

2022-2023

# THÈSE

pour le

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en DES de médecine interne et immunologie  
clinique

# Neutropénie dans l'hémophagocytose histio- lymphocytaire (HLH) de l'adulte traitée par Etoposide

**ROGEZ Juliette**

Née le 12/12/1994 à Soisy sous Montmorency (95230)

Sous la direction de Mme LACOUT Carole  
et la codirection de M. URBANSKI Geoffrey

Membres du jury

Pr LAVIGNE Christian | Président

Dr LACOUT Carole | Directrice

Dr URBANSKI Geoffrey | Codirecteur

Dr ORVAIN Corentin | Membre

Soutenue publiquement le :  
13 Avril 2023



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Juliette Rogez  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le 11/03/2023

SERMENT D'HIPPOCRATE
----------------------

*« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».*



# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** :

Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine

COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILLET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie

LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LARCHER Géraud	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAL Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VENEREOLOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHARD Isabelle	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
RICHOME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine



ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine

BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques- Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, Informatique Médicale	Médicale
HELESBEUX Jean- Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTÉ	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie

MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

### AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
FISBACH Martine	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	OFFICINE	Pharmacie
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE- REANIMATION	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE- RADIOTHERAPIE	Médecine
PICCOLI Giorgina	NEPHROLOGIE	Médecine
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

## REMERCIEMENTS

Au Professeur Christian LAVIGNE, C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir si bien accueillie au sein de la médecine interne Angevine.

Au Dr Carole LACOUT, Merci de m'avoir guidé dans la réalisation de la thèse et de ma maquette, avec toujours beaucoup de gentillesse et de patience. Merci pour mon premier stage en médecine interne.

Au Dr Geoffrey URBANSKI, Merci pour ton accompagnement dans cette thèse et ces conseils précieux même d'outre-Atlantique.

Au Dr Corentin ORVAIN, Merci d'être présent dans le jury de thèse, ainsi que pour cette ouverture au monde de l'hématologie, pas si éloigné de la médecine interne.

A l'ensemble de la Médecine interne d'Angers,

Au service d'hématologie d'Angers, et à tous les autres services dans lesquels je suis passée,  
Aux médecins qui m'ont formée durant mon internat,

A mes parents, d'un soutien sans faille depuis toutes ces années, j'ai vraiment beaucoup de chance d'avoir des parents comme vous,

A mes sœurs :

Chacha, Number two mais en première place parce que tu fais le « all the way », merci encore pour ce super cadeau en avance, ça fait du bien d'entendre des « Juliette on t'aime »,

Béné, merci de m'avoir fait aimer le sport et pour toutes ces balades à vélo,

Marion, merci pour tous ces moments de décompressions et les sessions musiques (et tes codes Netflix)

Aux Marzouk, Antoine, Estève et Gaël, même si vous ne savez pas tous encore lire.

A tous mes oncles et tantes, Merci François pour le saut en parapente après la P1, la Cath, Dodo,

A mes nombreux cousins et cousines, petit Louis, Élise et tous les autres,

Aux Coudert, sans qui je n'aurais peut-être pas choisi de faire médecine, et Marie sans qui je n'aurais peut-être pas choisi Angers. C'est en quelques sortes grâce à vous que j'en suis là.

A Max ou Thierry, j'attends ton premier album avec impatience et merci pour les rice krispies.

Aux Morelos Zaragoza, la belle famille, Javier, Céline, tous ceux qui sont au Mexique. A Michel, Mimi et Véronique.

A Raquel, ma première pote, qui roule en Mustang,

A Thomas, ma grosse, JC, on a fait les 400 coups ensemble et ce n'est pas près de s'arrêter,

A Flore et Clotilde, promis on ira à la foire de la Ferté Bernard la prochaine fois,

A Guimauve, mon premier compagnon de route en médecine,

A mes amis de l'externat qui sont déjà docteurs : Dr Noug, Dr Mesguich le grand, Dr Imauven.

A Coach et Toinouf, compagnons fidèles de glisse et des vacances, vous êtes vraiment des chargeurs de l'extrême.

A tout le groupe « COVID 2, RHLLAAAA » : Yvan, Paul Regret, Eva, Estelle, Gaoutière, Clem.

A Stacy, le bon Dr Bobomesnil, merci d'avoir répondu à mes messages « urgents » pendant mon choix de stage en médecine générale, puis pour tous les « lundis Berthom », la future crèche pour chien et ce stage en réa, n'oublie pas de VENTILER.

A Jeanne, merci pour ton immense aide dans cette thèse, et aussi pour tes cookies qui mettent la misère à tous les autres cookies clairement.

A tous les amis et co-internes angevins, que j'ai croisé en chemin, que des belles rencontres : Pop, Henry, François et Isa, Louise, Hélène, Raphael, Alexis, Priscille, Marion, Marie, Adja, Hugo, Carole, Dupond, Edmond.

A mes co-internes de médecine interne,

A mes co-internes parisiens qui savent désormais placer Angers sur une carte,

A Javier, mon principal allié dans cette longue aventure de la médecine et de la vie, on n'a pas eu peur de rouler, juntos hasta el final y que viaje ! Te amo.

A Queen.



## Liste des abréviations

APHP	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
CMV	Cytomégalovirus
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
EBV	Epstein barr virus
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor
HLH	Hémophagocytose lympho-histiocytaire
IgIV	Immunoglobuline intra veineuse
IL	Interleukine
JAKi	Inhibiteur de Janus Kinase
LTCD8 +	Lymphocytes T CD 8 activés
PNN	Polynucléaires neutrophiles
VP16	Etoposide
TNF alpha	Tumor necrosis factor

# **Plan**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **RESUME**

## **INTRODUCTION**

## **MÉTHODES**

## **RÉSULTATS**

### **1. Description de la cohorte**

- 1.1. Caractéristiques générales de la population
- 1.2. Traitements reçus pour l'HLH
- 1.3. Mortalité et infections

### **2. Evolution et modélisation des PNN**

- 2.1. Distribution des PNN
- 2.2. Comparaison de l'évolution des PNN selon le modèle linéaire mixte
  - 2.2.1. Analyse de l'interaction entre l'évolution des PNN et le VP16
  - 2.2.2. Modélisation
- 2.3. Analyse sur Angers

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**



## **RESUME**

### **Introduction**

L'hémophagocytose histio-lymphocytaire (HLH) est un syndrome sévère grevé d'une mortalité élevée, notamment du fait de cytopénies sévères. La prise en charge repose en partie sur l'administration rapide de VP16 en cas d'atteinte sévère. Ce traitement hématotoxique est également pourvoyeur de neutropénie pouvant majorer le risque d'infections secondaires. En cas de HLH sévère, les patients sont plus neutropéniques, ce qui peut entraîner une crainte à son utilisation et retarder son administration. Les données sur la neutropénie induite par le VP16 dans l'HLH sont limitées dans la littérature. L'objectif est de comparer et modéliser l'évolution de la neutropénie en fonction de l'administration de VP16 dans l'HLH.

### **Sujets et Méthodes**

Les HLH de l'adulte dans 4 centres en France ont été inclus du 01/01/11 au 31/12/17. Les patients ont été divisés en deux groupes selon l'administration ou non de VP16 (groupes VP16+ et VP16-). Nous avons utilisé un modèle linéaire mixte afin de comparer l'évolution des polynucléaires neutrophiles entre les groupes sur 30 jours. Les facteurs d'ajustement utilisés sont l'âge, le sexe et l'administration concomitante d'une chimiothérapie cytotoxique.

### **Résultats**

118 patients ont été inclus dans la cohorte dont 63 dans le groupe VP16+ et 55 dans le groupe VP16-. L'âge moyen était de 53.8 ans. L'HLH était secondaire à une cause maligne dans 66.9% des cas. Il y avait 28.9% de patients neutropéniques (PNN < 1G/L) au diagnostic 33.3% dans le groupe

VP16+ et 23.6% dans le groupe VP16-. La distribution des PNN dans le groupe VP16 se divisait en 3 périodes. La première [J0-J6[, où le taux de PNN diminue. La deuxième [J6-J14[, où l'hématotoxicité est maximale et le taux de PNN est au nadir de J6 à J14. La troisième [J14-J30], où le nombre de PNN augmente. Dans le groupe VP16- le nombre de PNN ne diminue pas. La différence entre l'évolution des PNN entre les groupes n'est pas statistiquement significative selon le modèle linéaire mixte.

### **Conclusion**

Dans la prise en charge de l'HLH de l'adulte, l'étoposide (VP16) est responsable d'une aggravation minime et de courte durée de la neutropénie. Ces données semblent conforter l'introduction rapide de VP16 dans l'HLH. La crainte d'aggraver la neutropénie ne doit pas retarder son administration dans le HLH sévère.



# INTRODUCTION

L'hémophagocytose lympho-histiocytaire (HLH) est un syndrome rare et sévère dont l'enjeu est diagnostique du fait de l'évolution possible vers un tableau de défaillance multiviscérale. En raison d'une mortalité élevée (20-50%), la prise en charge thérapeutique doit être rapide (1). L'HLH se caractérise par une réponse immunitaire inadaptée avec un excès d'activation des lymphocytes T CD8+ et des macrophages conduisant à un état hyper-inflammatoire caractérisé par un « orage cytokinique » et une infiltration tissulaire par ces cellules (2,3). Il existe un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et NK qui prolifèrent du fait d'un défaut de la phase de contraction. Cet excès de lymphocytes génère une sécrétion importante de cytokines pro inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF-alpha, GM-CSF, Interféron Gamma (4,5). Cet orage cytokinique et cette infiltration tissulaire par les lymphocytes T, NK et macrophages sont responsables du tableau clinico-biologique associant fièvre, adénomégalie, hépatosplénomégalie, cytopénies, hyperferritinémie, hypertriglycémie, cytolysé hépatique et hypofibrinogénémie.

La forme primaire, de révélation souvent pédiatrique est la conséquence soit de mutations génétiques responsables du défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et NK, par exemple touchant les gènes des perforines ou des granules cytotoxiques, soit de mutations génétiques régulant l'expression de l'inflammasome (6).

Le plus souvent chez l'adulte, il s'agit d'une forme secondaire survenant dans le cadre d'une pathologie auto-immune ou auto-inflammatoire, d'une hémopathie maligne ou d'un néoplasie solide, d'une infection par un germe intra-cellulaire, une mycobactérie ou un parasite.

Un trigger viral peut être retrouvé, principalement de la famille des herpesviridae dont le plus fréquent est Epstein-Barr Virus (EBV). Récemment des formes secondaires au SARS-CoV 2 ont été décrites (7).

Les facteurs prédisposants la survenue d'HLH secondaire de l'adulte ne sont pas clairement identifiés. Miller P. et Al, suppose que la présence d'une maladie clonale hématologique soit un facteur favorisant. Les mutations somatiques des cellules hématopoïétiques notamment *TET2* favorisent l'expansion d'une population monoclonale hématologique pro inflammatoire (8).

La prise en charge de l'HLH repose sur le traitement de la cause sous-jacente. Dans l'attente du diagnostic étiologique un traitement spécifique doit souvent être mis en place. Le plus fréquemment utilisé en cas de signe de gravité est l'étoposide (VP16). Son utilisation repose sur des protocoles pédiatriques associant au VP16 de la ciclosporine A et de la dexaméthasone (protocole HLH 94 et 2004) qui a permis une diminution de la mortalité dans les HLH primaires en pédiatrie (9).

Actuellement, l'utilisation du VP16 est principalement recommandée dans les formes primaires, en cas de HLH associée à une pathologie maligne ou dans les cas sévères et/ou réfractaires (10).

L'étoposide est un inhibiteur de la topoisomérase II, protéine essentielle pour la division cellulaire. Elle permet de séparer le double brin d'ADN en deux. Le VP16 est utilisé principalement en tant que chimiothérapie dans les cancers solides et les lymphomes. Il semble également avoir un effet immunomodulateur en ciblant notamment les lymphocytes T CD8+ activés, acteurs principaux de l'HLH (11). Enfin, il peut inhiber la synthèse d'antigènes nucléaires de l'Epstein-Barr virus (EBV), virus à ADN, et la transformation des cellules infectées par l'EBV (12).

Son utilisation dans l'HLH remonte à 1980 où pour la première fois le VP16 permet de guérir deux patients (13). Il a ensuite été utilisé à plus large échelle et notamment dans une étude prospective en population pédiatrique, où son utilisation permet une nette amélioration de la mortalité (9).

Parmi les toxicités du VP16, l'hématotoxicité est dose-dépendante (14). Le nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) diminue de 56% à 79% autour de J10, la toxicité sur l'hémoglobine et les plaquettes rapportée est moindre. Il existe donc une réserve de la part des praticiens à prescrire ce traitement dans l'HLH devant la neutropénie induite dont les complications infectieuses sont redoutées, pouvant entraîner un retard de prescription. Or une étude a mis en avant l'intérêt d'instauration précoce de ce traitement sur la mortalité (12). Il existe peu de données disponibles concernant les caractéristiques de cette neutropénie induite et le risque infectieux du VP16 dans l'HLH (15).

Les facteurs de risques d'augmentation de la toxicité de l'étoposide retrouvés dans les études de pharmacologie sont l'âge, l'augmentation de la fraction libre plasmatique (hypoalbuminémie, hyperbilirubinémie) et l'insuffisance rénale (14,16,17).

Or, le syndrome HLH est lui aussi responsable de neutropénie, via d'une part l'activation des macrophages par l'interféron gamma qui entraîne une hémophagocytose à l'origine des cytopénies (18), et d'autre part par ralentissement de l'hématopoïèse secondaire au déséquilibre entre macrophage M1 pro inflammatoire et M2 anti inflammatoire (19).

En cas de HLH sévère sans étiologie mise en évidence ne permettant pas la mise en place d'un traitement adapté, la prise en charge de l'HLH doit être rapide afin de stopper cette cascade inflammatoire responsable d'un tableau de défaillance multiviscérale. Pour cela, le traitement spécifique et notamment l'étoposide doit être introduit rapidement (12). Cependant, ce traitement aggrave souvent les cytopénies responsables en partie du tableau clinique sévère avec risque de majoration du risque infectieux et hémorragique, ce qui peut entraîner une crainte quant à l'utilisation du VP16. Or, plus son administration est retardée, plus les cytopénies se creusent et plus l'utilisation de l'étoposide est redoutée.

Actuellement, il n'y a pas de donnée dans la littérature sur les caractéristiques de la neutropénie induite par le VP16 dans l'HLH, et notamment sur sa durée et son intensité en comparaison avec l'évolution du HLH sans recours au VP16. Une meilleure connaissance de ce type de complication du VP16 dans l'HLH, permettrait une utilisation plus adaptée de ce traitement.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'effet du traitement par VP16 sur l'évolution des polynucléaires neutrophiles au cours de l'HLH de l'adulte.

# MÉTHODES

## Considérations réglementaires et éthiques :

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers (N° 2018/57) et par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (N°2018-020).

## Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients ayant présenté une HLH entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2017 dans les services suivants qui ont une expertise dans la prise en charge de l'HLH : médecine interne et maladies du sang du CHU d'Angers, médecine interne du CHU de Lille, médecine interne de l'hôpital Avicenne à Bobigny (Assistance publique des hôpitaux parisiens, AP-HP) et hématologie adulte de l'hôpital Necker à Paris (AP-HP).

Les patients étaient divisés en 2 groupes : VP16+ en cas d'administration de VP16, et VP16- lorsqu'ils n'en recevaient pas.

## Critères d'exclusion :

Les patients âgés de moins de 18 ans étaient exclus. Les patients présentant un H-Score (20) inférieur à 50% et des critères de Henter inférieur à 5 (21) et/ou des données manquantes cliniques ou biologiques ne permettant pas de calculer ces scores étaient également exclus. En cas de multiples épisodes de HLH, seul le premier était inclus dans l'étude.

## Recueil des données :

Les données suivantes étaient collectées rétrospectivement :

- Au diagnostic : l'âge, les paramètres de l'HLH (température corporelle, taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, transaminases, ferritinémie, triglycéridémie, fibrinogénémie, présence d'images d'hémophagocytose, phénotypage lymphocytaire sanguin, présence d'une immunodépression sous-jacente, la présence d'une hépatomégalie et/ou splénomégalie) étaient recueillis. Ces données permettaient de calculer le HScore et le score de Henter.

- La cause de l'HLH ou l'absence d'identification de l'étiologie était recueillies : HLH primaire (cause génétique) ou HLH secondaire associée à une pathologie maligne (néoplasie solide, hémopathie), une maladie auto-inflammatoire ou auto-immune, une infection par une bactérie intra-cellulaire, une mycobactérie ou un parasite, un déficit immunitaire sous-jacent.
- La présence d'un trigger viral était également recueillie (famille des *Herpesviridae* dont EBV, cytomégalovirus, human herpes virus 6 et 8, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite B, le parvovirus B19.

- Durant le suivi :

- Le J0 correspond au jour d'administration d'un traitement de l'HLH qu'il soit spécifique ou étiologique.
- L'administration des traitements spécifiques ou symptomatiques pour l'HLH et/ou étiologiques suivants était recueillie : VP16, corticoïdes, autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (Rituximab, Immunoglobulines polyvalentes intra-veineuses, anti-IL1, anti-IL6, autres), administration d'une chimiothérapie ou absence de traitement. La chimiothérapie associée était prise en compte si celle-ci était susceptible d'entraîner une neutropénie précoce (<1mois) et sévère (grade 4 selon le CTCAE) et administrée dans les 14 jours précédents ou suivant le diagnostic.
- Le traitement par G-CSF était pris en compte s'il était administré dans les 30 premiers jours pour les patients du CHU d'Angers.
- Les taux de leucocytes et PNN étaient recueillis toutes les 48h de J0 à J30. En cas de leucopénie importante (<0.5 G/L), la formule leucocytaire n'était pas réalisée et le chiffre de PNN était mis par défaut à 0.

Analyses statistiques :

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne (écart type) et comparées à l'aide d'un test de Student. Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectif en valeur absolue et pourcentage, N (%), et comparées à l'aide d'un test du Chi-2 un test exact de Fisher si les effectifs attendus étaient inférieurs à 5.



### Gestion des données manquantes :

Les données manquantes de cette base de données sont considérées comme des données non informatives, complètement aléatoires (MCAR).

### Analyse de l'évolution des PNN :

En raison de la nature répétée au cours du temps de la variable « PNN » (quantitative continue), un modèle linéaire mixte a été utilisé pour modéliser l'évolution des PNN dans le temps en fonction du traitement par VP 16.

Un effet aléatoire a été appliqué aux sujets et aux centres.

Des interactions d'ordre primaire et secondaire ont été incluses dans le modèle, testant les interactions [période \* temps de suivi], et [période \* temps de suivi \* VP16].

Les variables d'ajustement étaient : le traitement concomitant par chimiothérapie, l'âge (catégorisé en 3 modalités selon les quantiles), le sexe.

Pour l'analyse de sensibilité portant sur Angers uniquement, le traitement par G-CSF a été inclus dans les variables d'ajustement.

On accepte l'hypothèse de distribution normale de la variable réponse après vérification graphique.

Dans la littérature, il est décrit une neutropénie autour de J10 mais il n'y a pas de modélisation de périodes d'évolution des PNN sous VP16 (16,17). Schématiquement, on s'attend donc à 3 périodes distinctes suivant l'administration du traitement par VP16, une période où le nombre de PNN diminue, la période où la toxicité est maximale et le nombre de PNN est au plus bas puis une période après l'hématotoxicité où le nombre de PNN augmente.

Les dates et les durées de ces périodes seront choisies en fonction de la distribution des PNN sous VP16 retrouvée dans notre cohorte de patient. Le modèle linéaire mixte sera ensuite appliqué sur chacune de ces périodes.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (4.1.3) le package utilisé est « nlme », avec un risque alpha fixé à 5%.

# RÉSULTATS

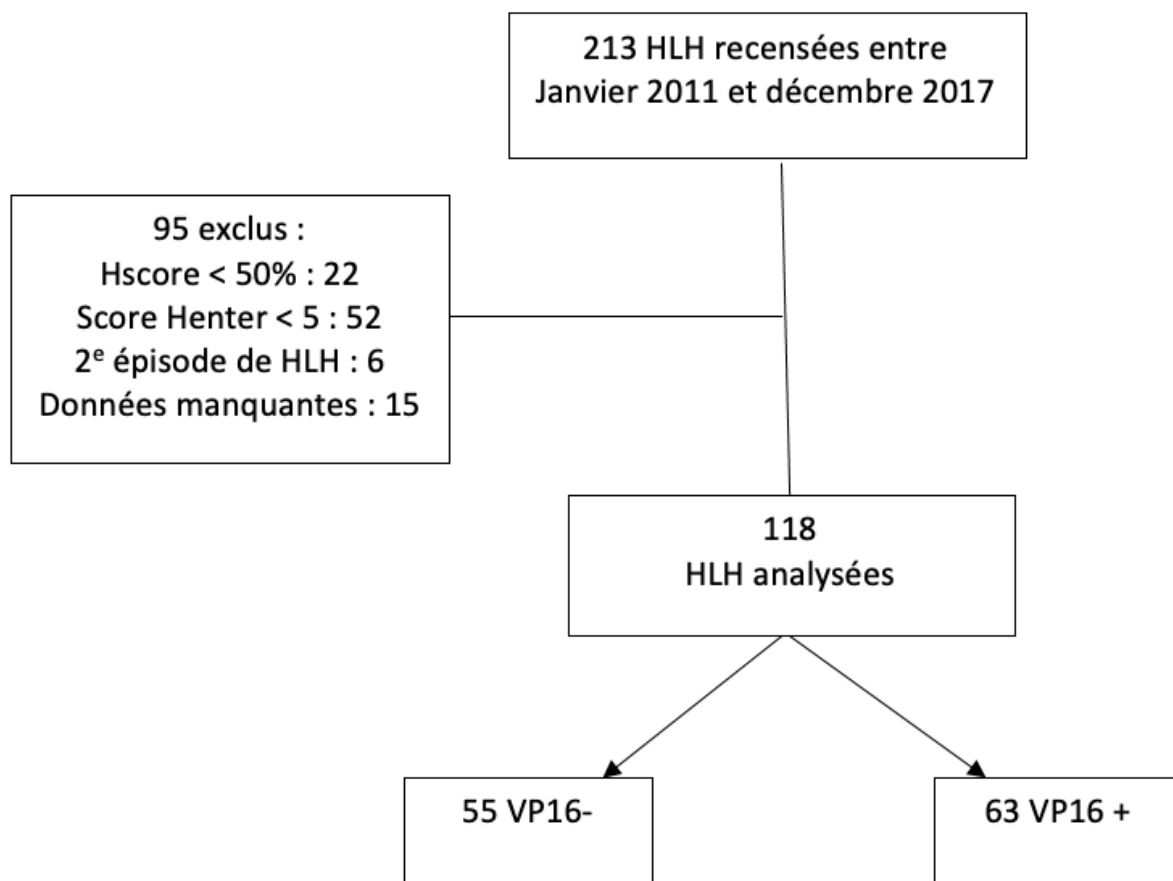
## 1. Description de la cohorte

### 1. 1. Caractéristiques de la population

Nous avons inclus 118 patients, 63 patients ont été traités par VP16 (groupe VP16+) et 55 patients non traités par VP16 (groupe VP16-) (Figure 1).

#### **Figure 1 : Flow chart**

Dans l'analyse finale, 118 patients étaient étudiés (sont exclus 22 patients pour H score < 50%, 52 patients pour score de Henter < 5, 6 pour 2e épisode de HLH, 15 pour données manquantes). 63 patients ont reçu de l'étoposide (VP16 +) et 55 patients n'en ont pas reçu (VP16 -).



Les caractéristiques de la population sont décrites dans le tableau I.

L'âge moyen était de 53.8 ans (19.5), il y avait 52 (44.1%) femmes sans différence significative entre les 2 groupes.

Concernant les étiologies de l'HLH, les hémopathies malignes et les causes auto immunes/auto inflammatoires étaient majoritaires dans notre cohorte. Nous constatons une tendance à plus d'hémopathie dans le groupe VP16+ avec 45 hémopathies (71,4%) contre 30 hémopathies (54.5%) dans le groupe VP16-,  $p=0.087$ . Il y a une tendance à plus de trigger viral par EBV dans le groupe VP16+ par rapport au VP16- (respectivement 20 (31%) EBV vs 9 (16%) EBV,  $p=0.052$ ).

Concernant le nombre de PNN, il semble moins important dans le groupe VP 16+ à 3.5 (5.8) G/L vs 2.6 (3.4) G/L dans le groupe VP16-. Le nombre de neutropénie sévère  $< 0.5$  G/L à l'inclusion est similaire entre les groupes (respectivement 7 (12.9%) vs 10 (15.9%) patients avec  $PNN < 0.5$  G/L,  $p = 0.629$ ). Il n'y avait pas de différence significative à l'inclusion sur les autres lignées.

**Tableau I : Description de la population selon l'administration de VP16**

<b>Variable N (%) ou moyenne (écart type)</b>	<b>VP16-, N = 55<sup>1</sup></b>	<b>VP16+, N = 63<sup>1</sup></b>	<b>Total N=118<sup>1</sup></b>	<b>p-value</b>
<b>Age (ans)</b>	52.5 (19.8)	54.9 (19.4)	53.8 (19.5)	0.500 <sup>2</sup>
<b>Sexe</b> (femmes, %)	26 (47.3%)	26 (41.3%)	52 (44.1%)	0.639 <sup>3</sup>
<b>Centre <sup>a</sup></b>				0.013 <sup>3</sup>
Angers	23 (41.8%)	21 (33.3%)	44 (37.3%)	
Lille	12 (21.8%)	13(20.6%)	25 (21.2%)	
Necker, APHP	7(12.7%)	23 (36.5%)	30 (25.4%)	
Avicenne, APHP	13 (23.6%)	6 (9.5%)	19 (16.1%)	
<b>Immunodépression sous-jacente</b>	14 (25.5%)	13 (20.6%)	27 (22.9%)	0.688 <sup>3</sup>
<b>Hépatomégalie (n=115)</b>	29/54 (53.7%)	31/61 (50.8%)	60/115 (52.2%)	0.903 <sup>3</sup>
<b>Splénomégalie (n=115)</b>	36/54 (66.7%)	45/61 (72.6%)	81/115 (69.8%)	0.625 <sup>3</sup>
<b>Hémophagocytose (n=115)</b>	35/54 (63.6%)	43/61 (68.3%)	78/115 (66.1%)	0.739 <sup>3</sup>
<b>H Score (points)</b>	229.3 (32.6)	254.2 (35.5)	242.6 (36.2)	<0.001 <sup>2</sup>
<b>Probabilité HScore (%)</b>	92.6 (10.5)	96.7 (7.7)	94.8 (9.3)	0.020 <sup>2</sup>
<b>Score de Henter (points)</b>	5.5 (0.63)	5.7 (0.76)	5.6 (0.70)	0.347 <sup>2</sup>
<b>PNN à l'inclusion (G/L)</b>	3.5 (5.8)	2.6 (3.4)	3.0 (4.7)	0.358 <sup>2</sup>
<b>PNN &lt; 0.5 G/L à l'inclusion</b>	7 (12.7%)	10 (15.9%)	17(14.4 %)	0.627 <sup>1</sup>
<b>Hémoglobine à l'inclusion (g/dL)</b>	9.8 (1.8)	9.1 (1.3)	9.4 (1.6)	0.142 <sup>2</sup>
<b>Plaquettes à l'inclusion (G/L)</b>	116.2 (116.2)	73.1 (60.4)	93.9 (93.7)	0.101 <sup>2</sup>
<b>Leucocytes à l'inclusion (G/L)</b>	4.4 (4.7)	5.4 (6.8)	4.9 (5.8)	0.538 <sup>2</sup>
<b>Lymphocytes à l'inclusion (G/L)</b>	1.0 (1.4)	1.8 (4.8)	1.4 (3.6)	0.451 <sup>2</sup>
<b>Pourcentage de LT CD8+ activés</b>	28.0(31.0)	47.1(30.5)	36.3 (31.7)	0.067 <sup>3</sup>
<b>Étiologies</b>				
<b>Hémopathie</b>	30 (54.5%)	45 (71.4%)	75 (63.6%)	0.087 <sup>3</sup>
<b>Lymphome</b>	18 (32.7%)	31 (49.2%)	49 (41.5%)	
<b>Hodgkin</b>	2 (3.6%)	6 (9.5%)	8 (6.8%)	
<b>Lymphome B</b>	11 (20.0%)	12 (19.0%)	23 (19.5%)	
<b>Lymphome T</b>	5 (9.1%)	13 (20.6%)	18 (15.3%)	
<b>Lymphoprolifération liée à EBV</b>	1 (1.8%)	8 (12.7%)	9 (7.6%)	
<b>Autres hémopathies</b>	11 (20.0%)	4 (6.3%)	15 (12.7%)	
<b>Cancer solide</b>	2 (3.6%)	2 (3.2%)	4 (3.4%)	
<b>Auto immune/auto inflammatoire</b>	14 (25.5%)	9 (14.3%)	23 (19.5%)	
<b>Infectieuse</b>	5 (9.1%)	2 (3.2%)	7 (5.9%)	

<b>Infection à mycobactérie</b>	3 (5.5%)	1 (1.6%)	4 (3.4%)	
<b>Infection à bactérie intracellulaire</b>	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (0.8%)	
<b>Infection parasitaire</b>	2 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	
<b>Génétique</b>	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.7%)	
<b>Absence de cause retrouvée</b>	7 (12.7%)	5 (7.94%)	12 (10.2%)	
<b>Trigger viral</b>	13 (23.6%)	23 (36.5%)	36 (30.5%)	0.189 <sup>3</sup>
<b>Herpesviridae</b>	12 (21.8%)	23 (36.5%)	35 (29.7%)	
<b>EBV</b>	9 (16.4%)	20 (31.7%)	29 (24.6%)	0.052 <sup>3</sup>
<b>CMV</b>	1 (1.8%)	3 (4.8%)	4 (3.4%)	
<b>Autre trigger viral</b>	2 (3.6%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)	

Tableau I : légende :

1. Effectif (%) ; Médiane (1er quartile : 3e quartile) ; Moyenne (écart type)

2. Welch Two Sample t-test

3. Pearson's Chi-squared test

a : Pour les centres les N (%) sont exprimés en fonction du Groupe VP16- ou VP16+ ou total  
LT CD8+ activés : lymphocytes T CD8 activés

## 1.2. Traitements reçus pour l'HLH

L'administration des traitements sont décrits dans le tableau II.

Il y a une tendance à plus de chimiothérapies cytopéniantes administrées dans le groupe VP16+, 33 (52.4%) vs 18 (32.7%) dans le groupe VP16-, p=0.050.

Sur Angers, le G-CSF a été administré chez 16/43 patients, 8 patients (36.8%) dans le groupe VP16- et 8 patients (38%) dans le groupe VP16+.

La dose d'étoposide administrée était de 150 mg/m<sup>2</sup> par injection, ajustée à 100 mg/m<sup>2</sup> si insuffisance rénale ou hépatique.

**Tableau II : Traitements reçus en fonction de l'administration de VP16**

	VP16 - N= 55	VP16 + N=63	Total N=118	p value
<b>Chimiothérapie</b>	18 (32.7%)	33 (52.4%)	51 (43.2%)	0.050 <sup>1</sup>
<b>Endoxan</b>	1 (1.8%)	8 (12.7%)	9 (7.6%)	0.035 <sup>2</sup>
<b>IgIV</b>	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.7%)	0.498 <sup>2</sup>
<b>Rituximab</b>	2 (3.6%)	9 (14.3%)	11 (9.3%)	0.060 <sup>2</sup>
<b>Anti IL 1</b>	1 (1.8%)	2 (3.2%)	3 (2.5%)	0.567 <sup>2</sup>
<b>Corticoïdes</b>	6 (10.9%)	9 (14.3%)	15 (12.7%)	0.582 <sup>1</sup>
<b>Antibiotiques</b>	9 (16.4%)	2 (3.2%)	11 (9.3%)	0.023 <sup>2</sup>
<b>Antiviral</b>	3 (5.5%)	3 (4.8%)	6 (5.1%)	>0.99 <sup>2</sup>
<b>Autres traitements</b>	10 (18.2%)	2 (3.2%)	12 (10.2%)	0.011 <sup>2</sup>

Tableau II : légendes :

1. Pearson's Chi-squared test
2. Test exact de Fisher

### 1. 3. Mortalité et infections

Il y a eu dans les 30 premiers jours au total 44 complications infectieuses dont 19 bactériémies (26%) et 15 pneumopathies (20.8%). 20 patients avaient plusieurs points d'appel infectieux. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes, 27 patients ont présenté une infection dans le groupe VP16+ et 17 patients dans le groupe VP16-,  $p=0.363$ .

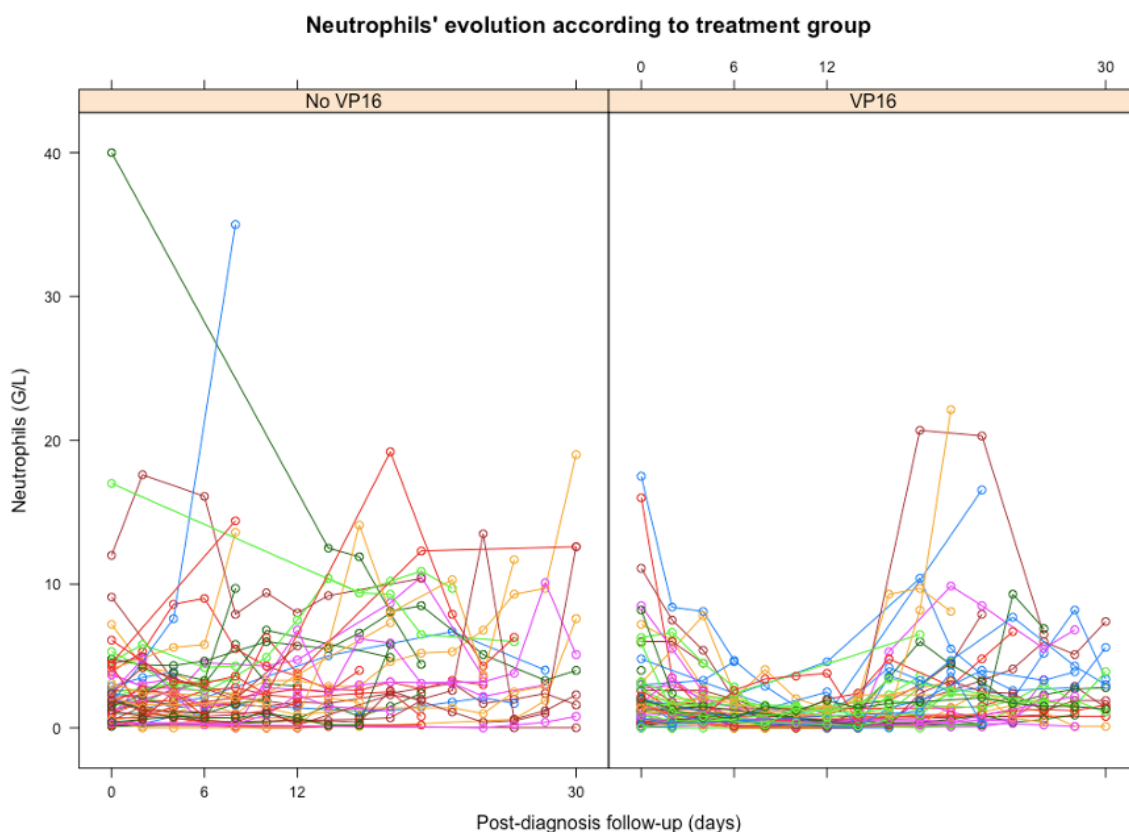
Le taux de mortalité à 1 mois est à 33/118 (27.9%). Dans le groupe VP16+ le taux est à 20/63 (31%) vs 13/55 (23.6%) dans le groupe VP16-,  $p=0.461$ .

## 2. Évolution et modélisation des PNN :

### 2. 1 Distribution des PNN

**Figure 2:** Distribution brute des PNN de chaque patient au cours des 30 premiers jours dans les groupes VP16- (No VP16) et VP16+ (VP16)

Légende : 1 patient = 1 courbe.



Dans le groupe VP16, il semble y avoir un déclin rapide des PNN dans les premiers jours, puis une phase de plateau et une augmentation vers J12 (Figure 2).

Nous avons utilisé cette distribution pour la modélisation par le modèle linéaire mixte.

La période de suivi a été découpée en 3 périodes selon l'évolution des PNN :

- P0 : [J0 – J6[ : première période au cours de laquelle le nombre de PNN diminue.
- P1 : [J6 – J14[ : la deuxième période de J6 à J12 correspond à la période au cours de laquelle la neutropénie induite par le VP16 est la plus importante.
- P2 : [J14 – J30] : la troisième période correspond à J14-J30 au cours de laquelle le nombre de PNN augmente.

## 2.2. Comparaison de l'évolution des PNN selon le modèle linéaire mixte

### 2.2.1 Analyse des interactions entre l'évolution des PNN et le VP16

**Tableau III:** Modèle linéaire mixte sur les PNN en analyse multivariée en ajustant sur le sexe, l'âge, l'administration concomitante d'une chimiothérapie.

	Interaction temps*VP16 (Coefficient)	Écart type	p value
Période 1 [J6-J14[	0.102	0.220	0.643
Période 2 [J14-J30]	0.232	0.184	0.207

La période 0 est considérée comme la période de référence sans l'effet du VP16.

Pour la période P1, l'évaluation de l'interaction entre l'évolution du nombre de PNN et le VP16 retrouve un coefficient de 0.102 non significatif  $p=0.643$ .

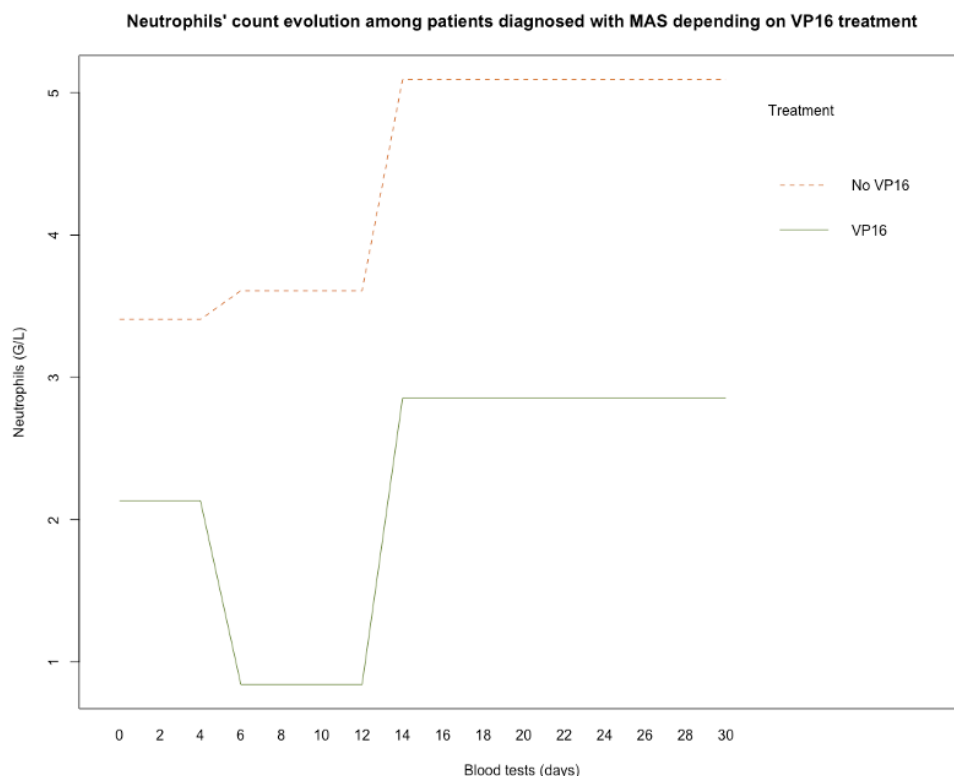
Pour la période P2, les résultats sont semblables à la période P1, l'évaluation de l'interaction entre l'évolution du nombre de PNN et le VP16 retrouve un coefficient de 0.232 non significatif  $p=0.207$ .

Il n'y a pas d'interaction significative entre l'évolution des PNN et le VP16 sur les périodes P1 et P2 (tableau 3).



### 2.2.2. Modélisation

**Figure 3 : Modélisation de l'évolution des PNN dans les 30 premiers jours chez les patients avec HLH selon l'administration de VP16 divisée en 3 périodes P0 [J0-J6[, P1 [J6-J14[, P2 [J14- J30]. Facteurs d'ajustement : sexe, âge, administration d'une autre chimiothérapie hématotoxique.**



Il s'agit d'une modélisation simple qui reprend pour chaque période le taux moyen de PNN calculé sur chaque période avec le modèle linéaire mixte ajusté sur les facteurs confondants.

Modélisé de cette façon, l'évolution des PNN semble différente entre les 2 groupes.

Le taux de départ de PNN semble inférieur dans le groupe VP16 +. Après l'introduction de l'étoposide, le taux de PNN diminue rapidement à partir de J4-J6 pour être inférieur à 1 G/L puis remonte vers J12.

A l'inverse dans le groupe VP16-, le nombre de PNN est stable puis augmente (Figure 3).

## 2.3 Analyse sur Angers

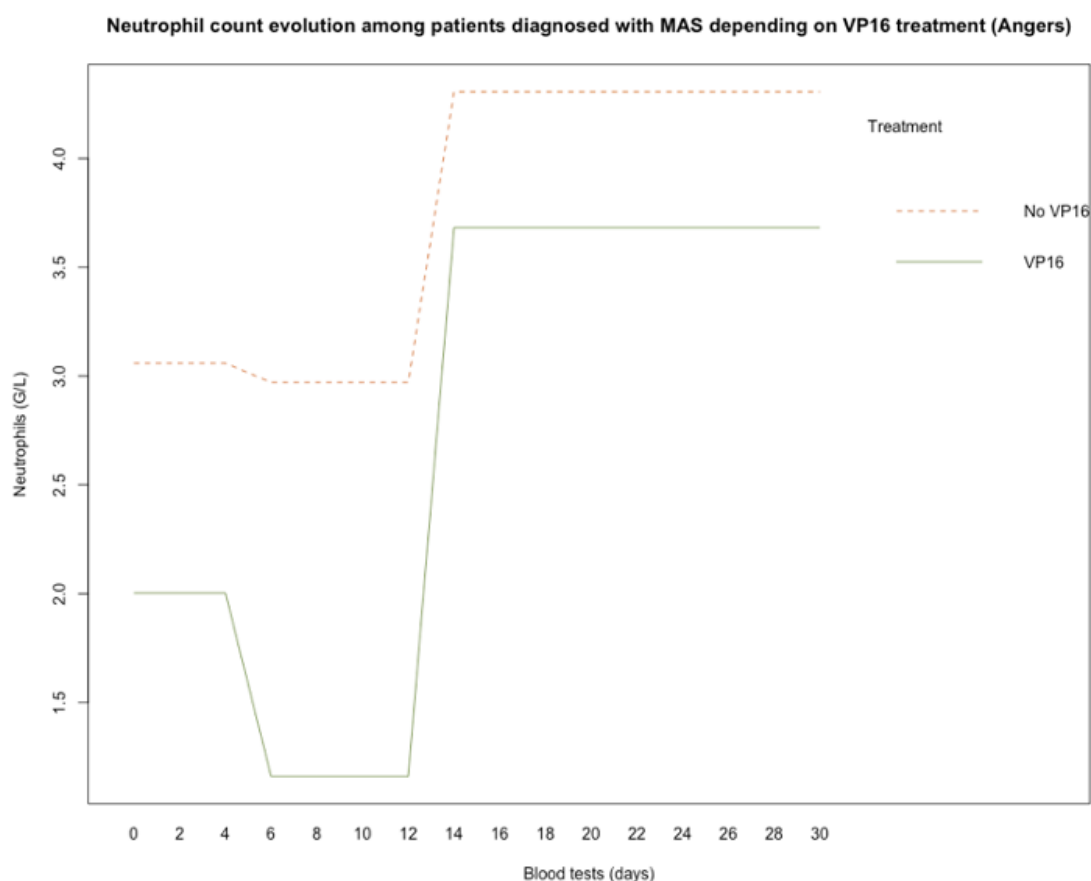
**Tableau IV :** Modèle linéaire mixte sur les PNN en analyse multivariée en ajustant sur le sexe, l'âge, l'administration concomitante d'une autre chimiothérapie, l'administration de G-CSF dans le centre d'Angers.

	Interaction temps*VP16 (Coefficient)	Écart type	p-value
Période 1 [J6-J14[	0.076	0.368	0.836
Période 2 [J14-J30]	0.527	0.318	0.099

Nous avons effectué la même analyse (tableau IV) en prenant en compte comme facteur confondant le G-CSF chez les patients d'Angers (N= 43), en plus des facteurs confondants précédents (administration de chimiothérapie, âge, sexe).

L'évaluation de l'interaction de l'évolution dans le temps du nombre de PNN et l'administration de VP16 retrouve un coefficient positif à 0.076 pour la période 1 et à 0.527 pour la période 2. Dans cette configuration, nous ne retrouvons pas de différence significative sur l'évolution des PNN dans les périodes 1 et 2.

**Figure 4 : Modèle linéaire mixte avec G-CSF : modélisation de l'évolution des PNN chez les patients HLH en fonction du traitement par VP16 divisée en 3 périodes P0 [J0-J6[, P1 [J6-J14[, P2 [J14- J30]. Facteurs d'ajustement : sexe, âge, administration d'une autre chimiothérapie hématotoxique, administration de G-CSF.**



Sur la modélisation (figure 4), en ajustant sur l'administration de G-CSF en plus du sexe, de l'âge, de l'administration de chimiothérapie hématotoxique, nous observons :

- Le nombre de PNN diminue légèrement dans la période P1.
- L'écart entre le taux moyen de PNN dans la période P2 est peu important (4.3 G/L vs 3.6 G/L).

## DISCUSSION

L'HLH est une pathologie rare et pouvant être très sévère avec un risque d'évolution à court terme vers une défaillance multiviscérale. Il existe donc une urgence diagnostique et thérapeutique. L'HLH sévère se caractérise par des cytopénies majeures, mais malgré le caractère urgent de la mise en place d'un traitement, les praticiens ont souvent une réticence à l'utilisation de l'étoposide, traitement hématotoxique et notamment neutropéniant. Néanmoins, il n'existe pas d'évaluation précise de cette neutropénie induite du VP16 dans l'HLH. Pour cela, nous avons étudié l'évolution des PNN dans notre cohorte de 118 patients selon l'administration de VP16.

Les caractéristiques générales de notre cohorte sont globalement comparables à celles retrouvées dans la littérature. L'âge moyen dans notre cohorte est de 53.8 ans, l'âge médian est de 48 ans dans les cohortes de Rivière (22) et d'Otrock (23), 46 ans dans la cohorte de Valade (24), 51 ans dans la cohorte de Zhang (25) et 51.4 ans dans celle de Brito-Zerón (26). La proportion de femmes de notre cohorte est de 44.1% ce qui est similaires aux autres séries Zhang (47%) (25), Otrock (44%) (23) et Brito-Zeron (40%) (26).

La proportion de causes malignes dans notre cohorte (67 %) est similaire à celle de Valade (73%) (24) mais moins importante par rapport à Otrock (28%) (23), Rivière (57%) (22) et Zhang (53%) (25).

Les HLH secondaires à une hémopathie maligne sont de moins bon pronostic. Malgré la proportion importante d'hémopathies dans notre cohorte, la mortalité à 1 mois (27.9%) est semblable à celle retrouvée dans les séries de Rivière (20.4%) (22) et Otrock (30%) (23) et moins importante que d'autres séries telle que celle de Naymagon (50%) (27).

Concernant la neutropénie au diagnostic, dans la plus large revue de la littérature comprenant 2000 HLH de l'adulte (26), elle est plus marquée que dans notre cohorte avec des PNN < 1 G/L dans 42 % des cas, seulement 28.9% dans notre étude et des PNN < 0.5 G/L dans 23% des cas contre 14.4% dans notre cohorte.

Ce travail a été mené afin d'analyser l'impact de l'étoposide sur l'éventuelle aggravation de la neutropénie, qui peut favoriser un plus grand risque infectieux. Pour évaluer l'effet de l'étoposide sur l'évolution des PNN nous avons choisis le modèle linéaire mixte. Ce modèle permet d'appliquer un effet aléatoire sur chaque patient, l'évolution des PNN et le taux initial de PNN étant différent entre les patients. Les facteurs d'ajustement choisis sont l'âge, le sexe, l'administration concomitante d'une chimiothérapie hématotoxique et l'administration de G-CSF sur Angers uniquement. L'âge > 65 ans, l'insuffisance rénale et l'hypoalbuminémie sont les facteurs favorisant la toxicité médullaire de l'étoposide dans l'étude de Joel et al. (16). Nous n'avons pas ajusté sur l'hypoalbuminémie, les patients avec une HLH ayant dans le contexte hyperinflammatoire une hypoalbuminémie. Les doses d'étoposide étaient ajustées en cas d'insuffisance rénale, nous n'avons pas ajouté ce paramètre à l'analyse. Dans l'étude de Zhu et al. (28), l'association de l'étoposide avec un agent alkylant majeure également la neutropénie justifiant que l'on ajuste l'analyse sur la présence ou non d'une chimiothérapie associée.

Dans notre modélisation, on note une diminution des PNN dans le groupe VP16+ notamment dans la période [J6-J14[, qui n'est pas présente dans le groupe VP16-. L'absence de différence statistiquement significative avec le modèle linéaire mixte peut être expliquée par un manque de puissance. Afin de mettre en évidence cette différence, une analyse complémentaire avec un autre modèle statistique plus complexe comme un modèle ANOVA ou un modèle de régression polynomiale serait intéressante par la suite.

Cette aggravation de la neutropénie est similaire aux données connues sur l'hématotoxicité de l'étoposide. En revanche, le délai est plus précoce que dans les études de pharmacodynamique sur ce traitement. Cependant, ces études ont été réalisées chez des patients traités pour des cancers solides indemnes d'une atteinte médullaire, sans neutropénie préalable (16,17). Par ailleurs, dans des essais sur la préparation à la greffe de moelle osseuse ou l'étoposide seul est utilisé à visée myélosuppressive, il y a 67% des patients qui ont une neutropénie fébrile, mais les doses sont vingt fois supérieures aux doses utilisées dans l'HLH (29). Il est intéressant de souligner que pour les doses utilisées dans l'HLH, cette toxicité paraît de courte durée de J6 à J12, le taux de polynucléaires neutrophiles remonte ensuite autour de 3 G/L, or il est bien

établi que les complications infectieuses des patients neutropéniques surviennent à partir de 7 jours de neutropénie profonde ( $\text{PNN} < 0.5 \text{ G/L}$ ) (30).

L'HLH en tant que telle est pourvoyeuse de complications infectieuses (31). En effet, sans traitement, l'HLH sévère peut évoluer vers une neutropénie sévère. Un premier travail sur cette cohorte a montré qu'en cas de HLH sévère et de mauvais pronostic, il est préférable d'introduire un traitement par VP16, le risque de décès étant plus important que le risque infectieux induit par le traitement (32).

Dans l'analyse sur Angers, l'écart du nombre de PNN entre les groupes semble moins important en prenant en compte le G-CSF. Dans les recommandations (ESMO, ASCO) l'utilisation du G-CSF est largement recommandée dans les protocoles de chimiothérapie contenant du VP16 (33). Dans notre cohorte il a été utilisé en cas d'administration concomitante d'une chimiothérapie dans les HLH secondaires à une hémopathie maligne. Il est difficile de conclure sur son intérêt dans l'HLH secondaire aux autres causes (auto-immunes, infectieuses). Une des réserves à son utilisation dans l'HLH est que le G-CSF majore l'action du GM-CSF (34), lui-même responsable de la prolifération des macrophages, ces derniers étant au centre de la cascade inflammatoire de l'HLH.

Notre étude comporte plusieurs limites. Notre cohorte de 118 patients reste importante par rapport aux autres cohortes de la littérature. Cependant, le caractère rétrospectif entraîne des données manquantes au cours du suivi, notamment sur le nombre de mesure de PNN à l'origine d'un défaut de puissance. De plus, les données sur l'administration de G-CSF ne sont disponibles que sur le centre d'Angers, limitant cette analyse à ce centre et constituant un biais sur l'analyse principale. Enfin, il y a une hétérogénéité entre les schémas et les doses d'administrations de l'étoposide entre les patients.

Les recommandations actuelles tendent vers l'utilisation de l'étoposide en traitement de première ligne voire deuxième ligne en fonction de la cause (10,35). En effet, ayant une action rapide (12), ce traitement apparaît précieux pour intervenir précocement, dans l'attente d'un

traitement spécifique. Notre étude transmet des données rassurantes quant à son utilisation dans la prise en charge initiale et au risque de neutropénie qui semble minime et de courte durée dans notre cohorte de patient. Une étude avec une plus grande puissance statistique serait intéressante pour pouvoir confirmer ces résultats, sur un plus grand effectif ou avec une autre analyse statistique.

Récemment, plusieurs molécules sont en cours d'étude dans le traitement de l'HLH.

Les inhibiteurs de JANUS Kinase (JAKi) semblent être prometteurs (36,37). Dans l'étude de Wang J et Al étudiant les HLH réfractaires sur 34 patients, le ruxolitinib permet une réponse partielle ou complète dans 25/34 cas avec un délai d'action moyen de 2 semaines. Les effets indésirables rapportés sont des cytopénies, y compris de grade 3/4 et une cytolyse hépatique (38). Le risque d'infection et l'hématotoxicité étaient déjà constatées dans d'autres pathologies où les JAKi sont largement utilisés. Dans la thrombocythémie essentielle, il est retrouvé un surrisque de zona et de pneumopathies, ainsi qu'une myélotoxicité avec neutropénies (15%), anémie (20%) et thrombopénie (3%) (39).

Une étude sur l'emapalumab, un inhibiteur de l'interféron gamma, a mis en évidence une survie de 73 % à 1 an sur les HLH primaires de l'enfant (40). Il n'y a pas d'hématotoxicité constatée mais une augmentation du risque infectieux avec 8 infections sévères et 1 décès par choc septique sur 34 patients. Il n'y a pas encore de données chez l'adulte.

A la lumière de ces différentes études, les alternatives thérapeutiques de l'étoposide semblent être également hématotoxiques avec un risque infectieux majoré dans l'HLH.

## **CONCLUSION**

Dans la prise en charge de l'HLH de l'adulte, l'étoposide est responsable d'une aggravation minime et de courte durée de la neutropénie. Ces données sont rassurantes quant à l'administration de l'étoposide dont l'administration ne doit pas être retardée par crainte d'une aggravation de la neutropénie en cas d'HLH sévère.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med.* oct 2010;36(10):1695-702.
2. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* août 2013;162(3):376-82.
3. Chaturvedi V, Marsh RA, Zoref-Lorenz A, Owsley E, Chaturvedi V, Nguyen TC, et al. T-cell activation profiles distinguish hemophagocytic lymphohistiocytosis and early sepsis. *Blood.* 29 avr 2021;137(17):2337-46.
4. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev.* sept 2019;291(1):174-89.
5. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med.* 2012;63:233-46.
6. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol.* déc 2017;49:20-6.
7. Retamozo S, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Flores-Chávez A, Soto-Cárdenas MJ, Ramos-Casals M. Hemophagocytic syndrome and COVID-19. *Clin Rheumatol.* avr 2021;40(4):1233-44.
8. Miller PG, Sperling AS, Gibson CJ, Viswanathan K, Castellano C, McConkey M, et al. Contribution of clonal hematopoiesis to adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 24 déc 2020;136(26):3051-5.
9. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 1 oct 2002;100(7):2367-73.
10. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 6 juin 2019;133(23):2465-77.
11. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide Selectively Ablates Activated T Cells To Control the Immunoregulatory Disorder Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Immunology.* 1 janv 2014;192(1):84-91.
12. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 15 mai 2001;19(10):2665-73.
13. Ambruso DR, Hays T, Zwartjes WJ, Tubergen DG, Favara BE. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP 16-213. *Cancer.* 15 mai 1980;45(10):2516-20.
14. Joel SP, Shah R, Slevin ML. Etoposide dosage and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;34 Suppl:S69-75.
15. Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 5 nov 2015;126(19):2186-92.
16. Joel SP, Shah R, Clark PI, Slevin ML. Predicting etoposide toxicity: relationship to organ function and protein binding. *J Clin Oncol.* janv 1996;14(1):257-67.
17. Toffoli G, Corona G, Sorio R, Robieux I, Basso B, Colussi AM, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2001;52(5):511-9.
18. Zoller EE, Lykens JE, Terrell CE, Aliberti J, Filipovich AH, Henson PM, et al. Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation. *Journal of Experimental Medicine.* 30 mai 2011;208(6):1203-14.
19. Yuda M, Aizawa S, Tsuboi I, Hirabayashi Y, Harada T, Hino H, et al. Imbalanced M1 and M2 Macrophage Polarization in Bone Marrow Provokes Impairment of the Hematopoietic Microenvironment in a Mouse Model of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2022;45(11):1602-8.
20. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* sept 2014;66(9):2613-20.
21. Henter JI, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* févr 2007;48(2):124-31.
22. Rivièrè S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med.* nov 2014;127(11):1118-25.
23. Otróck ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *American Journal of Hematology.* 2015;90(3):220-4.
24. Valade S, Azoulay E, Galicier L, Boutboul D, Zafrani L, Stepanian A, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore).* oct 2015;94(40):e1692.
25. Zhang Q, Li L, Zhu L, Zhu J, Yang X, Zhou D, et al. Adult onset haemophagocytic lymphohistiocytosis prognosis is affected by underlying disease: analysis of a single-institution series of 174 patients. *Swiss Med Wkly.* 10 sept 2018;148:w14641.
26. Brito-Zerón P, Kostov B, Moral-Moral P, Martínez-Zapico A, Díaz-Pedroche C, Fraile G, et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults With Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 1 août 2018;2(3):267-76.



27. Naymagon L, Tremblay D, Mascarenhas J. The Efficacy of Etoposide-Based Therapy in Adult Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Acta Haematol.* 2021;144(5):560-8.
28. Zhu Y, Guo D, Kong X, Liu S, Yu C. A Risk-Prediction Nomogram for Neutropenia or Febrile Neutropenia after Etoposide-Based Chemotherapy in Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. *Pharmacology.* 2022;107(1-2):69-80.
29. Hyun SY, Cheong JW, Kim SJ, Min YH, Yang DH, Ahn JS, et al. High-dose etoposide plus granulocyte colony-stimulating factor as an effective chemomobilization regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin Lymphoma previously treated with CHOP-based chemotherapy: a study from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* janv 2014;20(1):73-9.
30. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* févr 1966;64(2):328-40.
31. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* oct 2002;24(7):550-4.
32. Lacout C. Infectious risk with Etoposide in macrophagic activation syndrome: INFETOMAS study. Angers: Université Angers; 2019. p. 81.
33. Smith TJ, Bohlke K, Armitage JO. Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract.* nov 2015;11(6):511-3.
34. Winter JN, Lazarus HM, Rademaker A, Villa M, Mangan C, Tallman M, et al. Phase I/II study of combined granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for the mobilization of hematopoietic progenitor cells. *J Clin Oncol.* janv 1996;14(1):277-86.
35. Horne A, von Bahr Greenwood T, Chiang SCC, Meeths M, Björklund C, Ekelund M, et al. Efficacy of Moderately Dosed Etoposide in Macrophage Activation Syndrome-Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Rheumatol.* oct 2021;48(10):1596-602.
36. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, Devata S, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* déc 2019;6(12):e630-7.
37. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 16 févr 2021;12:614704.
38. Wang J, Wang Y, Wu L, Wang X, Jin Z, Gao Z, et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* mai 2020;105(5):e210-2.
39. Harrison CN, Mead AJ, Panchal A, Fox S, Yap C, Gbandi E, et al. Ruxolitinib vs best available therapy for ET intolerant or resistant to hydroxycarbamide. *Blood.* 26 oct 2017;130(17):1889-97.
40. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 7 mai 2020;382(19):1811-22.

## LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Flow chart.....	10
<u>Figure 2</u> : Distribution brute des PNN de chaque patient au cours des 30 premiers jours dans les groupes VP16- et VP16+.....	15
<u>Figure 3</u> : Modélisation de l'évolution des PNN dans les 30 premiers jours selon l'administration de VP16 divisée en 3 périodes P0 [J0-J6[, P1 [J6-J14[, P2 [J14-J30].....	17
<u>Figure 4</u> : Modélisation de l'évolution des PNN en fonction du traitement par VP16 divisée en 3 périodes P0 [J0-J6[, P1 [J6-J14[, P2 [J14- J30]. Facteurs d'ajustement : sexe, âge, administration d'une autre chimiothérapie hématotoxique, administration de G-CSF.....	19

## LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Description de la population selon l'administration de VP16.....	12
<u>Tableau II</u> : Traitements reçus en fonction de l'administration de VP16.....	14
<u>Tableau III</u> : Modèle linéaire mixte des PNN en analyse multivariée en ajustant sur le sexe, l'âge, l'administration concomitante d'une chimiothérapie. ....	16
<u>Tableau IV</u> : Modèle linéaire mixte des PNN en analyse multivariée en ajustant sur le sexe, l'âge, l'administration concomitante d'une autre chimiothérapie, l'administration de G-CSF dans le centre d'Angers .....	18

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>III</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>4</b>
<b>MÉTHODES .....</b>	<b>7</b>
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>10</b>
1. Description de la cohorte.....	10
1.1. Caractéristiques générales de la population.....	10
1.2. Traitements reçus pour l'HLH.....	13
1.3. Mortalité et infections.....	14
2. Evolution et modélisation des PNN.....	15
2.1. Distribution des PNN.....	15
2.2. Comparaison de l'évolution des PNN selon le modèle linéaire mixte.....	16
2.2.1. Analyse de l'interaction entre l'évolution des PNN et le VP16.....	16
2.2.2. Modélisation.....	17
2.3. Analyse sur Angers.....	18
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>24</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>26</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>27</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>28</b>

## Neutropénie dans l'hémophagocytose histio-lymphocytaire de l'adulte traitée par Etoposide

### RÉSUMÉ

#### Introduction

L'hémophagocytose histio-lymphocytaire (HLH) est un syndrome sévère grevé d'une mortalité élevée, notamment du fait de cytopénies sévères. La prise en charge repose en partie sur l'administration rapide de VP16 en cas d'atteinte sévère. Ce traitement hématotoxique est également pourvoyeur de neutropénie pouvant majorer le risque d'infections secondaires. En cas de HLH sévère, les patients sont plus neutropéniques, ce qui peut entraîner une crainte à son utilisation et retarder son administration. Les données sur la neutropénie induite par le VP16 dans l'HLH sont limitées dans la littérature. L'objectif est de comparer et modéliser l'évolution de la neutropénie en fonction de l'administration de VP16 dans l'HLH.

#### Sujets et Méthodes

Les HLH de l'adulte dans 4 centres en France ont été inclus du 01/01/11 au 31/12/17. Les patients ont été divisés en 2 groupes selon l'administration ou non de VP16 (groupes VP16+ et VP16-). Nous avons utilisé un modèle linéaire mixte afin de comparer l'évolution des polynucléaires neutrophiles entre les groupes sur 30 jours. Les facteurs d'ajustement utilisés sont l'âge, le sexe et l'administration concomitante d'une chimiothérapie cytotoxique.

#### Résultats

118 patients ont été inclus dans la cohorte dont 63 dans le groupe VP16+ et 55 dans le groupe VP16-. L'âge moyen était de 53.8 ans. L'HLH était secondaire à une cause maligne dans 66.9% des cas. Il y avait 28.9% de patients neutropéniques (PNN < 1G/L) au diagnostic, 33.3% dans le groupe VP16+ et 23.6% dans le groupe VP16-. La distribution des PNN dans le groupe VP16 se divisait en 3 périodes. La première [J0-J6], où le taux de PNN diminue. La deuxième [J6-J14], où l'hématotoxicité est maximale et le taux de PNN est au nadir de J6 à J14. La troisième [J14-J30], où le nombre de PNN augmente. Dans le groupe VP16- le nombre de PNN ne diminue pas. La différence entre l'évolution des PNN entre les groupes n'est pas statistiquement significative selon le modèle linéaire mixte.

#### Conclusion

Dans la prise en charge de l'HLH de l'adulte, l'étoposide est responsable d'une aggravation minime et de courte durée de la neutropénie. Ces données semblent conforter l'introduction rapide d'étoposide dans l'HLH. La crainte d'aggraver la neutropénie ne doit pas retarder son administration dans le HLH sévère.

**Mots-clés :** hémophagocytose lympho-histiocytaire, neutropénie, étoposide

## Neutropenia in adult hemophagocytic lymphohistiocytosis treated with Etoposide

### ABSTRACT

#### Introduction

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe syndrome with high mortality with cytopenias. Etoposide is one of the treatment for severe HLH and must be administrated quickly. This hematotoxic treatment also causes neutropenia, which can increase the risk of secondary infections. In severe HLH, neutropenia is more important, and it can delay its administration for fear of worsening neutropenia. Data on VP16-induced neutropenia in HLH are limited in the literature. The purpose is to compare and do a modelization of the evolution of neutrophils according to VP16 administration in HLH.

#### Methods

Adult HLH in 4 centers in France were included from 01/01/11 to 31/12/17. Patients were divided into 2 groups according to the administration or not of VP16 (VP16+ and VP16- groups). We used a linear mixed model to compare the evolution of neutrophils between groups over 30 days. Adjustment factors used were age, gender, and concomitant administration of cytotoxic chemotherapy.

#### Results

118 patients were included in the cohort, 63 in the VP16+ group and 55 in the VP16- group. The median age was 55.5 years. Malignant cause was the most frequent cause, in 66.9% of HLH. 28.9% of patients were neutropenic (neutrophils < 1G/L) at diagnosis, 33.3 % in the VP16+ group and 23.6% in the VP16- group. The distribution of neutrophils in the VP16 group was divided into 3 periods. The first, [D0-D6], where the neutrophils rate decreased. The second, [D6-D14] where the hematotoxicity was maximal and the neutrophils rate was at its nadir. The third, [D14-D30], where the number of neutrophils increased. In the VP16- group, the number of neutrophils did not decrease. The difference between the evolution of neutrophils between groups is not statistically significant according to the mixed linear model.

#### Conclusion

In the management of adult HLH, etoposide is responsible for minimal and short-lived worsening of neutropenia. These data may comfort use of etoposide in HLH. Fear of worsening neutropenia should not delay its administration in severe HLH.

**Keywords :** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, neutropenia, etoposide