,0
Plaquettes (G/L)	69	53	57	44	66	62	76	68
Leucocytes (G/L)	12,7	9,6	8,9	8	8,2	8	9,3	7,7
Ferritinémie (ng/ml)	28792	19337	5530	4659	5748	3108	3427	2028
Triglycérides (g/l)	3,21	3,19	4,07	2,55	4,26	2,08	2,15	1,47
Fibrinogène (g/l)	3,65	3,1	2,23	1,55	2,3	2,98	3,025	1,83
TGO (UI/L)	2169	1415	962	81	86	80	67	50
TGP (UI/L)	1061	995	635	228	195	140	134	116
Bilirubine (µmol/l)	94,1	97,4	90	99,2	130,6	93	85,7	116

Tableau 7. Moyennes des différents paramètres biologiques du SALH en fonction du temps

3.2.4.Évolution des paramètres immunologiques après tocilizumab

Chez 2 patients (1 et 11), un typage des sous-populations lymphocytaires permet de retrouver une surreprésentation des lymphocytes T (CD3+ CD8+ Granzyme+) et des lymphocytes NK (CD3- CD16+ CD56+) par rapport aux autres lymphocytes avant l'injection de tocilizumab. Après blocage de l'IL-6R, on note une correction complète de l'expansion lymphocytaire décrite. Chez le patient 14, on note une lymphopénie NK profonde sans présence de lymphocytes activés à l'immunophénotypage. Ce dernier n'a pas été reconstrôlé à distance du traitement par bloqueur de l'IL-6R.

L'IL-6 n'a pas été dosée dans le suivi des patients.

3.2.5.Toxicité hématologique et effets indésirables

Quatre patients ont développé une neutropénie profonde (inférieure à 500 cellules /mm³). Les deux premiers patients (2 et 10) étaient suivis en hématologie respectivement pour une allogreffe de CSH et un syndrome myélodysplasique. Les deux autres patients (7 et 12) avaient reçu un traitement par étoposide quelques jours avant l'apparition de l'aplasie. La durée de l'aplasie secondaire à l'administration du traitement était respectivement de 15 et 7 jours. Chez ces deux patients, la survenue d'une aplasie secondaire au traitement par étoposide a été fatale dans 100% des cas.

Aucun effet indésirable directement imputable au tocilizumab n'a été rapporté dans cette étude. Toutefois, la principale cause de décès étant le choc septique, il est difficile de conclure sur l'innocuité totale du blocage de l'IL-6R chez l'ensemble de nos patients.

3.2.6.Mortalité

La mortalité dans cette étude est de 50 % dont la première cause est le choc septique. La mortalité observée est en dessous de la mortalité prédite par le score SOFA qui est à plus de 90%. Sur le plan microbiologique, les germes responsables du choc septique sont le plus souvent des souches classiquement retrouvées en réanimation : 2 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Staphylococcus aureus*, 1 *Enterobacter complexe cloacae*, 1 *Stenotrophomonas maltophilia* et 1 *Klebsiella pneumoniae*.

Trois infections de l'immunodéprimé ont participé à la morbi-mortalité des patients :

- Une aspergillose pulmonaire invasive ;
- Une mucormycose disséminée ;
- Une candidémie.

Seul le patient 4 est décédé dans un contexte de SALH réfractaire. La cause du décès reste, cependant, probablement multifactorielle du fait de la survenue d'un choc septique sur bactériémie à

Enterobacter complexe cloacae, d'une aspergillose pulmonaire invasive, ainsi que d'une infection disséminée à VZV avec méningo-encéphalite précédant l'injection de tocilizumab.

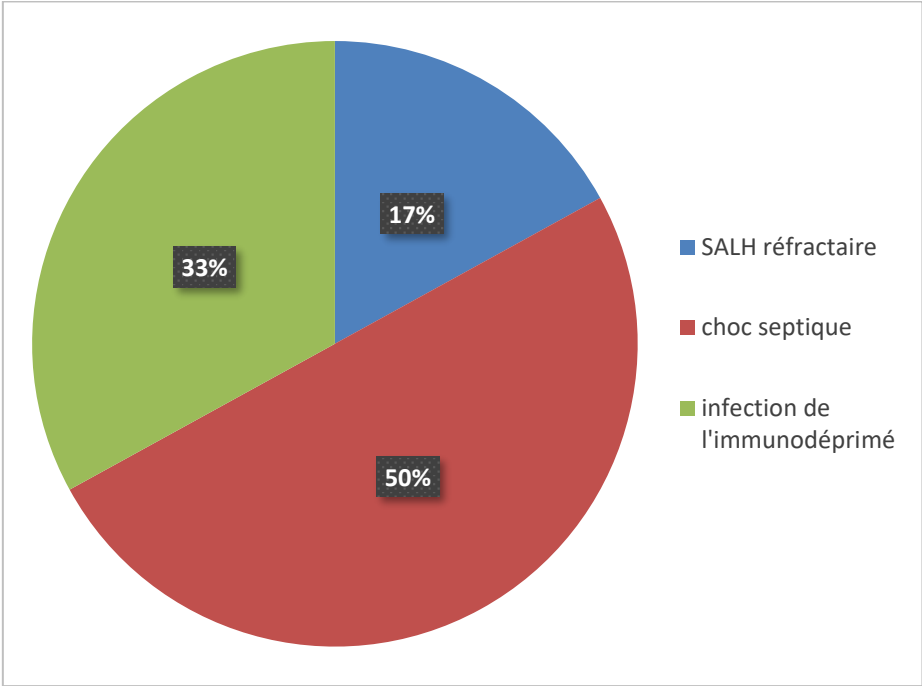


Figure 18. Causes de mortalité

DISCUSSION

Les scores diagnostiques ainsi que les algorithmes de traitement dans le SALH secondaire de l'adulte sont issus de la littérature pédiatrique. Transposer les préceptes pédiatriques concernant la pathogénèse, le diagnostic et le traitement de l'HLH aux patients adultes peut entraîner des risques, notamment par la toxicité des médicaments ciblant l'hyper-inflammation [50].

L'étoposide est le traitement le plus souvent utilisé directement après la corticothérapie, par extension des recommandations pédiatriques [46]. Des préoccupations concernant son efficacité limitée et sa toxicité dans divers contextes de SALH secondaires ont conduit à proposer des stratégies alternatives chez l'enfant et chez l'adulte.

À l'ère du développement des biothérapies, et suite à la meilleure compréhension de la physiopathologie du SALH, plusieurs auteurs ont étudié différents traitements agissant sur l'IL-1, l'IL-6, l'IFN- γ ou encore sur la voie JAK/STAT [88][59][49].

Fort des études publiées sur l'efficacité d'un blocage de l'IL-6R par tocilizumab dans le syndrome de relargage cytokinique secondaire aux *CAR-T cells* ou au traitement par blinatumomab, nous avons voulu évaluer l'efficacité du tocilizumab dans les SALH secondaires de réanimation, compte tenu des similitudes biocliniques entre les deux pathologies.

Les patients de l'étude présentaient différentes caractéristiques amenant à préférer l'utilisation d'un traitement spécifique plutôt que l'étoposide en première intention.

Dans un premier temps, ces patients sont plus à risque de développer des complications liées à la myélosuppression. En effet, ces patients de réanimation, sont dans la majorité des cas au minimum bi-défaillants (13 patients sur 14). Le score *SOFA* médian est de 17 [IQR 13,5–18,7], soit beaucoup plus élevé que celui des autres études utilisant l'étoposide en première intention en soins critiques. Ainsi, il était de 6.5 [extrêmes 4–8] dans la principale étude de *Buysse et al* dans laquelle la mortalité était de 51,8%. L'étoposide reste un traitement peu adapté aux patients de soins critiques [89], les facteurs exposant à un risque accru de toxicité tels que l'hypoalbuminémie, l'hyperbilirubinémie, l'insuffisance rénale ou hépatique ou la neutropénie étant omniprésents en réanimation. Dans l'étude de *Sparacino et al*, tous les patients ont présenté une neutropénie sévère ou un décès dans les 7 jours suivant la réalisation de la première dose d'étoposide [90]. Chez nos patients, l'aplasie médullaire secondaire à l'injection d'étoposide est systématiquement mortelle (deux cas).

Par ailleurs, chez les patients immunodéprimés, la toxicité médullaire de l'étoposide rend ce traitement peu ou pas utilisable, alors qu'il participe au traitement étiologique lorsque celle-ci est un lymphome B ou T. Dans notre étude, les patients immunodéprimés sont surreprésentés du fait de l'orientation du principal service recruteur. En effet, 50% des patients inclus sont des patients transplantés d'organes solides. Les autres patients sont traités au long cours pour des pathologies

systémiques auto-immunes ou hématologiques. L'intégralité des patients recevaient une immunosuppression au long cours hormis les patients 1 et 12 qui ont été mis sous corticothérapie seulement un mois avant l'hospitalisation en réanimation.

Dans un second temps, l'étiologie rattachée au déclenchement du SALH laisse présager de l'efficacité d'un blocage de la voie de l'IL-6R. Le terrain auto-immun est surreprésenté avec trois maladies auto-immunes systémiques, une maladie auto-immune spécifique d'organe, un terrain dysimmunitaire associé à un syndrome myélodysplasique et enfin une maladie du greffon contre l'hôte. En effet, c'est dans le SALH secondaire aux pathologies auto-immunes et auto-inflammatoires que les résultats décrits dans la littérature ont été les plus intéressants. La quasi-totalité des cas rapportant une efficacité du tocilizumab étaient atteints d'un lupus érythémateux disséminé, d'une maladie de Still de l'adulte ou d'une AJI. L'IL-6 semble directement impliqué dans la physiopathologie du LED, et en particulier, dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et des lymphocytes T en cellules T effectrices [91]. L'utilisation du tocilizumab dans le LED apporte des améliorations significatives dans les paramètres cliniques, en particulier ceux évaluant l'atteinte articulaire, et dans les paramètres biologiques comme le titre des anti-ADN [71].

De plus, on retrouve la présence quasi-systématique d'une cause microbiologique soulignant le continuum entre SIRS et SALH [92]. Dans ces tableaux cliniques où le SALH est secondaire au sepsis, l'IL-6 reste une cible de choix. En effet, de par son action pléiotropique, elle agit sur l'hypoxie tissulaire, mais aussi sur la CIVD et la dysfonction myocardique et endothéliale et par conséquent engendre une défaillance multiviscérale. Par ailleurs, dans ces tableaux de chevauchement sepsis-HLH, l'étoposide semble un traitement peu efficace voire dangereux [92]. Plusieurs biothérapies ont été testées dans la phase hyper-inflammatoire du sepsis. Ainsi, une analyse à postériori d'un grand essai contrôlé randomisé de phase III (*Opal et al* [93]) montre l'efficacité de l'anakinra par réduction importante de la mortalité chez les adultes atteints de choc septique et présentant des caractéristiques de l'HLH [94]. Dans cette étude, le tocilizumab n'a pas été testé.

Enfin, nous n'avons aucun patient dont la cause du SALH était une infection par le VIH ou l'EBV. En effet, dans ces 2 cas, le traitement par étoposide et rituximab semble être le *gold standard* de la prise en charge. Dans notre étude, il n'y a pas non plus de pathologie néoplasique, pour laquelle le traitement par étoposide est également bien validé.

Plusieurs autres traitements semblent intéressants, en remplacement de l'étoposide, dans le contexte de SALH de réanimation comme l'anakinra ou le ruxolitinib.

L'anakinra est proposé dans les SALH de type SAM, chez des patients médicaux, mais paraît moins adapté que le tocilizumab chez les patients de réanimation à cause de l'implication directe du complexe IL-6/récepteur soluble de l'IL-6 (sIL-6R) dans la physiopathologie de la défaillance d'organe. De plus, lors de l'orage cytokinique, les taux sériques d'IL-1 et de TNF- α , reviennent spontanément à des niveaux normaux dans les premières heures, expliquant probablement les échecs des essais cliniques sur l'inhibition du TNF- α et de l'IL-1 dans le sepsis [65]. Au contraire, les niveaux d'IL-6 circulantes persistent beaucoup plus longtemps chez les patients traités pour sepsis avec SALH, laissant entrevoir la place d'un traitement spécifique. Un blocage de l'IL-1R par anakinra, à la dose de 100-200 mg, 3 fois par jour, associé à un traitement par IgIV et corticoïdes, chez 8 patients adultes hospitalisés en secteur de réanimation pour SALH a montré une survie hospitalière de 50% dans une étude autrichienne [88]. Il est difficile de conclure quant à l'efficacité du blocage spécifique de l'IL-1R dans cette étude, compte tenu de l'administration concomitante des 3 traitements.

Concernant le ruxolitinib (inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant JAK), l'équipe d'*Ahmed et al* a confirmé ses avantages chez les patients avec SALH réactionnel dans une étude pilote portant sur 5 patients [59]. Dans cette étude, les patients recevaient un traitement par voie orale de 15 mg de ruxolitinib 2 fois par jour, en continu. La survie globale à 2 mois était de 100% avec une résolution des symptômes (partielle ou complète) et des anomalies biologiques associées à la maladie (correction des cytopénies). Plus récemment, une étude parue dans *Blood* sur des modèles murins d'HLH, suggère que l'hypercytokinémie réduit le potentiel apoptotique des cellules T CD8+. L'inhibition de la voie JAK/STAT par le ruxolitinib semble restaurer ce potentiel apoptotique sensibilisant ainsi les cellules T CD8+ à l'apoptose induite par la dexaméthasone [95]. Cependant, le ruxolitinib est disponible uniquement par voie orale, pouvant altérer la pharmacocinétique du médicament chez les patients gravement malades nécessitant une ventilation mécanique. En raison de son administration par voie intra-veineuse, le tocilizumab semble donc être une alternative plus intéressante.

Cette étude est la première à s'intéresser au blocage du récepteur de l'interleukine 6 par une injection unique de tocilizumab, dans le traitement de l'HLH, en réanimation, dans une population sélectionnée.

La population de cette étude, dont les premiers résultats portant sur 9 patients ont été publiés dans *Critical Care* en avril 2020 [96] comporte au total 14 patients. Dans cette population, les résultats sont satisfaisants avec une réponse « hématologique » complète au traitement chez 12 des 14 patients. Le premier patient réfractaire au traitement est rapidement décédé malgré la tentative d'injection d'étoposide en traitement de sauvetage. Le second patient a présenté une efficacité du tocilizumab incomplète avec une amélioration des paramètres hémodynamiques mais une stagnation de la ferritinémie.

Les deux patients ayant présenté une récurrence de SALH, malgré un nouveau traitement au cours de l'hospitalisation en réanimation ont évolué défavorablement: l'une par un SALH réfractaire à une deuxième injection de tocilizumab, l'autre par une candidémie sur aplasie survenant après injection d'étoposide en sauvetage. Ceci confirme la nécessité de traiter les SALH secondaires par un traitement de l'atteinte immunohématologique (ici le tocilizumab) conjointement au traitement de la cause du SALH.

Les principaux paramètres du SALH ont été rapidement corrigés après traitement : disparition de la fièvre, diminution de la ferritine et des triglycérides et amélioration du bilan hépato-cellulaire. Les paramètres d'intérêt, lors du suivi d'un patient pris en charge pour SALH en réanimation, ne sont pas rapportés dans la littérature ce qui nous a incité à suivre les différents critères constitutifs du *HScore* dans le temps.

Concernant les défaillances d'organes, la noradrénaline a pu être sevrée en 5 jours chez la quasi-totalité des patients. L'épuration extra-rénale a pu être sevrée chez tous les patients sortant vivant de la réanimation mis à part chez un patient, qui a évolué vers une insuffisance rénale chronique, suite à un tableau de microangiopathie thrombotique. Les supports en dobutamine et adrénaline ont systématiquement été sevrés rapidement après blocage de l'IL-6R.

L'analyse des sous populations lymphocytaires chez deux patients a permis de démontrer la disparition de l'expansion lymphocytaire CD3- CD16+ CD56+ et CD3+ CD8+ Granzyme+ 6 jours après le traitement par tocilizumab. Ces résultats montrent la restauration des fonctions de cytotoxicité cellulaire, initialement à l'origine de la physiopathologie du SALH. En effet, comme publié par *Faguer et al* [97], chez le patient numéro 1, on note une réversion complète de l'expansion des lymphocytes CD3+ CD8+ Granzyme+ et des lymphocytes CD3- CD16+ CD56+ à 6 jours de l'injection du tocilizumab alors que les lymphocytes T régulateurs ou lymphocytes mémoires ne sont pas modifiés (Figure 19).

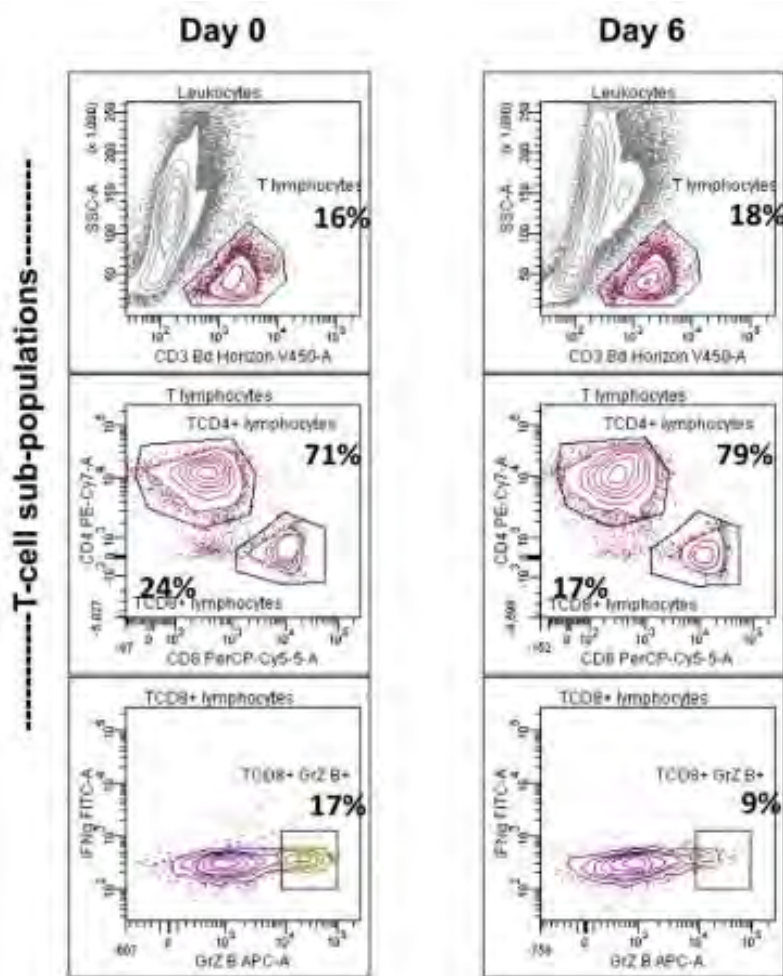


Figure 19. Analyse des sous-populations lymphocytaires avant et après tocilizumab [97]

Le taux de mortalité reste élevé chez nos patients (50 %) en réanimation et à l'hôpital, ce qui est globalement comparable à la principale étude de *Buyse et al* où la mortalité était de 39,2% dans le service de réanimation et de 51,8% à l'hôpital [13]. Ces patients ont, dans la grande majorité, reçu un traitement de première intention par étoposide. Les patients inclus dans cette étude sont toutefois, avant traitement, moins graves que les nôtres : avec 58% de patients sous ventilation mécanique contre 92%, 53% avec support par amines vasopressives contre 71%, 33% ayant nécessité une épuration extra-rénale contre 92% respectivement. Dans notre étude, la médiane de score *SOFA* le jour de l'injection, est de 17 [IQR 13,5–18,7], alors qu'elle était de 6,5 dans l'étude de *Buyse et al*.

Dans d'autres études, la mortalité est plus importante, comme la série de *Beutel et al* où le taux de mortalité était de 80%, malgré un traitement par étoposide et dexaméthasone, dans le cadre d'infection à *Influenzae H1N1* associée à un SALH [89]. Dans la série de *Barba et al*, la mortalité globale à 28 jours ainsi que la mortalité intra-hospitalière étaient respectivement de 28% et 68% [98]. Dans la série de *Sparacino et al*, tous les patients ont présenté une neutropénie sévère ou un décès dans les 7 jours suivant la réalisation de la première dose d'étoposide [90]. Enfin, dans la série de *Wohlfarth et al*, la mortalité des patients est comparable à la nôtre avec une mortalité intra-hospitalière de 50% [88].

La première cause de décès chez nos patients est le choc septique. Bien qu'aucune infection ne puisse être directement reliée à l'administration de tocilizumab, il reste difficile de conclure à l'innocuité totale du traitement, considérant le rôle de l'IL-6 dans la défense anti-infectieuse. Dans une revue de la littérature, le tocilizumab ne semble pas, à lui seul, augmenter le risque infectieux chez les patients traités de manière chronique dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Cependant, il n'existe pas d'étude sur son innocuité en secteur de soins critiques [99].

Les infections responsables du décès de nos patients sont, dans la plupart des cas, des infections classiquement retrouvées chez les patients hospitalisés en réanimation. Seuls 3 cas d'infections de l'immunodéprimé sont retrouvés avec :

- Une candidémie survenue dans un contexte d'aplasie médullaire après réalisation d'une dose d'étoposide en sauvetage ;
- Une aspergillose pulmonaire chez un patient transplanté cardiaque avec un SALH réfractaire à tout traitement ;
- Une mucormycose disséminée, survenue chez un patient ayant été traité par corticoïdes depuis un mois avant son entrée en réanimation, et ayant été traité par tocilizumab après échec d'étoposide.

Concernant la Covid-19, l'évolution d'un patient de notre étude présentant un SALH réactionnel à cette pathologie laisse présager de l'utilité du tocilizumab [86]. Les résultats de l'étude de *Salama et al* publiés dans le *New England Journal of Medicine*, sur près de 400 malades, montrent une réduction de la probabilité de recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients atteints de pneumonie Covid-19 non intubés. Récemment, l'essai randomisé contrôlé *RECOVERY* a apporté des résultats encourageant avec une baisse de mortalité significative à J-28 (54% contre 47%) chez les patients hospitalisés pour Covid-19 avec hypoxémie et signes d'inflammation systémique. Parmi les patients qui ne recevaient pas de ventilation mécanique invasive au départ, les patients recevant du tocilizumab étaient moins susceptibles d'atteindre le critère composite de ventilation mécanique invasive ou de décès (33% contre 38%) [100].

Concernant la toxicité du tocilizumab, aucune neutropénie n'a été imputée directement au traitement. Quatre tableaux de neutropénie profonde sont apparus durant le séjour en réanimation : deux se sont déclarés quelques jours après traitement par étoposide alors que les deux autres étaient déjà présents avant traitement (chez un patient avec syndrome myélodysplasique présentant une neutropénie chronique et un patient allogreffé de CSH en rechute). Aucun autre effet indésirable n'a été constaté sous tocilizumab.

Les données de notre étude permettent de proposer le traitement par tocilizumab aux patients hospitalisés en réanimation présentant un SALH secondaire sur un terrain immunodéprimé ou une pathologie auto-immune et/ou auto-inflammatoire. De plus, ce traitement paraît intéressant dans les syndromes de chevauchement sepsis-HLH, sous réserve d'un contrôle de l'infection bactérienne, mais il ne doit pas être envisagé chez les patients développant un SALH secondaire à une pathologie néoplasique ou une infection virale à EBV ou VIH.

L'analyse des sous-populations lymphocytaires est une spécificité de notre étude. Ce paramètre immunologique simple et peu coûteux permet d'évaluer directement l'efficacité du traitement sur la réversion complète de l'expansion des lymphocytes cytotoxiques. Il pourrait être proposé de le faire sur une série de patient afin de valider son caractère robuste et reproductible comme marqueur d'efficacité du traitement dans le SALH. Cependant, l'étude de *Carvelli et al*, souligne l'intérêt d'étudier les marqueurs d'activation cellulaires (CD69, HLA-DR, ICAM-1, récepteur à la chimiokine CCR5) et les marqueurs inflammatoires systémiques (IL-18 et IL-6) plutôt que de regarder l'ensemble des sous populations lymphocytaires des cellules NK et LT. En effet, dans cette étude, le phénotype des cellules NK dans le SALH secondaire semblait normal et aucune sous-population n'a été significativement modifiée [19].

Au cours du suivi de l'ensemble des paramètres du SALH (ferritinémie, ASAT, ALAT, bilirubine, triglycéridémie, cytopénies et fibrinogène) ainsi que des paramètres de défaillances d'organes, une association entre la ferritinémie, le taux d'ASAT, la posologie de noradrénaline et la mortalité semble ressortir. Au contraire, les cytopénies et le taux de triglycéride n'étaient que peu modifiées durant le suivi de nos patients.

Cette étude souffre cependant de nombreux biais. Tout d'abord, sur le plan méthodologique, il s'agit d'une étude rétrospective fournissant uniquement des résultats descriptifs. L'absence de groupe témoin empêche la possibilité de comparer nos résultats avec d'autres thérapeutiques. La taille de cette cohorte de seulement 14 patients, qui plus est hautement sélectionnés, interdit la généralisation de nos données sur tout tableau de SALH survenant en soins critiques.

Dans un second temps, sur le plan statistique, de nombreuses données sont manquantes rendant l'interprétation de nos résultats difficile. La médiane des paramètres de suivi du SALH (ferritinémie, triglycéridémie, ASAT, ALAT, etc) était ininterprétable à cause de l'hétérogénéité des données de nos patients (écart-type trop important pour la plupart des valeurs biologiques).

De nombreuses données immunologiques sont manquantes par la difficulté à obtenir certains dosages en routine clinique :

- Sur le plan diagnostique, aucune étude sur la fonction des cellules NK n'a été réalisée et le CD25 soluble (chaîne α du récepteur pour l'IL-2) n'a été dosé que chez un patient. De même, aucune mutation pouvant être présente à l'âge adulte dans le contexte de SALH n'ont été recherchée ;
- Les dosages des différentes cytokines pro-inflammatoires, avant et après traitement, sont souvent manquants. Avant traitement, le dosage de l'IL-6 est un mauvais reflet de la gravité du SALH. Cependant, le traitement par tocilizumab augmente les taux sériques d'IL-6 et du sIL-6R par la formation d'un complexe immun tocilizumab / sIL-6R qui augmente la demi-vie du sIL-6R et augmente le taux sérique d'IL-6 libre à cause de la saturation de l'IL-6R. L'augmentation du niveau d'IL-6 libre, pendant le traitement par tocilizumab, reflète donc plus étroitement la production endogène réelle d'IL-6, et par conséquent, l'activité de la maladie [101][97].

Enfin, les critères diagnostiques et de suivi du SALH étant débattus, l'interprétation des résultats doit se faire avec prudence. Nos critères d'inclusion sont basés sur un *HScore* supérieur à 169, valeur considérée comme la meilleure valeur-seuil par les auteurs ayant décrit le score pour la première fois. Ce seuil de 169 correspond à une sensibilité de 93% et une spécificité de 86% [20]. Ce score a cependant été développé sur une population de patients de secteur médical et son applicabilité chez des patients de réanimation reste à démontrer. Bien que les critères diagnostiques du score HLH-2004 aient été recherchés chez chacun de nos patients, ils n'ont pas été retenus comme critère diagnostique principal, par manque de données sur l'étude de la fonction des cellules NK et le dosage du facteur soluble CD25. Dans les études de *Buyse et al.* et de *Beutel et al.*, le critère diagnostique du SALH est celui du HLH-2004 [13][89]. Dans l'étude de *Wohlfarth et al.*, le critère diagnostique est celui d'un consensus basé sur la participation de plusieurs médecins spécialistes [88]. L'étude de *Barba et al.* a retenu les mêmes critères diagnostiques que notre étude [98].

Compte tenu de la rareté de la pathologie étudiée et de sa gravité, et malgré des résultats encourageants, la réalisation d'études avec des effectifs plus importants et plus robustes sur le plan méthodologique est nécessaire afin de valider complètement le traitement par tocilizumab dans le SALH secondaire de l'adulte.

Deux études sont actuellement en cours sur ce sujet :

- Une étude de phase II comparant un traitement du SALH de l'adulte survenant dans le cadre d'une leucémie aigüe par alemtuzumab (anticorps anti-CD52) ou tocilizumab en combinaison avec un traitement par dexaméthasone et étoposide (*étude NCT02385110*) ;
- Une étude pédiatrique de phase II évaluant l'efficacité du tocilizumab chez les patients présentant un SALH avec un haut niveau de cytokines pro-inflammatoires (*étude NCT02007239*).

CONCLUSION

Cette étude montre des résultats prometteurs sur l'utilisation du tocilizumab à la dose unique de 8 mg/kg, dans le traitement du SALH secondaire de réanimation, après ou en parallèle à une corticothérapie. Les patients inclus (14 au total) avaient un *HScore* supérieur à 169, un terrain d'immunodépression (greffés d'organes ou pathologie auto-immune) sans maladie onco-hématologique et sans infection virale par l'EBV ou le VIH.

Dans cette population, un blocage de l'IL-6R a permis d'obtenir une régression rapide du tableau d'orage cytokinique responsable de défaillance multi-viscérale chez 12 des 14 patients, soit dans plus de 85% des cas. Cette rémission du SALH est associée à un sevrage rapide des différentes thérapeutiques de support d'organes mises en place en réanimation (dont le sevrage en noradrénaline obtenu en 5 jours pour la quasi-totalité des patients). La mortalité globale, en réanimation et en intra-hospitalier, reste élevée (50%) mais inférieure aux différentes études de la littérature où les auteurs utilisent l'étoposide en première intention. Nos patients présentaient un score *SOFA* de 17 [IQR 13,5–18,7], soit bien plus élevé que dans les différentes autres études, correspondant à une mortalité prédite de plus de 90%.

Malgré les faiblesses statistiques de cette étude, notamment à cause du nombre insuffisant de patients, nos résultats confirment la place de traitements moins toxiques que l'étoposide, agissant directement sur l'IL-6R dans le SALH de réanimation. L'utilisation du tocilizumab semble particulièrement adaptée aux patients présentant un terrain immunodéprimé ou une pathologie auto-immune et/ou auto-inflammatoire. Ce traitement paraît aussi prometteur dans les syndromes de chevauchement sepsis-HLH mais ne doit pas être envisagé chez les patients développant un SALH secondaire à une pathologie néoplasique, ou une infection virale à EBV ou VIH. La place respective du tocilizumab et des autres thérapeutiques immunomodulatrices ciblant l'IL-1R ou encore la voie JAK/STAT reste à mieux caractériser.

Vu et permis d'imprimer le :

E. SERRANO,
Doyen de la Faculté de Médecine
Toulouse Rangueil



Professeur Stein SILVA SIFONTES
Médecine Intensive Réanimation - RPPS 10091625648
Réanimation Polyvalente - Surveillance Continue et Déchocage
Bâtiment URM (Urgences-Réanimation-Médecine)
TSA 40031 - 31009 TOULOUSE CEDEX 9
Tél. 05 61 77 11 88

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] J. M. Michot *et al.*, “Le syndrome d’activation lymphohistiocytaire de l’adulte,” *Revue de Medecine Interne*, vol. 34, no. 2. Elsevier Masson SAS, pp. 85–93, 2013.
- [2] J. L. Stephan, J. Zeller, P. Hubert, C. Herbelin, J. M. Dayer, and A. M. Prieur, “Macrophage activation syndrome and rheumatic disease in childhood: A report of four new cases,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1993.
- [3] M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, A. López-Guillermo, M. A. Khamashta, and X. Bosch, “Adult haemophagocytic syndrome,” *Lancet*, vol. 383, no. 9927, pp. 1503–1516, 2014.
- [4] R. Machowicz, G. Janka, and W. Wiktor-Jedrzejczak, “Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis,” *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 114, pp. 1–12, 2017.
- [5] R. Strauss, D. Neureiter, B. Westenburger, M. Wehler, T. Kirchner, and E. G. Hahn, “Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients - A postmortem clinicopathologic analysis,” *Crit. Care Med.*, 2004.
- [6] B. François, F. Trimoreau, P. Vignon, P. Fixe, V. Praloran, and H. Gastinne, “Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: Role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor,” *Am. J. Med.*, 1997.
- [7] S. Goel, J. M. Polski, and H. Imran, “Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis,” *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2012.
- [8] C. Kerguenec *et al.*, “Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases,” *Am. J. Gastroenterol.*, 2001.
- [9] A. Seguin, L. Galicier, D. Boutboul, V. Lemiale, and E. Azoulay, “Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis,” *Chest*, vol. 149, no. 5, pp. 1294–1301, 2016.
- [10] S. M. Gratton, T. R. Powell, B. J. Theeler, J. S. Hawley, F. S. Amjad, and C. Tornatore, “Neurological involvement and characterization in acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adulthood,” *J. Neurol. Sci.*, 2015.
- [11] L. Fardet *et al.*, “Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome,” *Br. J. Dermatol.*, 2010.
- [12] F. Aulagnon *et al.*, “Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis,” *Am. J. Kidney Dis.*, 2015.
- [13] S. Buysse *et al.*, “Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis,” *Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 10, pp. 1695–1702, 2010.
- [14] F. L. *et al.*, “Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: Clinical features, underlying diseases and prognosis,” *AIDS*, 2010.
- [15] F. Li *et al.*, “Identification of clinical features of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS): An analysis of 69 patients with hemophagocytic syndrome from a single-

- center in central region of China," *Med. Oncol.*, 2014.
- [16] A. Gupta, P. Tyrrell, R. Valani, S. Benseler, S. Weitzman, and M. Abdelhaleem, "The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Pediatr. Blood Cancer*, 2008.
- [17] J. I. Henter *et al.*, "HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Pediatric Blood and Cancer*. 2007.
- [18] K. Zhang *et al.*, "Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH," *Blood*, vol. 118, no. 22, pp. 5794–5798, 2011.
- [19] J. Carvelli *et al.*, "Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect," *Blood*, 2020.
- [20] L. Fardet *et al.*, "Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome," *Arthritis Rheumatol.*, vol. 66, no. 9, pp. 2613–2620, 2014.
- [21] Y. Osugi *et al.*, "Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Blood*, vol. 89, no. 11, pp. 4100–4103, 1997.
- [22] D. Hasegawa *et al.*, "Elevation of the serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia," *Blood*, 1998.
- [23] S. Valade, E. Canet, and E. Mariotte, "Infection-associated hemophagocytic syndrome in critically-ill patients: A Narrative review," *Med. Intensive Reanim.*, vol. 27, no. 3, pp. 239–248, 2018.
- [24] F. Novotny, F. Simonetta, K. Samii, Y. Chalandon, and J. Serratrice, "Syndrome hémophagocytaire réactionnel," *Rev. Med. Suisse*, 2017.
- [25] P. Krebs, K. Crozat, D. Popkin, M. B. Oldstone, and B. Beutler, "Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice," *Blood*, vol. 117, no. 24, pp. 6582–6588, 2011.
- [26] J. E. Rood *et al.*, "ST2 contributes to T-cell hyperactivation and fatal hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice," *Blood*, vol. 127, no. 4, pp. 426–435, 2016.
- [27] E. S. Weiss *et al.*, "Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome," *Blood*, vol. 131, no. 13, pp. 1442–1455, Mar. 2018.
- [28] L. Cifaldi *et al.*, "Inhibition of natural killer cell cytotoxicity by interleukin-6: Implications for the pathogenesis of macrophage activation syndrome," *Arthritis Rheumatol.*, vol. 67, no. 11, pp. 3037–3046, 2015.
- [29] R. Strippoli *et al.*, "Amplification of the response to toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: Implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome," *Arthritis Rheum.*, vol. 64, no. 5, pp. 1680–1688, 2012.

- [30] S. W. Canna *et al.*, "An activating NLR4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome," *Nat. Genet.*, 2014.
- [31] J. I. Henter, G. Elinder, O. Soder, M. Hansson, B. Andersson, and U. Andersson, "Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Blood*, vol. 78, no. 11, pp. 2918–2922, 1991.
- [32] A. D. Billiau, T. Roskams, R. Van Damme-Lombaerts, P. Matthys, and C. Wouters, "Macrophage activation syndrome: Characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN- γ -producing lymphocytes and IL-6- and TNF- α -producing macrophages," *Blood*, vol. 105, no. 4, pp. 1648–1651, 2005.
- [33] C. Créput, L. Galicier, E. Oksenhendler, and E. Azoulay, "Pathophysiology of organ dysfunction in the macrophage activation syndrome," *Resuscitation*, vol. 14, no. 7, pp. 604–613, 2005.
- [34] G. E. Janka, "Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis," *Annu. Rev. Med.*, vol. 63, no. 1, pp. 233–246, 2012.
- [35] K. Nagafuji *et al.*, "Perforin gene mutations in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Haematologica*, 2007.
- [36] C. Gholam, S. Grigoriadou, K. C. Gilmour, and H. B. Gaspar, "Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: Advances in the genetic basis, diagnosis and management," *Clin. Exp. Immunol.*, 2011.
- [37] J. Rohr *et al.*, "Atypical familial hemophagocytic lymphohistiocytosis due to mutations in UNC13D and STXBP2 overlaps with primary immunodeficiency diseases," *Haematologica*, 2010.
- [38] M. Meeths *et al.*, "Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2," *Blood*, 2010.
- [39] J. P. Schmid *et al.*, "Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency)," *Blood*, 2011.
- [40] K. Delavigne *et al.*, "Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy," *Haematologica*, vol. 99, no. 3, pp. 474–480, 2014.
- [41] K. Zhang *et al.*, "Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms," *Arthritis Rheum.*, 2008.
- [42] P. E. Gavand *et al.*, "Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients," *Autoimmun. Rev.*, vol. 16, no. 7, pp. 743–749, 2017.
- [43] D. Mcgonagle, K. Sharif, A. O. Regan, and C. Bridgwood, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect ,

- the company's public news and information," no. January, 2020.
- [44] S. Wan *et al.*, "Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)," *medRxiv*, 2020.
- [45] C. Salama *et al.*, "Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia," *N. Engl. J. Med.*, 2021.
- [46] J. I. Henter *et al.*, "HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Med. Pediatr. Oncol.*, 1997.
- [47] H. Lymphohistiocytosis, *HLH 2004 study protocol*. 2001.
- [48] S. Ehl *et al.*, "Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society," *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 6, no. 5, pp. 1508–1517, 2018.
- [49] F. Locatelli *et al.*, "Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 19, pp. 1811–1822, 2020.
- [50] P. La Rosée *et al.*, "Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults," *Blood*, vol. 133, no. 23, pp. 2465–2477, 2019.
- [51] S. Fukaya *et al.*, "Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: Analysis of 30 cases," *Rheumatology*, 2008.
- [52] T. S. Johnson, C. E. Terrell, S. H. Millen, J. D. Katz, D. A. Hildeman, and M. B. Jordan, "Etoposide Selectively Ablates Activated T Cells To Control the Immunoregulatory Disorder Hemophagocytic Lymphohistiocytosis," *J. Immunol.*, 2014.
- [53] M. Arca *et al.*, "Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: Impact of triggering disease and early treatment with etoposide," *Br. J. Haematol.*, vol. 168, no. 1, pp. 63–68, 2015.
- [54] S. Imashuku *et al.*, "Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center," *Med. Pediatr. Oncol.*, 2003.
- [55] H. Trottestam *et al.*, "Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: Long-term results of the HLH-94 treatment protocol," *Blood*, 2011.
- [56] E. Bergsten *et al.*, "Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long-Term results of the cooperative HLH-2004 study," *Blood*, 2017.
- [57] C. Larroche *et al.*, "[Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]," *Ann. Med. Interne (Paris)*, 2000.
- [58] U. Emmenegger *et al.*, "Intravenous immunoglobulin for hemophagocytic lymphohistiocytosis? (multiple letters) [2]," *Journal of Clinical Oncology*. 2002.

- [59] A. Ahmed *et al.*, "Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial," *Lancet Haematol.*, vol. 6, no. 12, pp. e630–e637, 2019.
- [60] S. Mitrovic and B. Fautrel, "Complications of adult-onset Still's disease and their management," *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 14, no. 5, pp. 351–365, 2018.
- [61] M. L. Stoll and R. Q. Cron, "Treatment of juvenile idiopathic arthritis: A revolution in care," *Pediatr. Rheumatol.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–10, 2014.
- [62] C. Care *et al.*, "HHS Public Access Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia," *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 2, pp. 1–15, 2018.
- [63] D. T. Teachey *et al.*, "Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy," *Blood*, vol. 121, no. 26, pp. 5154–5157, 2013.
- [64] W. L.K. and B. E.M., "Hyperinflammation, rather than hemophagocytosis, is the common link between macrophage activation syndrome and hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Current Opinion in Rheumatology*. 2014.
- [65] T. Tanaka, M. Narazaki, and T. Kishimoto, "Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm," *Immunotherapy*, vol. 8, no. 8, pp. 959–970, 2016.
- [66] P. Emery *et al.*, "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: Results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial," *Ann. Rheum. Dis.*, 2008.
- [67] F. De Benedetti *et al.*, "Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis," *N. Engl. J. Med.*, 2012.
- [68] P. M. Villiger *et al.*, "Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet*, 2016.
- [69] D. Khanna *et al.*, "Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial," *Lancet*, 2016.
- [70] D. Khanna *et al.*, "Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," *Lancet Respir. Med.*, 2020.
- [71] I. G.G. *et al.*, "Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: Data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study," *Arthritis Rheum.*, 2010.
- [72] G. Moulis *et al.*, "Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: A French national multicentre study," *Ann. Rheum. Dis.*, 2018.
- [73] S. Moghadam-Kia, C. V. Oddis, and R. Aggarwal, "Modern Therapies for Idiopathic Inflammatory Myopathies (IIMs): Role of Biologics," *Clinical Reviews in Allergy and*

Immunology. 2017.

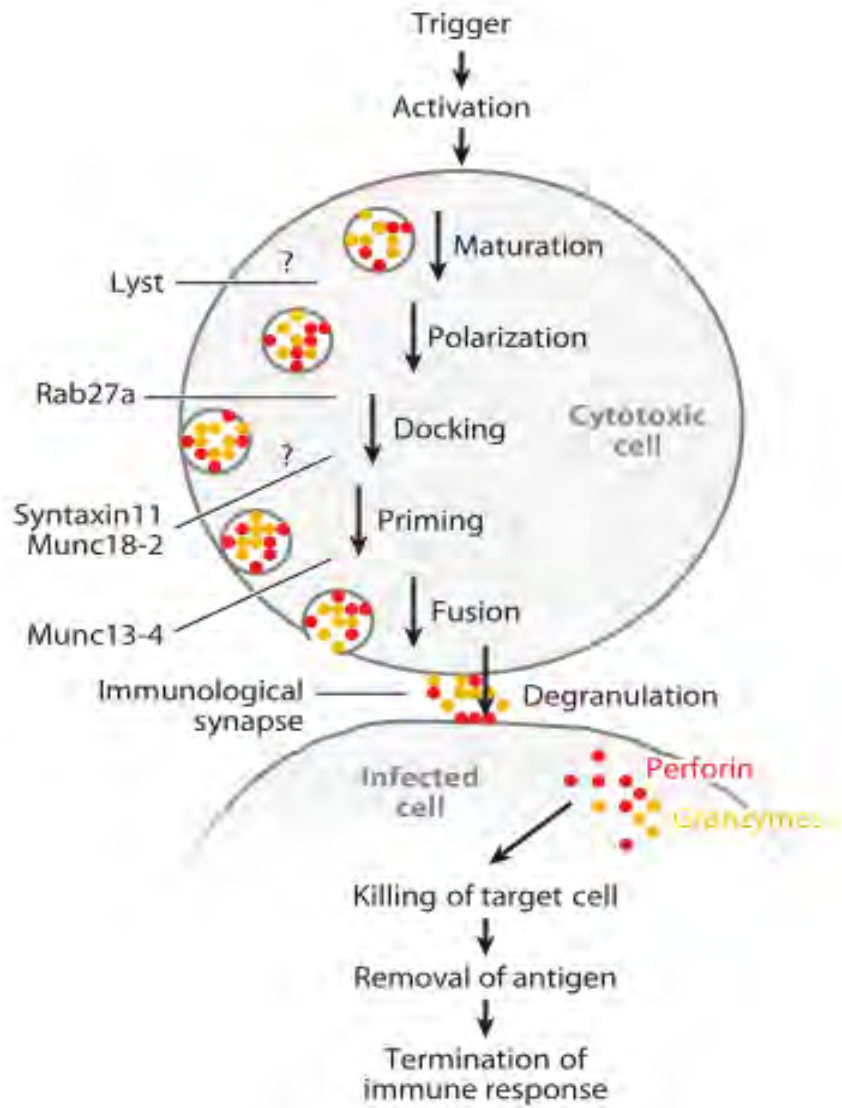
- [74] E. A. Kessler, S. S. Vora, and J. W. Verbsky, "Risk of significant cytopenias after treatment with tocilizumab in systemic juvenile arthritis patients with a history of macrophage activation syndrome," *Pediatr. Rheumatol.*, 2012.
- [75] A. Deroux, F. Andry, and L. Bouillet, "Syndrome d'activation macrophagique sous tocilizumab : mythe ou réalité ?," *Rev. Med. Interne*, vol. 37, no. 8, pp. 564–566, Aug. 2016.
- [76] S. Yokota, Y. Itoh, T. Morio, N. Sumitomo, K. Daimaru, and S. Minota, "Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab," *J. Rheumatol.*, vol. 42, no. 4, pp. 712–722, 2015.
- [77] H. De Boysson, J. Février, A. Nicolle, C. Auzary, and L. Geffray, "Tocilizumab in the treatment of the adult-onset Still's disease: Current clinical evidence," *Clin. Rheumatol.*, vol. 32, no. 1, pp. 141–147, 2013.
- [78] M. Kobayashi, Y. Takahashi, H. Yamashita, H. Kaneko, and A. Mimori, "Benefit and a possible risk of tocilizumab therapy for adult-onset Still's disease accompanied by macrophage-activation syndrome," *Mod. Rheumatol.*, vol. 21, no. 1, pp. 92–96, 2011.
- [79] D. Kobayashi, S. Ito, A. Murasawa, I. Narita, and K. Nakazono, "Two cases of adult-onset Still's disease treated with tocilizumab that achieved tocilizumab-free remission," *Intern. Med.*, vol. 54, no. 20, pp. 2675–2679, 2015.
- [80] S. Zhou, J. Qiao, J. Bai, Y. Wu, and H. Fang, "Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset still's disease: An evidence-based review," *Ther. Clin. Risk Manag.*, vol. 14, pp. 167–171, 2018.
- [81] E. Watanabe, H. Sugawara, T. Yamashita, A. Ishii, A. Oda, and C. Terai, "Successful Tocilizumab Therapy for Macrophage Activation Syndrome Associated with Adult-Onset Still's Disease: A Case-Based Review," *Case Rep. Med.*, vol. 2016, 2016.
- [82] E. Savage, T. Wazir, M. Drake, R. Cuthbert, and G. Wright, "Fulminant myocarditis and macrophage activation syndrome secondary to adult-onset still's disease successfully treated with tocilizumab," *Rheumatol. (United Kingdom)*, vol. 53, no. 7, pp. 1352–1353, 2014.
- [83] M. Shimizu *et al.*, "Tocilizumab masks the clinical symptoms of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome: The diagnostic significance of interleukin-18 and interleukin-6," *Cytokine*, vol. 58, no. 2, pp. 287–294, 2012.
- [84] A. Iwai, T. Naniwa, S. Tamechika, and S. Maeda, "Short-term add-on tocilizumab and intravenous cyclophosphamide exhibited a remission-inducing effect in a patient with systemic lupus erythematosus with refractory multiorgan involvements including massive pericarditis and glomerulonephritis," *Mod. Rheumatol.*, vol. 27, no. 3, pp. 529–532, 2017.
- [85] L. E. Lee, B. W. Beeler, B. C. Graham, A. P. Cap, N. Win, and F. Chen, "Posttransfusion hyperhemolysis is arrested by targeting macrophage activation with novel use of

- Tocilizumab," *Transfusion*, vol. 60, no. 1, pp. 30–35, Jan. 2020.
- [86] S. Faguer, A. Del Bello, F. Abravanel, M.-L. Nicolau-Travers, and N. Kamar, "Tocilizumab for Hemophagocytic Syndrome in a Kidney Transplant Recipient With COVID-19," *Ann. Intern. Med.*, 2020.
- [87] R. Moreno *et al.*, "The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study," *Intensive Care Med.*, vol. 25, no. 7, pp. 686–696, 1999.
- [88] P. Wohlfarth *et al.*, "Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis," *J. Intensive Care Med.*, 2019.
- [89] G. Beutel *et al.*, "Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection," *Crit. Care*, 2011.
- [90] S. N.L., R. R., and C. S.C., "Outcomes of etoposide based treatment of acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult critically ill patients," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2015.
- [91] E. Lazaro *et al.*, "Biotherapies in systemic lupus erythematosus: New targets," *Jt. Bone Spine*, vol. 84, no. 3, pp. 267–274, 2017.
- [92] R. A. Raschke and R. Garcia-Orr, "Hemophagocytic lymphohistiocytosis: A potentially underrecognized association with systemic inflammatory response syndrome, severe sepsis, and septic shock in adults," *Chest*, 2011.
- [93] S. M. Opal *et al.*, "Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial," *Critical Care Medicine*. 1997.
- [94] B. Shakoory *et al.*, "Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated with Reduced Mortality in Sepsis Patients with Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial*," *Crit. Care Med.*, 2016.
- [95] L. K. Meyer *et al.*, "JAK/STAT pathway inhibition sensitizes CD8 T cells to dexamethasone-induced apoptosis in hyperinflammation," *Blood*, vol. 136, no. 6, pp. 657–668, 2020.
- [96] E. Dufranc, A. Del Bello, J. Belliere, N. Kamar, and S. Faguer, "IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome," pp. 4–6, 2020.
- [97] F. S., "Tocilizumab added to conventional therapy reverses both the cytokine profile and CD8+Granzyme+ T-cells/NK cells expansion in refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Hematol. Oncol.*, 2014.
- [98] T. Barba *et al.*, "Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study," *Med. (United States)*, 2015.
- [99] L. Campbell, C. Chen, S. S. Bhagat, R. A. Parker, and A. J. K. Östör, "Risk of adverse events

including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Rheumatology*, 2011.

- [100] P. W. Horby *et al.*, "Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial," *medRxiv*, vol. 19, 2021.
- [101] N. Nishimoto, K. Terao, T. Mima, H. Nakahara, N. Takagi, and T. Kakehi, "Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease," *Blood*, 2008.

ANNEXES



Annexe 1. Étapes de la cytotoxicité [30]

Genetic HLH	Gene	Protein
Familial HLH (FHL)		
FHL-1	Unknow	Unknow
FHL-2	PRF1	Perforin
FHL-3	UNC13D	Munc13-4
FHL-4	STX11	Syntaxin11
FHL-5	STXBP2 (UNC18B)	Munc18-2
Immune deficiency syndromes		
CHS	LYST	Lyst
GS-2	RAB27A	Rab27a
XLP-1	SH2D1A	SAP
XLP-2	BIRC4	XIAP

CHS : Chediak-Higashi syndrome; GS-2 : Griscelli syndrome 2; XLP : X-linked lymphoproliferative syndrome; HPS-2 : Hermansky-Pudlak syndrome 2; SCID : severe combined immunodeficiency; ITK : interleukin-2- inducible T-cell kinase

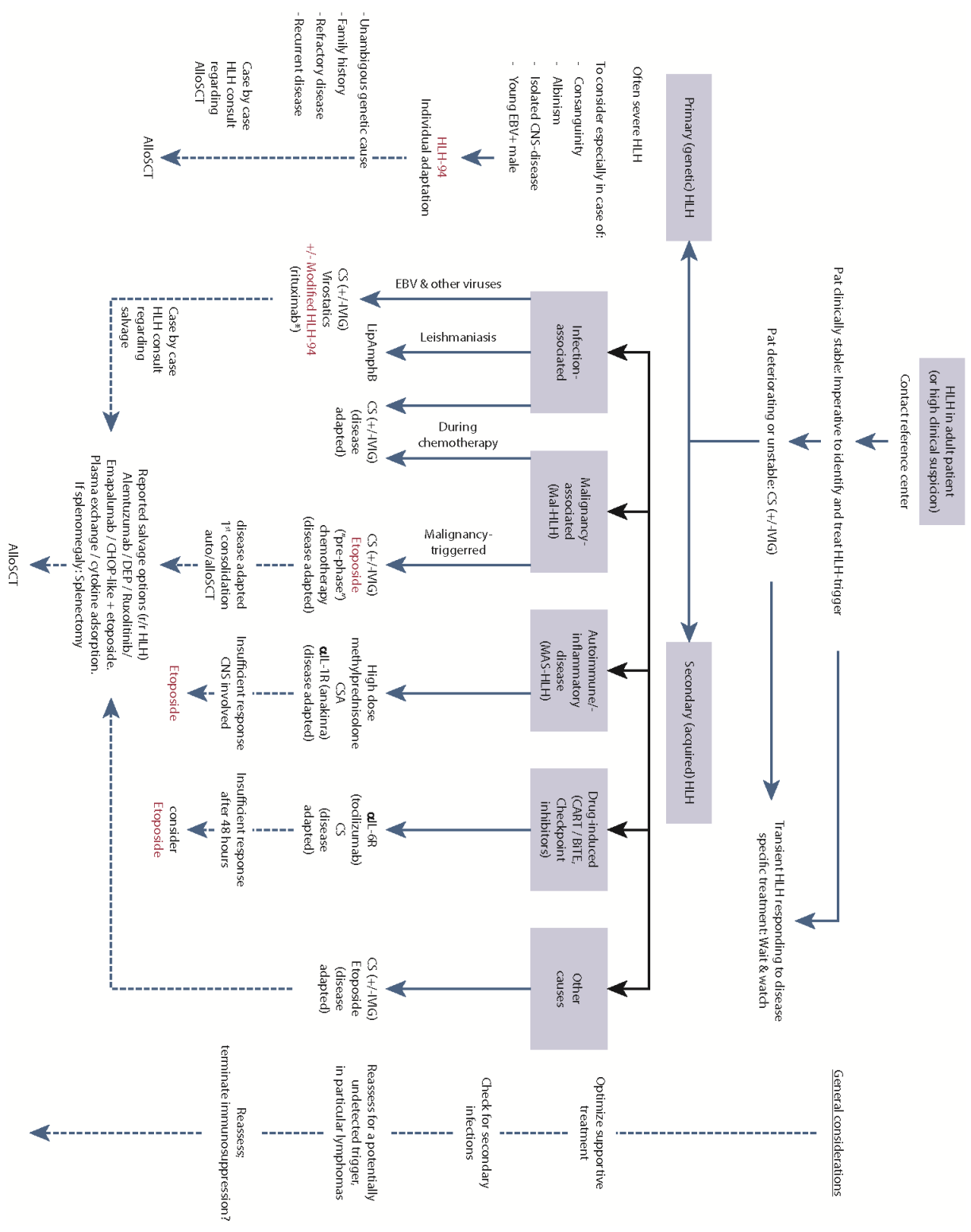
Annexe 2. Classification des HLH primitives [30]

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Immunodépression sous-jacente	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui
Fièvre supérieure à 38,5°C	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	N/A	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Hépatomégalie	Oui	N/A	N/A	Oui	N/A	N/A	N/A	Oui	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Splénomégalie	Non	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Oui	N/A	N/A	N/A	N/A	Oui	N/A
Hémoglobine (g/dl)	9,1	8,9	10,3	9,1	8,7	9,3	9,2	5,1	9,1	8,9	8,6	8,9	9	11,1
Leucocytes (G/L)	21,42	0,48	3,77	28,8	25,08	1,25	21,37	18	6,61	0,34	18,8	12,99	1,84	16,63
Plaquettes (G/L)	111	7	176	61	< 5	49	99	192	10	5	94	55	< 5	24
Ferritine (ng/ml)	5816	8749	6566	> 100 000	5003	5210	2016	31695	5085	11111	52000	141000	1172	28166
Triglycérides (g/L)	4,6	11,37	6,74	N/A	1,79	1,93	2,15	4	3,38	N/A	1,93	2,24	ND	1,82
Fibrinogène (g/L)	1,4	8,9	2,3	3	3,2	5	2,4	5,2	3	3,4	4,8	2	2,8	3,4
TGO (U/l)	171	100	N/A	1317	81	28	N/A	818	40	107	7000	14212	29	2126
Hémophagocytose	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	N/A	Oui	Oui	Oui	Oui
HScore	248 99.3%	220 96.3%	215 95 %	183 72%	208 92.5%	189 79%	186 75.8%	189 79%	208 92.5%	214 94%	239 98,8%	251 99%	178 65,6%	2159 4,9%

Annexe 3. Paramètres constitutifs du HScore

Patient	Respiratoire	Coagulation	Hépatique	Cardiovasculaire	Neurologique	Rénal	Score SOFA
1	2	1	0	0	0	4	7
2	2	4	4	4	4	4	22
3	1	0	0	0	0	4	5
4	3	2	1	4	4	4	18
5	3	4	0	4	4	4	19
6	2	3	0	0	4	4	13
7	1	2	0	4	4	4	15
8	3	0	4	4	4	4	19
9	0	4	0	0	0	0	4
10	0	4	2	3	4	4	17
11	1	2	2	4	4	4	17
12	3	2	2	4	4	4	20
13	2	0	4	4	4	4	18
14	1	3	0	4	4	4	16

Annexe 4. Score SOFA le jour de l'injection du tocilizumab



Annexe 5. Algorithme de prise en charge du SALH de l'adulte [50]

**BLOCAGE DU RECEPTEUR DE L'INTERLEUKINE-6 PAR TOCILIZUMAB DANS LE
TRAITEMENT DU SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHOHISTIOCYTAIRE EN
REANIMATION**

RESUME EN FRANÇAIS :

Le syndrome d'activation lymphohistocytaire est un syndrome potentiellement mortel par défaillance multiviscérale dans lequel l'IL-6 est une cible de choix. Dans une étude rétrospective incluant 14 patients hospitalisés en réanimation, nous décrivons l'efficacité d'un traitement bloqueur de l'IL-6R (tocilizumab) à la dose unique de 8 mg/kg, en première intention après corticothérapie. Les patients avaient un SALH secondaire avec un *HScore* supérieur à 169. Le score *SOFA* médian était de 17 [IQR 13,5–18,7]. On notait une surreprésentation des patients immunodéprimés et/ou suivis pour une pathologie auto-immune. La rémission bioclinique a été obtenue dans plus de 85% des cas. Cette dernière était associée à un sevrage rapide des différentes thérapeutiques de support d'organes. Le taux de mortalité global reste élevé (50%) mais inférieur aux différentes études de la littérature sur le sujet. Malgré la faible puissance de notre étude, nous rapportons l'efficacité d'un blocage de l'IL-6R dans le SALH secondaire de réanimation, chez le patient immunodéprimé et en l'absence d'une pathologie onco-hématologique ou d'une infection à VIH ou EBV. Cette thérapeutique pourrait, dans ce cas précis, être utilisée directement après ou en parallèle de la dexaméthasone, en remplacement de l'étoposide connu pour sa toxicité médullaire excessive et le rendant difficile d'utilisation chez le patient immunodéprimé.

TITRE EN ANGLAIS : IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : tocilizumab, IL-6R, syndrome d'activation lymphohistocytaire, SALH, HLH

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Stanislas FAGUER