

2018-2019

# THÈSE

pour le

## DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en médecine interne

### **Infectious risk with Etoposide in macrophagic activation syndrome: INFETOMAS study**

- 1/ Predicting factors of 30-day mortality in  
hemophagocytic lymphohistiocytosis in a  
multicentric cohort of 170 patients: construction of  
a mortality score
- 2/ Infectious risk with Etoposide in hemophagocytic  
lymphohistiocytosis

**LACOUT Carole**

Née le 01 septembre 1989 à Paris XIV

Sous la direction de M. URBANSKI Geoffrey  
et la co-direction de Mme BLOCH-QUEYRAT Coralie

Membres du jury

Pr HERMINE Olivier	Président
Dr URBANSKI Geoffrey	Directeur
Dr BLOCH-QUEYRAT Coralie	Co-directeur
Dr BELONCLE François	Membre
Pr HUNAUULT-BERGER Mathilde	Membre
Dr LAVIGNE Christian	Membre
Dr TERRIOU Louis	Membre

Soutenue publiquement le :  
23 septembre 2019



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Carole Lacout  
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 **04/09/2019**

# 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
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine

FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine

SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAL Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine

LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
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 Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

#### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie

#### **ATER**

FOUDI Nabil  
KILANI Jaafar  
WAKIM Jamal

Physiologie  
Biotechnologie  
Biochimie et chimie biomoléculaire

Pharmacie  
Pharmacie  
Médecine

**AHU**

BRIS Céline  
CHAPPE Marion  
LEBRETON Vincent

Biochimie et biologie moléculaire  
Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie

Pharmacie  
Pharmacie  
Pharmacie

**CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume

Chimie organique

Pharmacie



# REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Olivier Hermine,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie d'apporter votre grande expertise sur ce travail. J'ai apprécié les échanges et vos précieux conseils sur ce projet. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et mon plus grand respect.

À Madame le Professeur Mathilde Hunault-Berger,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Je vous remercie également pour tout ce que vous m'avez appris lors de mon semestre dans votre service. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Christian Lavigne,

Je vous remercie pour votre soutien, votre confiance et votre accompagnement tout au long de mon internat. J'ai apprécié apprendre avec vous et je vous remercie de me donner l'opportunité de poursuivre à vos côtés.

À Monsieur le Docteur François Beloncle,

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse et je t'en remercie. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as appris lors de mon passage en réanimation médicale.

À Monsieur le Docteur Louis Terriou,

Tu me fais l'honneur d'avoir effectué un très long trajet pour juger cette thèse. Je te remercie également pour ton accueil chaleureux sur Lille lors de mon recueil ainsi que ton aide et tes conseils sur ce projet.

À Madame le Docteur Coralie Bloch-Queyrat,

Je te remercie d'avoir accepté de co-diriger cette thèse, de m'avoir permis de réaliser ce projet. C'est un plaisir de travailler sur cette thématique passionnante. Je te remercie de ta confiance et ton soutien lors de nos nombreuses réunions ayant permis de faire évoluer ce projet.

À Monsieur le Docteur Geoffrey Urbanski,

Je tiens à te remercier d'avoir dirigé ce travail de thèse et surtout pour ta confiance tout au long de ce projet, de ceux passés et, je l'espère, à venir. Merci pour ta patience, ta grande disponibilité, ton encadrement, ta rigueur, pour m'avoir appris le stakhanovisme ce qui a permis de faire grandir petit à petit ce travail, et pour tout ce que tu m'as appris tout au long de l'internat. Merci pour tes conseils avisés et ton soutien pour mes différents projets. Je te suis grandement reconnaissante pour tout cela.

# REMERCIEMENTS

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales d'Angers, du Mans, d'Henri Mondor, de Tenon et de Trousseau, que j'ai croisées sur ma route, pour toutes ces belles rencontres et ces bons moments. Merci d'avoir enrichi ma formation.

Un grand merci à l'équipe de Médecine interne du CHU d'Angers pour leur accueil : aux Docteur Beucher et Ghali pour avoir partagé vos connaissances et votre confiance durant ces semestres. Merci à toute l'équipe paramédicale de Médecine Interne, à la team des secrétaires du 2<sup>ème</sup> étage et à la team HDJ ! C'est un vrai plaisir de venir retravailler à vos côtés.

A tous mes co-internes de ces 6 dernières années avec qui j'ai travaillé, et surtout rigolé (et un peu râlé...) !

Aux internistes (même les récalcitrants qui se revendiquent infectio ou réanimateurs) : Aline et Emilie, Elise, Valentin, Jonathan, Estelle, Pierre, Rafaël, Jim, Camille.

A la team delta 2 pour le soutien dans la dernière ligne droite de cette thèse !

A tous mes amis angevins, quelle chance de vous avoir rencontrés !

A la team angevine du début : Marine (co-castratrice en chef), Flo, Anne-Sophie, Blandine et Guigui (la team caviar), Yasmina, Adrien, Charlotte, Xavier, Claire, PJ, Marion, Marco, Marion B., Henry. A tous ces moments de folie passés et à venir (parce qu'on est en feu) !

Aux autres belles amitiés angevines et mancelles : Alex (from the first day), Yasmine (aux futures visites improvisées de châteaux, de caves et de sarcophages), Manon, Delphine (pour les destinations improbables à venir), Kubi, Jean, Labroche-Berreta.

Aux affreux, Roro (merci de parfaire mon apprentissage de la procrastination) et Soso (mes 2 soutiens inconditionnels), Valou (again), Sophie et Mathilde.

Aux tourangeaux et les moments inoubliables avec vous : Emilie et Anne-Laure mes 2 compères (les concombres masqués, les « campings sauvages », les randos), PA et Adé (pour le Strap', les Pink Floyd de fin de soirée, et surtout « Big Bisous »), Marine (e basta basta), Perrine, Capucine, Pierre/Petrus, Manon, Sylvain, Elodie et Bruno.

Aux Sis'P : Anne-Sophie, Cécile, Emilie et Laura ! Merci pour cette solide complicité depuis toutes ces années !

A toute ma famille, que je ne remercierai jamais assez pour son soutien inconditionnel,

A mes grands-parents, qui m'ont toujours encouragée,

A mes sœurs adorées, Marion, Claire et Mathilde sans qui la vie serait très fade. Merci de me permettre de rajeunir et décompresser dès que je suis avec vous !

A mes parents, merci pour votre confiance sans faille depuis toutes ces années. Si j'en suis là, c'est grâce à vous. Merci pour tout, tout simplement.

## Liste des abréviations

95%IC	Intervalle de confiance à 95%
ALAT	Alanine aminotransférase
AP-HP	Assistance publique des hôpitaux parisiens
ASAT	Aspartate aminotransférase
BGN	Bacille gram négatif
BGP	Bacille gram positif
CGP	Cocci gram positif
CHU	Centre hospitalier universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CT	Chimiothérapie
CT-ESN	Chemotherapy inducing early and severe neutropenia
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
EBV	Epstein-Barr virus
GB	Globules blancs
HR	Hazard ratio
HHV6	Human herpes virus 6
HHV8	Human herpes virus 8
HLH	Hémophagocytose histiocytaire
IgIV	Immunoglobulines IV
IL	Interleukine
IFN $\gamma$	Interféron $\gamma$
JAK	Janus kinase
KT	Cathéter central
LDH	Lactate déshydrogénase
LT	Lymphocytes T
MAI	Maladies auto-immunes et/ou auto-inflammatoires
MAS	Macrophagic activation syndrome
NFS	Numération formule sanguine
OR	Odd ratio
OT	Other treatment
oVP16	Only VP16
PAC	Port-à-cath
PHRC	Programme hospitalier de recherche clinique
PNN	Polynucléaires neutrophiles
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VP16	Etoposide
XIAP	X-linked Inhibitor of Apoptosis

## PLAN

### INFECTIOUS RISK WITH ETOPOSIDE IN MACROPHAGIC ACTIVATION SYNDROME: INFETOMAS STUDY

#### PREAMBULE

#### BIBLIOGRAPHIE

### PREDICTING FACTORS OF 30-DAY MORTALITY IN HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN A MULTICENTRIC COHORT OF 170 ADULT PATIENTS: CONSTRUCTION OF A MORTALITY SCORE

#### RÉSUMÉ

#### INTRODUCTION

#### PATIENTS ET MÉTHODES

1. **Considérations réglementaires et éthiques**
2. **Méthodologie de la revue de la littérature sur les facteurs pronostics du HLH**
3. **Critères d'inclusion et d'exclusion des 2 cohortes**
  - 3.1. Cohorte d'étude INFETOMAS (infectious risk with Etoposide in macrophagic activation syndrome)
    - 3.1.1. Critères d'inclusion
    - 3.1.2. Critères d'exclusion
  - 3.2. Cohorte de validation issue de l'étude HLH-genes
4. **Recueil de données**
5. **Evaluation statistique**

#### RÉSULTATS

1. **Description de la cohorte INFETOMAS**
2. **Identification des facteurs liés à la mortalité**
  - 2.1. Test des seuils de la littérature
  - 2.2. Détermination des variables et de leurs seuils associés à la mortalité
  - 2.3. Analyse des facteurs liés à la mortalité après ajustement des variables
3. **Score de mortalité**
4. **Validations externes du score**
  - 4.1. Survie à J90
  - 4.2. Cohorte externe HLH-genes

#### DISCUSSION

#### CONCLUSION

#### BIBLIOGRAPHIE

# INFECTIOUS RISK WITH ETOPOSIDE IN HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS

## RÉSUMÉ

## INTRODUCTION

## PATIENTS ET MÉTHODE

1. **Considérations réglementaires et éthiques**
2. **Survenue d'événement infectieux**
3. **Critères d'inclusion et d'exclusion**
  - 3.1. Critères d'inclusion
  - 3.2. Critères d'exclusion
  - 3.3. Répartition des groupes
4. **Evaluation des patients**
5. **Score de mortalité**
6. **Evaluation statistique**

## RÉSULTATS

1. **Description de la population**
2. **Risque infectieux**
  - 2.1. Infections
  - 2.2. Survie sans infection
  - 2.3. Modèle à risque compétitif
3. **Mortalité**
  - 3.1. Survie à J30
  - 3.2. Modèle de survie multivarié

## DISCUSSION

## CONCLUSION

## BIBLIOGRAPHIE

## SYNTHESE

## LISTE DES FIGURES

## LISTE DES TABLEAUX

## TABLE DES MATIERES

## ANNEXES

**Annexe 1 : Autorisation du comité d'éthique**

# Infectious risk with etoposide in macrophagic activation syndrome: INFETOMAS study

## Préambule

L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est un syndrome potentiellement mortel avec défaillance multiviscérale (1). Elle peut être primaire d'origine génétique, causée par une mutation entraînant un défaut de cytotoxicité des cellules T et NK (2), le plus souvent de révélation pédiatrique, ou secondaire, situation la plus fréquente chez l'adulte. Le HLH peut être secondaire à une pathologie maligne, une infection, une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (MAI). Les pathologies malignes responsables d'un HLH sont principalement les hémopathies malignes, et notamment les lymphomes, plus rarement des cancers solides. Parmi les MAI, le lupus érythémateux systémique et la maladie de Still sont particulièrement pourvoyeurs de HLH. Les germes potentiellement responsables de HLH sont particuliers : certaines bactéries intracellulaires, les mycobactéries, certains parasites (leishmaniose, toxoplasmose) et certains champignons (histoplasmoses, pneumocystose). Indépendamment de ces précédentes causes, le HLH est souvent associé à un trigger viral, le plus souvent de la famille des *herpesviridae* (Epstein-Barr virus (EBV), cytomégalo virus, Human herpes virus 6, Human herpes virus 8, Herpes simplex virus, virus de la varicelle et du zona) (3).

Dans les formes génétiques, primaires, les LT CD8+ vont s'expandre de façon anormale du fait d'une absence de cytotoxicité, et donc de rétrocontrôle sur la phase d'expansion (4). La physiopathologie est moins bien comprise dans les formes secondaires, mais pour certaines, comme les lymphomes, elle semble proche des formes génétiques en raison d'une diminution de l'efficacité de la cytotoxicité des LT. Cela entraîne également une expansion anormale des LT

CD8+. L'activation anormale des LT CD8 puis des macrophages va entraîner la production non régulée de cytokines pro-inflammatoires responsables des différents symptômes : fièvre, cytopénies, hépato-splénomégalie, consommation du fibrinogène, hyperferritinémie, hypertriglycéridémie et hémophagocytose dans différents tissus (5).

Le HLH est de pronostic sombre, fatal dans les 30 jours dans 20% à 51% selon les séries (1,6–8). La plupart des décès surviennent effectivement dans les premières semaines (9) en raison de défaillances multiviscérales associées aux cytopénies secondaires au HLH, souvent profondes, favorisant les infections, les hémorragies, et l'hypoxémie (10).

Le traitement salvateur du HLH est le traitement étiologique impliquant une identification rapide de la cause, ce qui n'est pas toujours aisé (6). Parfois, afin de contrôler l'état hyper-inflammatoire lié au HLH, un traitement spécifique du HLH doit être introduit. Ces traitements sont discutés en fonction de l'étiologie sous-jacente, connue ou suspectée. Ainsi, les corticoïdes, les anti-interleukines (IL)-1 et dans quelques cas les immunoglobulines intra-veineuses sont utilisés pour les HLH associés aux MAI (11). L'Etoposide (VP16) et les corticoïdes sont préconisés en cas de pathologie maligne (12). Le VP16 et le Rituximab sont préconisés en cas de trigger viral associé (13,14). Le VP16 est la pierre angulaire du protocole HLH-94 en association à une corticothérapie et plus ou moins à la ciclosporine A (9). Actuellement, l'utilisation du VP16 est principalement recommandé dans les formes primaires, en cas de HLH associé à une pathologie maligne ou dans les cas réfractaires (15). Cette recommandation est basée sur Le protocole HLH-94, validé dans des populations pédiatriques avec des formes génétiques puis extrapolé aux HLH d'origine génétique chez l'adulte. Certaines études rétrospectives ont montré l'efficacité du VP16 dans les formes associées à l'EBV (16,17). Cependant aucun essai randomisé n'a été réalisé pour évaluer son efficacité dans les formes secondaires en première intention. Une étude prospective l'a évalué en association à la doxorubicine et la méthylprednisolone (protocole DEP) mais dans le cadre de HLH

réfractaire à un premier traitement spécifique (18). Son utilisation dans les HLH sévères est ainsi préconisée sur avis d'experts mais ne repose pas sur des essais randomisés.

Le VP16 est responsable d'une hématotoxicité entraînant notamment une neutropénie entre J7 et J12 (19). Son instauration est parfois retardée du fait de craintes du risque infectieux lié aux cytopénies induites. Or une étude a mis en avant l'intérêt d'une administration précoce du VP16 sur la mortalité (16). Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant le risque infectieux du VP16 dans le HLH (18). Afin d'étudier ce risque, ce travail a été réalisé en 2 étapes :

- Afin d'étudier le risque infectieux en prenant en compte la sévérité du HLH, nous avons souhaité stratifier la sévérité du HLH au sein de notre cohorte. Faute de score satisfaisant dans la littérature, nous avons dans un premier temps étudié les facteurs liés à la mortalité dans le HLH et stratifié notre population sur les paramètres trouvés présents dès son diagnostic en construisant un score de mortalité à partir de ces derniers : « Predicting factors of 30-day mortality in hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicentric cohort of 170 patients : construction of a mortality score ».
- Dans un second temps, nous avons étudié le risque infectieux du VP16 dans le HLH en le comparant à d'autres traitements du HLH responsables ou non de neutropénies précoces et rapides et en stratifiant la population sur la sévérité du HLH : « Infectious risk with etoposide in hemophagocytic lymphohistiocytosis ».



## 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.* 2010 Oct;36(10):1695–702.
2. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr.* 2007 Feb;166(2):95–109.
3. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Reviews.* 2016 Nov;30(6):411–20.
4. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev.* 2019 Sep;291(1):174–89.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet.* 2014 Apr;383(9927):1503–16.
6. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood.* 2015 May 7;125(19):2908–14.
7. Barba T, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Bohé J, Ninet J, Hot A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Dec;94(51):e2318.
8. 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).* 2015 Oct;94(40):e1692.
9. Henter J-I. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 2002 Sep 18;100(7):2367–73.
10. Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *Br J Haematol.* 2013 Jun;161(5):609–22.
11. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Jan 1;58(1):5–17.
12. Lehmborg K, Nichols KE, Henter J-I, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica.* 2015 Aug;100(8):997–1004.
13. Chellapandian D, Das R, Zellek 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.* 2013 Aug;162(3):376–82.

14. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2019 Sep;186(5):717–23.
15. 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*. 2019 Jun 6;133(23):2465–77.
16. 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*. 2001 May 15;19(10):2665–73.
17. Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivière S, Marzac C, Aumont C, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *British Journal of Haematology*. 2015 Jan;168(1):63–8.
18. 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*. 2015 Nov 5;126(19):2186–92.
19. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer*. 1998 Sep;34(10):1514–21.

# Predicting factors of 30-day mortality in hemophagocytic lymphohistiocytosis in a multicentric cohort of 170 adult patients: construction of a mortality score

## RÉSUMÉ

Introduction : L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est de pronostic sombre. Les données sur les facteurs associés à la mortalité dans la littérature sont très disparates. Les objectifs étaient d'identifier les paramètres associés à la mortalité à J30 dans notre cohorte, de créer un score de mortalité et de valider ce score sur une cohorte externe.

Méthodes : Les patients ayant eu un HLH entre le 01/01/2011 et le 31/12/2017 dans les services de médecine interne et/ou d'hématologie adulte des CHU d'Angers, d'Avicenne (AP-HP), de Lille et de Necker (AP-HP) étaient inclus. La mortalité, l'âge, la cause du HLH, la température corporelle, les taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, de transaminases, la ferritinémie, la triglycéridémie, la fibrinogénémie, les LDH, la présence d'images d'hémophagocytose étaient recueillis jusqu'à J30. Une revue de la littérature sur les facteurs pronostics du HLH a été réalisée. La cohorte externe de validation était la cohorte HLH-genes.

Résultats : Cent-soixante-dix patients étaient inclus dans notre cohorte. L'âge (2 pics autour de 45 et de 75 ans), le taux de plaquettes  $\leq 20$  G/L à J0 ( $p=0.02$ , HR 2.06 95% IC [1.13-3.76]) et les triglycérides  $\geq 3.5$  mmol/L à J0 ( $p=0.02$ , HR 2.10 95% IC [1.12-3.96]) étaient significativement associés à la mortalité à J30 et le restaient après ajustement sur les étiologies sous-jacentes, les traitements, le passage en soins intensifs et les infections secondaires. Un score sur 4 points était construit (2 points pour l'âge  $\geq 75$  ans, 1 point pour l'âge entre  $\geq 45$  et  $< 75$  ans, les plaquettes  $\leq 20$  G/L et les triglycérides  $\geq 3.5$  mmol/L). La survie à J30 en fonction du score de mortalité de la cohorte externe de 118 patients HLH-genes était significativement différente ( $p=0.02$ ).

Conclusion : L'âge élevé, une thrombopénie profonde et une hypertriglycémie importante étaient associées à la mortalité à J30. Nous avons pu établir avec ces paramètres indépendants un score de mortalité à J30 de réalisation simple et confirmé sur une cohorte externe.

Mots-clés : Hémophagocytose lymphohistiocytaire, score de mortalité, âge, plaquettes, triglycérides

## INTRODUCTION

L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est liée à une hyperactivation inappropriée des lymphocytes T et des macrophages entraînant une infiltration tissulaire macrophagique et une production non régulée de cytokines pro-inflammatoires (1). Les HLH sont soit d'origine génétique, le plus souvent pédiatrique, soit secondaire à une étiologie maligne, une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (MAI), une infection (bactérie intracellulaire, mycobactérie, parasite ou champignons) et peut-être associé à un trigger viral (herpesviridae). Son pronostic est sombre, avec une mortalité variant de 20% à 51% selon les séries (1–3). Toutefois les HLH, leurs causes et leurs sévérités sont très hétérogènes et rendent difficile les comparaisons (1,4–6).

Il n'existe à notre connaissance aucun critère consensuel définissant la sévérité du HLH, en dehors d'un passage en unité de soins intensifs ou de défaillance d'organe(s). Ces éléments témoignent des conséquences sévères du HLH et ne sont pas des éléments prédictifs de la sévérité. Divers facteurs ont été associés à la mortalité du HLH dans la littérature : l'âge élevé (7–19) (différents seuils : >30 ans (13,14), >46 ans (15,16,19), >50 ans (17), >60 ans (18)), le sexe masculin (10,14,18), une splénomégalie (10), la thrombopénie (3,7,10–13,15,20) (différents seuils : <100 G/L (10,11,13,20), 50 G/L (12), 35 G/L (15), 30 G/L (3)), l'anémie (seuil <10 g/dL (13)), la lymphopénie (seuil <0,5 G/L (18)), la neutropénie (seuil <0,5 G/L (21)), l'hypofibrinogénémie (16,18,22), (seuils <2 g/L (16), <1,5 g/l (18,23)), la ferritinémie (seuils >50000 G/L (14), 20000 G/L (15), 500 G/L (13)), les LDH élevés (9,21,24) (seuil >1000 UI/L (21)), une insuffisance rénale (22), la présence d'hémophagocytose médullaire (3), une atteinte neurologique centrale (23–25), un HLH secondaire à une hémopathie (2,7,9,11–14,24,26), un trigger viral Epstein-Barr virus (EBV) (15) et un passage en soins intensifs (17). Certains auteurs ont évoqué des facteurs protecteurs, comme l'administration de VP16 (7,17,19) et une augmentation des lymphocytes T CD8+ (8).

Cependant, ces paramètres sont très divers, issus de séries hétérogènes, généralement de faible effectif et le plus souvent sans approche multivariée. De plus, parmi ces séries, seules 8 d'entre elles ont étudié ces facteurs sur une survie précoce à J30 ou intra-hospitalière (3,7,12,16,17,21,22,26). Passé ce délai, l'imputabilité du HLH dans la mortalité peut être biaisée par la toxicité des traitements et/ou surtout la pathologie sous-jacente (hémopathies, néoplasies solides) (27). Parmi ces 8 études, certaines ne se sont intéressées qu'à certains types de HLH (population de soins intensifs (3,12,16), population pédiatrique (21), lymphomes (17), étiologies non malignes (15), HLH-EBV (19)). Pour 2 de ces 8 études, les paramètres biologiques identifiées comme associés à la mortalité à J30 correspondaient le plus souvent au nadir ou à l'acmé et non aux valeurs initiales à la prise en charge (16,22). Enfin, la plupart de ces critères identifiés ne sont pas toujours connues lors du diagnostic de HLH (étiologie) voire tardivement (soins intensifs) et n'aident donc pas à guider la prise en charge thérapeutique dès le diagnostic de HLH.

Ainsi, devant cette disparité, il paraît intéressant de trouver des paramètres présents au diagnostic de HLH associés à la mortalité à J30 dans une large cohorte avec diverses causes, afin d'orienter sa prise en charge thérapeutique et diagnostique en urgence. De plus, connaître ces facteurs permettrait de stratifier les patients pour de futures études notamment sur les traitements spécifiques du HLH.

Les objectifs de cette étude étaient :

1/ L'évaluation des paramètres précoces associés à la mortalité à J30 de HLH de l'adulte. Pour cela, les paramètres identifiés dans la littérature étaient testés dans notre cohorte puis tous les paramètres initiaux du HLH étaient testés à la recherche d'une valeur seuil significativement associée à la mortalité à J30.

2/ La construction d'un score clinique simple lié à la survie à J30 à l'aide des paramètres identifiés dans l'étape précédente, afin de stratifier la survie, puis de tester les paramètres du score avec d'autres variables pouvant l'influencer (causes du HLH, passage en soins intensifs, infections secondaires, traitements cytopéniants).

3/ De vérifier la validité du score sur la survie à J90 de notre cohorte et sur une cohorte externe.

## **PATIENTS ET MÉTHODES**

### **1. 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).

### **2. Méthodologie de la revue de la littérature sur les facteurs pronostics du HLH**

La revue systématique de la littérature a été réalisée conformément aux recommandations PRISMA. Nous avons extrait de la base MEDLINE les articles abordant le HLH entre 01/1970 et 06/2019. Deux termes du thésaurus MeSH étaient reliés par le connecteur booléen « AND » selon toutes les combinaisons possibles. Le premier terme désignait le HLH (« hemophagocytic histiolymplocytosis », « hemophagocytic syndrome », « HLH », « HP syndrome », « macrophagic activation syndrome », « MAS », et le deuxième terme les facteurs pronostiques. Les termes utilisés pour les facteurs pronostiques étaient : « prognosis », « prognostic factors », « death », « mortality ». Les articles étaient sélectionnés lorsqu'un objectif primaire ou secondaire portait sur les facteurs pronostiques associés à la mortalité. Les articles ayant des cohortes de moins de 20 patients étaient exclus. Les études, de langue anglaise et française, étaient incluses sans limite d'âge. Les articles étaient inclus indépendamment du niveau de preuve, mais le type d'étude et la rigueur méthodologique étaient considérés dans la discussion des résultats.



### **3. Critères d'inclusion et d'exclusion des 2 cohortes**

#### **3.1. Cohorte d'étude INFETOMAS (infectious risk with Etoposide in macrophagic activation syndrome)**

##### **3.1.1. Critères d'inclusion**

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

##### **3.1.2. Critères d'exclusion**

Les patients âgés de moins de 15 ans et 3 mois étaient exclus. Les patients présentant un H-Score inférieur à 50% (28) et/ou avec des données cliniques ou biologiques manquantes ne permettant pas de calculer le H-Score étaient exclus. En cas de multiples épisodes de HLH, seul le premier était inclus dans l'étude.

Les patients retenus pour l'analyse finale constituaient la cohorte INFETOMAS.

#### **3.2. Cohorte de validation issue de l'étude HLH-genes**

La cohorte de validation comprenait les patients appartenant à la cohorte multicentrique HLH-genes incluant des cas de HLH dans le cadre d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national afin de rechercher une prédisposition génétique. Les patients âgés de moins de 15 ans et 3 mois et ceux présentant un H-Score inférieur à 50% (28) et/ou avec des données cliniques ou biologiques incomplètes ne permettant pas de calculer le H-Score étaient exclus. Les patients inclus dans la cohorte INFETOMAS étaient exclus de cette cohorte de validation.

## 4. Recueil de données

Les données suivantes étaient collectées rétrospectivement :

Le J0 dans cette cohorte correspondait au premier jour d'administration d'un traitement spécifique, étiologique ou symptomatique du HLH ou, dans les rares cas sans traitement, au diagnostic de HLH.

A J0 : âge, paramètres permettant de calculer le H-Score (28) (température corporelle, taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, transaminases, ferritinémie, triglycéridémie, fibrinogénémie, présence d'images d'hémophagocytose, présence d'une immunodépression sous-jacente) étaient recueillis. En cas de données manquantes à J0, la valeur de la variable d'intérêt la plus proche de J-2 à J0 était recueillie.

Lors du suivi : Les données suivantes étaient recueillies toutes les 48h de J-6 à J30 : Numération formule sanguine (NFS), ferritinémie, triglycéridémie, fibrinogène, lactate déshydrogénase (LDH), transaminases et température corporelle.

La cause du HLH et l'absence d'identification de cause était recueillie : HLH primaire (cause génétique) ou HLH secondaire associé à une pathologie maligne (néoplasie solide, hémopathie), une maladie inflammatoire ou auto-immune, une infection par une bactérie intra-cellulaire, une mycobactérie, un champignon ou un parasite et HLH sans cause retrouvée. La présence d'un trigger viral était également recueillie (famille des *herpesviridae* dont EBV, cytomégalovirus (CMV), human herpes virus 6 (HHV6) et 8 (HHV8), virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B, parvovirus B19.

L'administration des traitements spécifiques ou symptomatiques pour le HLH et/ou étiologique suivants était recueillie : VP16 (quels que soient les autres traitements administrés conjointement) ; CT-ESN (ChemoTherapy inducing Early and Severe Neutropenia) (chimiothérapie

(CT) ou autre traitement induisant une neutropénie précoce et sévère (une neutropénie sévère correspondait au grade 4 ( $<0.5$  G/L) du common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 (29)): agents alkylants, anthracyclines, vinca-alcaloïdes, sels de platine, analogues de la purine, analogue de la pyrimidine, cytostatique, inhibiteurs des histones déacétylases, anticorps monoclonal anti-CD52, anticorps monoclonal anti-CD20, lénalidomide); OT (other treatment) (autres traitements spécifiques ou symptomatiques du HLH ou étiologiques sans neutropénie précoce et sévère induite : corticothérapie, Immunoglobulines IV (IgIV), anti-CD20, anti-IL1, anti-IL6, Imurel, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de la calcineurine), ou absence de traitement.

La survenue d'une infection secondaire, d'une hospitalisation en soins intensifs étaient recueillies jusqu'à J30. La survie était recueillie jusqu'à J90.

## 5. Evaluation statistique

Le risque alpha était fixé à 5%. Les ratios étaient donnés avec un intervalle de confiance de 95%. Les courbes de survies à J30 et J90 étaient présentées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Les perdus de vue étaient censurés. Les analyses étaient réalisées avec Graphpad Prism v6.01 software (GraphPad Software, Inc.) et STATA 13.1 (StataCorp).

### Description de la cohorte

Les données quantitatives sont présentées en médiane et quartiles. Les données qualitatives sont présentées en valeurs absolues et en pourcentages. Les données manquantes étaient laissées comme manquantes.

## **Identification des facteurs liés à la mortalité à J30**

Dans un premier temps, les seuils des paramètres identifiés de la littérature comme associés à la mortalité dans le HLH et pouvant être connus dès le diagnostic de HLH étaient testés un par un dans la cohorte INFETOMAS dans un modèle de Cox sur la survie à J30 : l'âge (seuils : >30 ans (13,14), >46 ans (15,16), >50 ans (17), >60 ans (18)), les plaquettes (seuils : <100 G/L (10,11,13,19), 50 G/L (12), 30 G/L (3)), l'hémoglobine (seuil <10 g/dL (13)), la lymphopénie (seuil <0,5 G/L (18)), la neutropénie (seuil <0,5 G/L (20)), l'hypofibrinogénémie (seuils <2 g/L (16), <1,5 g/l (18,22)), la ferritine (seuil >50000 G/L (14)).

Nous avons testé à l'aide de modèles de Cox sur la survie à J30 toutes les valeurs des variables quantitatives à J0. Les paramètres étudiés étaient : l'âge, la température, les plaquettes, l'hémoglobine, le taux de leucocytes, le taux de PNN, le taux de lymphocytes, le taux d'ASAT (Aspartate aminotransférase) et d'ALAT (Alanine aminotransférase), la fibrinogénémie, la ferritinémie, la triglycémie. La variation de cette association (hazard ratio, HR) a été évaluée en augmentant progressivement le seuil de chaque paramètre entre la valeur la plus basse et la valeur la plus élevée de la cohorte afin de déterminer le seuil de chaque paramètre qui maximisait l'association du paramètre avec la survie à J30.

## **Construction du score de mortalité**

Pour la construction du score de mortalité, un modèle de Cox était réalisé avec l'ensemble des paramètres identifiés comme d'intérêt à l'étape précédente afin de vérifier leur indépendance et l'absence de colinéarité. Les coefficients Bêta de l'équation de régression du modèle de Cox étaient arrondis aux valeurs unitaires les plus proches afin de construire le score. Pour les variables discrétisées à valeurs multiples, le coefficient Bêta le plus élevé déterminait la valeur unitaire la plus élevée, les autres valeurs unitaires ne pouvant lui être qu'inférieures.

Pour vérifier l'indépendance sur la survie des variables identifiées dans le score de mortalité, elles étaient incluses dans un modèle de régression de Cox avec d'autres variables pouvant influencer l'issue (étiologie, trigger viral, traitements reçus, infections secondaires et hospitalisation en soins intensifs).

Les courbes de survies des différents groupes identifiés avec le score à J30 et J90 étaient présentées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et comparées par un test du log-rank. En cas d'absence de différence entre les courbes de survie entre 2 groupes, ces derniers étaient regroupés en un seul groupe.

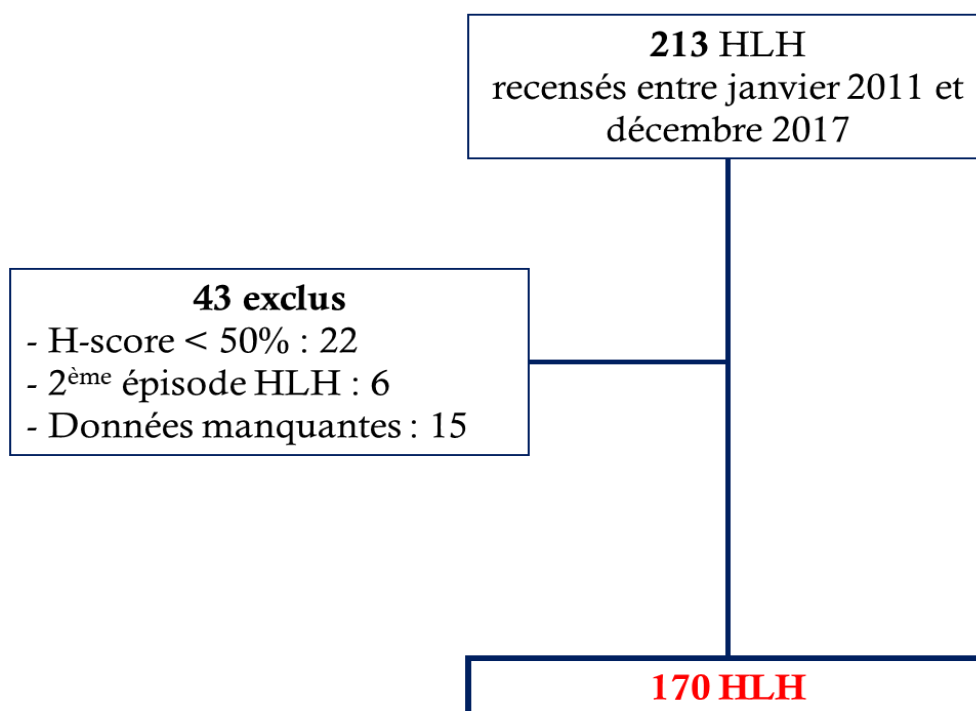
### **Evaluation du score de mortalité sur une cohorte externe**

La cohorte INFETOMAS a été comparée à la cohorte externe HLH-genes en utilisant un test du  $\chi^2$  pour les données qualitatives et pour les données quantitatives un test t de Student. Les courbes de survie des différents groupes identifiés avec le score étaient comparées par un test du log-rank.

## RÉSULTATS

### 1. Description de la cohorte INFETOMAS

De 2011 à 2017, 170 patients avec un HLH ont été inclus dans la cohorte INFETOMAS (figure 1).



**Figure 1 : Flow chart de la cohorte INFETOMAS**

213 épisodes de HLH ont été recensés au sein des 4 centres entre janvier 2011 et décembre 2017. 43 épisodes ont été exclus : 23 car H-Score <50%, 6 en raison d'un 2<sup>ème</sup> épisode de HLH et 15 pour données manquantes ne permettant pas de calculer le H-Score. 170 patients ont été analysés dans la cohorte INFETOMAS. 4 patients étaient perdus de vue dans les 90 jours dont 1 dans les 30 jours.

Les caractéristiques de la cohorte INFETOMAS sont décrites dans le tableau I. La population avait un âge médian de 57.5 [42-71] ans. Le H-Score médian était de 97.8 [87.5-99.6] %. Cinq (2.9%) patients avaient plusieurs causes potentiellement responsables du HLH. Chez 15 (8.8%) patients, aucune cause n'était identifiée. Deux (1.7%) patients présentaient une mutation génétique en X-linked Inhibitor of Apoptosis (XIAP) (avec un trigger viral EBV sans autre cause retrouvée et un ayant fait une lymphoprolifération EBV). Quarante-huit (28.2%) patients avaient un trigger viral parmi lesquels 35/48 (72.9%) EBV. Quarante-cinq (26.5%) patients étaient décédés à J30 et 58 (34.1%) ont nécessité une prise en charge en soins intensifs.

<b>N (%) ou médiane (IQR)</b>	<b>170</b>
<b>Age (ans)</b>	57.5 [42-71]
<b>Sexe (femme)</b>	72 (42.4%)
<b>H-Score (%)</b>	97.8 [87.5-99.6]
Hémoglobine (g/dL)	8 [7.1-8.7]
Plaquettes (G/L)	47 [22.3-89.5]
GB (G/L)	3 [1.4-4.5]
PNN (G/L)	1.8 [0.7-3.2]
ASAT (UI/L)	104 [37-205]
ALAT (UI/L)	71 [27-135]
Ferritine (µg/L)	10 606 [3 896-23 840]
Fibrinogène (g/L)	2.4 [1.6-4.6]
Triglycérides (mmol/L)	3.1 [2.1-4.3]
Température (°C)	39.3 [38.9-40]
Hémophagocytose	92/144 (63.9%)
Hépatomégalie	76 (44.7%)
Splénomégalie	87 (51.2%)
<b>Etiologies</b>	
Etiologies malignes	118 (69.4%)
Hémopathies	112 (65.9%)
Cancers solides	7 (4.1%)
MAI	32 (18.8%)
Infections	10 (5.9%)
Pas de cause secondaire	15 (8.8%)
HLH primaire (déficit en XIAP)	2 (1.7%)
<b>Trigger viral</b>	48 (28.2%)
EBV	35 (20.6%)
Autre virus	13 (7.6%)
<b>Traitements reçus</b>	
VP16	83 (48.8%)
CT-ESN	70 (41.2%)
OT	46 (27.1%)
Aucun traitement	11 (6.5%)

**Tableau I : Caractéristiques de la population INFETOMAS**

ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase, CT-ESN : Chemotherapy inducing eraly and severe neutropenia, EBV : Epstein-Barr virus, GB : Globules blancs, MAI : Maladie auto-immune ou auto-inflammatoire, OT : Other treatment, PNN : Polynucléaires neutrophiles, VP16 : Etoposide, XIAP : X-linked inhibitor of apoptosis



## 2. Identification des facteurs liés à la mortalité

### 2.1. Test des seuils de la littérature

Les paramètres identifiés dans la littérature comme associés à la mortalité ont été testés sur la cohorte INFETOMAS sur la survie à J30 et sont résumés dans le tableau II. Seul l'âge, à partir de 46 ans, était significativement associé à la mortalité dans notre cohorte.

	HR [95% IC]	p <sup>1</sup>
<b>Âge</b>		
30 ans	3.97 [0.96-16.39]	0.06
46 ans	6.89 [2.13-22.24]	<b>0.001</b>
50 ans	2.94 [1.37-6.33]	<b>0.006</b>
60 ans	2.64 [1.42-4.87]	<b>0.002</b>
<b>Plaquettes</b>		
30 G/L	1.72 [0.95-3.12]	0.07
50 G/L	1.54 [0.84-2.82]	0.17
100 G/L	2.49 [0.89-6.96]	0.08
<b>Hémoglobine</b>		
10 g/dL	0.72 [0.28-1.82]	0.49
<b>Lymphocytes</b>		
0.5 G/L	1.23 [0.67-2.27]	0.51
<b>PNN</b>		
0.5 G/L	0.61 [0.24-1.54]	0.3
<b>Fibrinogène</b>		
1.5 g/L	1.6 [0.84-3.07]	0.15
2 g/L	1.01 [0.54-1.86]	0.99
<b>Ferritine</b>		
50 000 µg/L	0.93 [0.41-2.08]	0.86

**Tableau II : Tests des seuils de la littérature dans la cohorte INFETOMAS**

Tous les seuils étaient testés isolément et de façon indépendante.

<sup>1</sup> significativité relative de la survie à J30 dans un modèle de Cox

95% IC : Intervalle de confiance à 95%, HR : Hazard ratio, PNN : Polynucléaires neutrophiles

## 2.2. Détermination des variables et de leurs seuils associés à la mortalité

Seuls l'âge, le taux de plaquettes et le taux de triglycérides à J0 étaient significativement associés à la mortalité à J30. Concernant l'âge, l'association avec la mortalité apparaît continue avec 2 pics autour de 45 et de 75 ans. Pour les plaquettes et les triglycérides, il y avait un effet seuil, respectivement à 20 G/L ( $p=0.02$ , HR 2.06 95% IC [1.13-3.76]) et à 3.5 mmol/L ( $p=0.02$ , HR 2.10 95% IC [1.12-3.96]).

## 2.3. Analyse des facteurs liés à la mortalité après ajustement des variables

Dans un modèle de Cox, les différents paramètres, dont l'association à la mortalité à J30 a été identifiée précédemment, restaient indépendants (tableau III).

	Bêta <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	HR [95%CI]
<b>Âge</b>			
<45 ans		Référence	
45-74 ans	1.63	<b>0.01</b>	5.09 [1.54-16.8]
≥75 ans	2.4	<b>0.0002</b>	10.97 [3.09-38.96]
<b>Plaquettes ≤20 G/L</b>	0.67	<b>0.04</b>	1.96 [1.04-3.69]
<b>Triglycérides ≥3.5 mmol/L</b>	0.68	<b>0.02</b>	1.98 [1.1-3.56]

**Tableau III : Variables associées à la mortalité à J30 dans la cohorte INFETOMAS avec les seuils maximisant la force de l'association**

<sup>1</sup> Coefficient Bêta de l'équation de régression

<sup>2</sup> significativité relative au modèle de Cox

95%CI : Intervalle de confiance à 95%, HR : Hazard ratio

Nous avons ensuite étudié ces paramètres avec les étiologies, les traitements, les infections secondaires et l'hospitalisation en soins intensifs (tableau IV). Les paramètres du score restaient significativement associés à la mortalité à J30 après ajustement sur les étiologies, les traitements, les infections secondaires et les passages en soins intensifs. L'hospitalisation en soins intensifs était également significativement associée à la mortalité à J30 ( $p=0.02$ ).

	Bêta <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	HR [95%CI]
<b>Score</b>			
Âge		Réf	
<45 ans			
45-74 ans	1.78	<b>0.01</b>	5.91 [1.72-20.26]
≥75 ans	2.71	<b>0.0001</b>	15 [3.87-58.15]
Plaquettes ≤20G/L	0.91	<b>0.02</b>	2.48 [1.18-5.25]
TG ≥3.5mmol/L	0.86	<b>0.01</b>	2.36 [1.23-4.55]
<b>Etiologie</b>			
Hémopathies	-0.79	0.11	0.45 [0.17-1.2]
Cancers solides	0.78	0.21	2.17 [0.64-7.34]
MAI	-1.14	0.10	0.32 [0.08-1.26]
Infections	0.86	0.24	2.37 [0.57-9.9]
<b>Trigger viral</b>	0.57	0.13	1.77 [0.85-3.71]
<b>Traitement</b>			
VP16	0.15	0.80	1.16 [0.36-3.77]
CT-ESN-VP16+	0.25	0.60	1.28 [0.52-3.16]
OT	0.21	0.77	1.24 [0.3-5.09]
<b>Infections secondaires</b>	0.26	0.45	1.29 [0.66-2.53]
<b>Soins intensifs</b>	0.81	<b>0.02</b>	2.26 [1.15-4.42]

**Tableau IV : Paramètres du score de mortalité après ajustement sur les étiologies, les traitements administrés, les infections secondaires et l'hospitalisation en soins intensifs dans un modèle de Cox**

<sup>1</sup> Coefficient Bêta de l'équation de régression

<sup>2</sup> significativité relative au modèle de Cox

95% IC : Intervalle de confiance à 95%, CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, HR : Hazard ratio, MAI : Maladie auto-immune ou auto-inflammatoires, OT : Other treatment

### 3. Score de mortalité

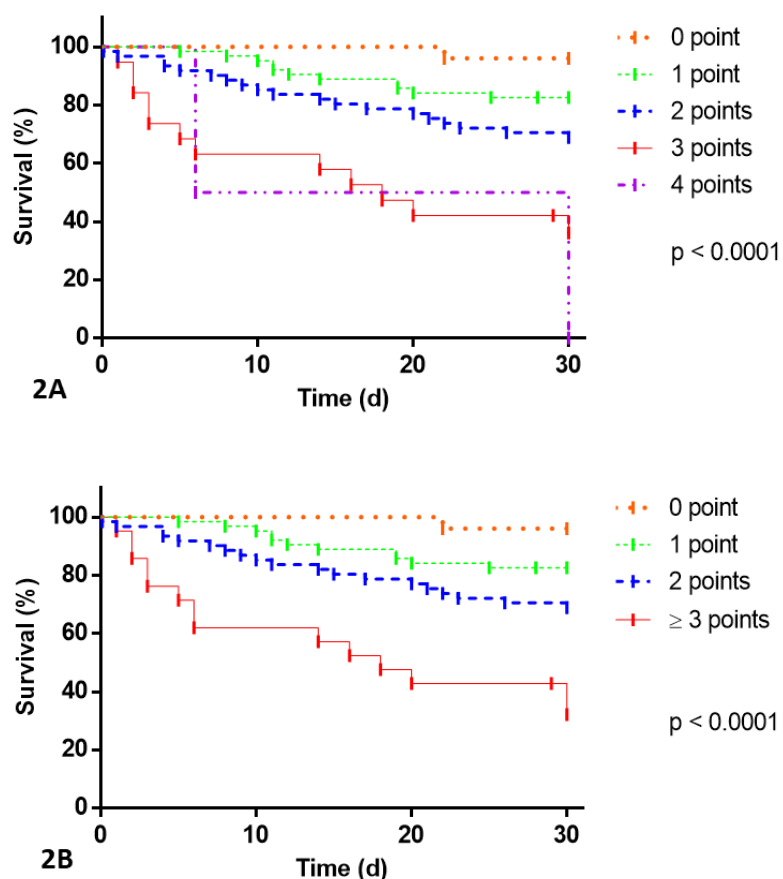
Pour la construction du score de mortalité, 2 points ont été attribués à l'âge ≥75 ans et 1 point pour une valeur comprise entre ≥45 et <75 ans sur la base des coefficients Bêta de l'équation de régression du tableau 3, ayant commencé par le coefficient pour âge ≥75 ans. Les mêmes pondérations ont été réalisées pour le taux de plaquettes (>20 G/L et ≤20 G/L, respectivement 0 et 1 point) et le taux de triglycérides (<3.5 mmol/L ou ≥3.5 mmol/L, respectivement 0 et 1 point).

Nous avons ainsi pu établir un score de mortalité à J30 sur 4 points maximum (tableau V).

VARIABLES	VALEURS SEUIL	POINTS
ÂGE (Années)	< 45	0
	≥ 45 et <75	1
	≥ 75	2
PLAQUETTES (G/L)	≤ 20	1
TRIGLYCERIDES (mmol/L)	≥ 3.5	1

**Tableau V : Grille du score de mortalité (score sur 4 points)**

Nous avons étudié les courbes de survie selon le score de mortalité à J30 (figure 2A). Devant l'absence de différence entre les scores 3 et 4 ( $p=0.66$ ) nous les avons regroupés en un seul groupe ( $\geq 3$  points) (Figure 2B). La survie dans les groupes était respectivement pour les groupes 0, 1, 2,  $\geq 3$  points de 96%, 82.5%, 68.9%, 32.1% ( $p<0.0001$ ).



**Figure 2 : Survie à J30 selon les groupes définis par le score de mortalité avec 5 groupes de points (2A) et 4 groupes (2B)**

2A : La figure met en évidence une différence globale de survie selon les scores de mortalité. Les courbes avec 3 et 4 points n'étaient pas différentes.

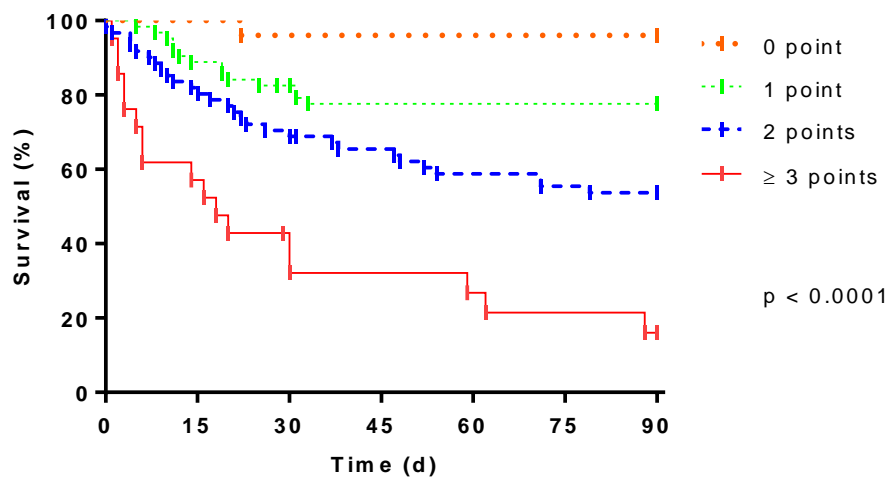
2B : La figure mettait en évidence une différence globale de survie selon les scores de mortalité.

La proportion de néoplasies malignes était croissante avec le score de mortalité avec respectivement pour les groupes 0, 1, 2,  $\geq 3$  points : 9/25 (36%), 41/63 (65.1%), 48/61 (78.7%), 20/21 (95.2%) ( $p < 0.0001$ ) avec dans le groupe 3 une majorité d'hémopathies (19/20 (95%)).

## 4. Validations externes du score

### 4.1. Survie à J90

La survie à J90 dans les groupes était respectivement pour les groupes 0, 1, 2,  $\geq 3$  points : 96%, 77.6%, 53.7%, 16.1%,  $p < 0.0001$  (figure 3).



**Figure 3 : Survie à J90 selon le score de mortalité avec un test de log-rank**

Les courbes de survie selon le score de mortalité différaient globalement à J90 selon le score de mortalité.

## 4.2. Cohorte externe HLH-genes

La cohorte de validation HLH-genes comportait 118 patients. Ses caractéristiques étaient comparées à la cohorte INFETOMAS dans le tableau VI. La population INFETOMAS était plus âgée ( $p=0.006$ ) et comportait plus de causes malignes et d'hémopathies que la cohorte HLH-genes (respectivement 69.4% vs 53.4%,  $p=0.006$ , et 65.9% vs 52.5%,  $p=0.02$ ). La cohorte HLH-genes comportait plus de HLH sans cause secondaire retrouvée (28.8% vs 8.8%,  $p<0.0001$ ). Il y avait plus de décès dans la cohorte INFETOMAS que dans la cohorte HLH-genes (26.5% vs 9.3%,  $p=0.0003$ ).

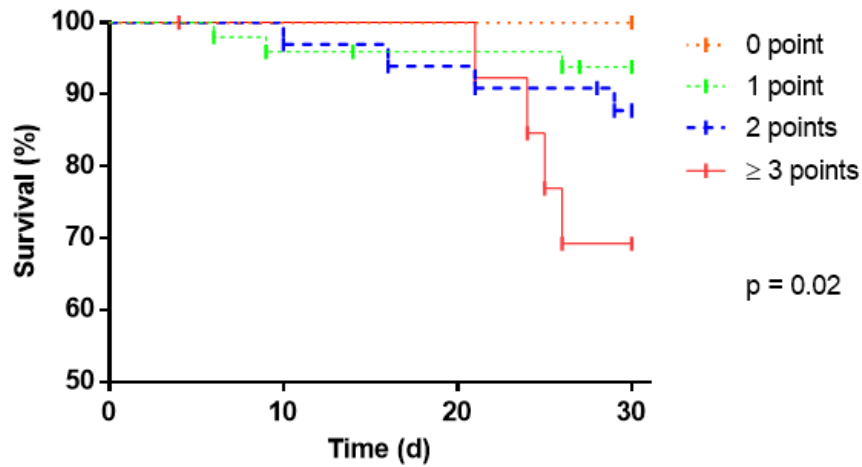
	INFETOMAS	HLH-genes	p <sup>1</sup>
<b>Total</b>	<b>170</b>	<b>118</b>	
Age (ans)	57.5 [42-71]	50 [34.3-62.8]	<b>0.006</b>
H-Score (%)	97.8 [87.5-99.6]	95.8 [83.7-98.8]	0.07
Etiologies			
Infections	10 (5.9%)	10 (8.5%)	0.4
MAI	32 (18.8%)	14 (11.9%)	0.1
Etiologies malignes	118 (69.4%)	63 (53.4%)	<b>0.006</b>
Hémopathies	112 (65.9%)	62 (52.5%)	<b>0.02</b>
Pas de cause secondaire	15 (8.8%)	34 (28.8%)	<b>&lt;0.0001</b>
Trigger viral	48 (28.2%)	36 (30.5%)	0.7
Traitement			
VP16	83 (48.8%)	48 (40.7%)	0.2
CT-ESN	70 (41.2%)	51 (43.2%)	0.7
OT ou aucun traitement	59 (34.7%)	31 (26.3%)	0.1
Décès	45 (26.5%)	11 (9.3%)	<b>0.0003</b>

**Tableau VI: Comparaison des cohortes INFETOMAS et HLH-genes**

<sup>1</sup> significativité relative au test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives et ANOVA pour les variables continues

CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, MAI : Maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires, OT : Other treatment

La survie à J30 dans les groupes en fonction du score de mortalité de la cohorte HLH-genes était respectivement pour les groupes 0, 1, 2,  $\geq 3$  points : 100%, 93.8%, 87.8%, 69.2% ( $p=0.02$ ) (figure 4).



**Figure 4 : Survie à J30 de la cohorte HLH-genes en fonction du score de mortalité**

Les courbes de survie selon le score de mortalité différaient globalement à J30 selon le score de mortalité.

## DISCUSSION

Etablir une stratification rapide de la sévérité du HLH est importante pour adapter la prise en charge, compliquée d'une mortalité élevée. Les facteurs de risque rapportés dans la littérature sont très variables d'une série à l'autre, et s'intéressaient parfois à des populations spécifiques (soins intensifs (3,12,16), hémopathies (17)). Or l'identification précoce de facteurs de mauvais pronostic permettrait de cibler la prise en charge notamment l'introduction d'un traitement d'urgence et la surveillance rapprochée du patient.

Pour cela, étudier l'association de ces facteurs à la mortalité dans les 30 premiers jours du HLH permet de s'affranchir d'autres biais plus tardifs, pouvant également entraîner un décès telles la toxicité des traitements et les pathologies sous-jacentes (27).

Avec 170 patients, notre cohorte multicentrique INFETOMAS est l'une des plus grandes de la littérature concernant les HLH de l'adulte. La mortalité à J30 dans notre cohorte est similaire à celle d'autres séries (26.5% dans notre cohorte, 20.4% dans les séries d'Arca et Rivère (7,26), 30% dans la série d'Otrock et al. (14)). Notre population était également comparable à la littérature en terme de sexe (42.4% de femmes dans INFETOMAS et entre 32.7% à 43.8% selon les séries (7,11,14,18,22,26)). L'âge médian était un peu plus élevé que dans la plupart des séries : 57.5 ans dans notre série, 48 ans dans les cohortes d'Arca, de Rivière et d'Otrock (7,22,26), 46 ans dans la cohorte de Valade (16), 51 ans dans la cohorte de Zhang (18) et 51.4 ans dans celle de Brito-Zerón (11). La proportion de néoplasies dans notre cohorte était similaire à celle de Valade étudiant une population de soins intensifs (69.4% vs 73% respectivement) mais restait élevée par rapport à d'autres séries de la littérature (57% chez Arca et Rivière (7,26), 52.3% chez Zhang (18), 31.8% chez Brito-Zerón (11), 31.8% chez Otrock (22)). L'utilisation de VP16 variait selon les séries (48.8% dans notre série, similaire aux séries d'Arca et celle de Rivière à 50% (7,26), 18% dans celle de Brito-Zerón (11) et 76.9% dans celle de Valade (16)).



Dans un premier temps, nous avons testé dans notre série multicentrique les différents paramètres de la littérature aux seuils établis dans les différentes séries. Seul l'âge élevé aux seuils supérieurs à 46 ans était associé à la mortalité à J30 dans notre cohorte. Les résultats des autres seuils rapportés dans la littérature ne semblaient pas reproductibles dans notre cohorte. En cherchant d'autres seuils à ces variables ou à d'autres variables nous semblant pertinentes dans le HLH, nous avons pu mettre en évidence 3 paramètres associés à la mortalité à J30 dans une approche multivariée : l'âge ( $\geq 45$  ans et  $\geq 75$  ans), les plaquettes ( $\leq 20$  G/L) et les triglycérides ( $\geq 3.5$  mmol/L).

L'âge élevé est un facteur associé à la mortalité dans de nombreuses séries mais seule 1 série l'a étudié dans une population globale sur la mortalité précoce à J30 et retrouvait un odd ratio (OR) à 1.59 [95%CI : 1.06-2.38] par 10 ans d'augmentation de l'âge (7). Beaucoup d'études l'ont étudié sur la mortalité au long terme (8–11,13–15,18,19), sur des populations en soins intensifs donc plus sévères (12,16) ou sur des HLH uniquement secondaires à des lymphomes (17) ou à l'EBV (19).

La profondeur de la thrombopénie est également un facteur fréquemment rapporté dans la littérature mais seule l'étude d'Arca l'a étudié sur la mortalité précoce à J30 dans une population globale avec un OR à 0.97 [95%CI: 0.95-0.99] par  $1.10^9$ /L d'augmentation du taux de plaquettes (7). Cependant, ce type de valeur est difficilement applicable à la pratique courante. Les autres séries l'ont étudié sur la mortalité au long terme (10,11,13,15,20), ou sur des populations hospitalisées en soins intensifs et donc plus sévères (3,12) ou des populations présentant des HLH non associés à des néoplasies (15).

A notre connaissance il n'y a pas de série ayant identifié l'augmentation des triglycérides comme facteur associé à la mortalité dans le HLH. Son augmentation dans le HLH est liée au taux élevé de TNF $\alpha$  sécrété par les macrophages qui vont inhiber l'activité de la lipoprotéine-lipase

aboutissant à l'augmentation des triglycérides (30). Ce paramètre augmenté pourrait témoigner d'une plus forte activation macrophagique mais cette hypothèse reste à démontrer.

En étudiant la survie des différents groupes de patients selon le nombre de paramètres associés à la mortalité, nous avons pu établir un score de mortalité. Yoon et al ont également réalisé un score pour stratifier le risque du HLH (15). Les paramètres prédictifs de la mortalité à 8 semaines en analyse multivariée étaient retenus pour le score et pondérés sur les HR. Ces paramètres étaient l'âge >45 ans (2 points), l'association à une réplication EBV (1 point), un taux de plaquettes <35 G/L (1 point) et une hyperferritinémie >20000 µg/L (1 point). Cependant ils ont réalisé cette étude uniquement sur des HLH de cause non néoplasique.

Notre score a été réalisé dans une cohorte de HLH adultes quelle que soit l'étiologie sous-jacente. Cela correspond à la pratique clinique : le HLH étant souvent la porte d'entrée de la cause sous-jacente, celle-ci étant encore inconnue aux prémices de la prise en charge. De plus, dans nos modèles statistiques multivariés, les variables du score restaient indépendantes entre elles ainsi qu'avec l'étiologie sous-jacente, les traitements, les infections secondaires et les passages en soins intensifs. Dans cette analyse, une hospitalisation en soins intensifs est également associée à la mortalité à J30. Ce paramètre est déjà connu dans la littérature (17) et ne faisait pas disparaître la significativité des paramètres du score.

La force de ce score est sa réalisation simple et précoce. Il est ainsi exploitable dès le diagnostic de HLH, quelle que soit la population adulte (étiologie sous-jacente, passage ultérieur en soins intensifs). Il pourrait permettre, notamment en l'absence de connaissance initiale de l'étiologie d'évaluer d'emblée la sévérité et d'orienter rapidement la prise en charge thérapeutique appropriée rapidement.

Afin d'analyser la survie et les différentes variables dans le temps, nous avons déterminé notre J0 à partir du premier jour de traitement spécifique ou étiologique du HLH. Cette date a été

privilegiée au jour du diagnostic de HLH pour plusieurs raisons : dater le jour exact du diagnostic du HLH n'est pas toujours aisé car la recherche de certains paramètres du HLH ne sont pas spécifiques (fièvre, cytopénies, cytolysé hépatique, hypofibrinogénémie, hépato-splénomégalie), leur recherche peut être retardée (hémophagocytose médullaire, ferritinémie, triglycéridémie), voire non systématique (hémophagocytose médullaire, dosage des lymphocytes natural killer, CD25 soluble, IL-2). De plus, le délai diagnostique est dépendant de l'expertise de chaque praticien. Ainsi, la première administration du traitement a une meilleure fiabilité comme point de départ pour observer l'évolution du HLH.

Bien que l'étiologie sous-jacente reste un paramètre indépendant des variables du score en analyse multivariée, il est à noter que la proportion de causes malignes et notamment d'hémopathies était croissante avec le score de mortalité. Ainsi, 90.4% des patients de la cohorte INFETOMAS avec un score élevé ( $\geq 3$  points) avaient une hémopathie. Les causes malignes ont été associées à un mauvais pronostic dans plusieurs séries (2,7,9,11–14,24,26). Cependant, ce paramètre n'est pas souvent connu au diagnostic, voire son diagnostic peut être retardé devant des défaillances multiviscérales empêchant les investigations. Or le traitement du HLH reste le traitement étiologique (2). En cas de HLH grave (score  $\geq 3$  points) et en l'absence d'étiologie connue, il semble que l'étiologie soit maligne jusqu'à preuve du contraire (et notamment hématologique). Cela interroge sur la possibilité de recourir à l'administration d'une polychimiothérapie probabiliste en cas de formes gravissimes ou particulièrement réfractaires.

L'étude de la survie à 90 jours confortait notre score à moyen terme. En effet, la survie restait significativement plus faible en cas de score élevé au diagnostic. L'autre élément de comparaison était la cohorte de validation HLH-genes. Cette cohorte avait pour objectif principal de chercher une prédisposition génétique chez les patients adultes présentant un HLH, indépendamment de la cause. Cette cohorte était différente de notre cohorte sur plusieurs points.

Les 2 cohortes n'étaient pas comparables sur l'âge. Cependant, ce facteur étant présent dans nos critères, il était pris en compte dans l'analyse finale. La distribution des étiologies différait entre les 2 cohortes : la population d'INFETOMAS comportait plus de néoplasies et d'hémopathies sous-jacentes et moins de HLH sans cause retrouvée. La mortalité à J30 différait entre les 2 cohortes. Elle était plus faible dans la cohorte HLH-gènes (9.3% VS 26.5% dans la cohorte INFETOMAS) mais restait plus basse que les séries de la littérature. La mortalité observée dans la cohorte INFETOMAS était comparable aux grandes séries de la littérature (20.4% dans les séries d'Arca et Rivère (7,26), 30% dans la série d'Otrock (14)). Cette différence entre les 2 cohortes HLH-gènes et INFETOMAS était probablement favorisée par le recrutement de l'étude HLH-gènes. En effet, l'étude était nationale avec des recrutements issus de centres experts et non experts et des inclusions non exhaustives. Elle visait à une évaluation génétique donc limitant l'inclusion potentielle de HLH plus sévères, notamment hospitalisés en soins intensifs. Enfin, certains investigateurs ont possiblement inclus leurs patients en cas de HLH incompris à la recherche de mutations génétiques, ce dont témoigne la forte proportion de causes inconnues. Malgré ces différences, le score paraît robuste avec une survie significativement différente en fonction du score de mortalité (notamment pour le score  $\geq 3$  points). Il pourrait être intéressant de le tester sur d'autres cohortes.

## CONCLUSION

Le HLH est une affection sévère menaçant le pronostic vital. L'identification précoce de paramètres associés à un pronostic pauvre est donc essentielle pour orienter la prise en charge. Dans notre cohorte, l'âge élevé, une thrombopénie profonde et une hypertriglycémie importante étaient associées à la mortalité à J30. Nous avons pu établir avec ces paramètres indépendants un score pronostique de réalisation simple. L'application de ce score sur une cohorte externe de HLH, pourtant avec des caractéristiques différentes, confirme son intérêt.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014 Apr;383(9927):1503–16.
2. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015 May 7;125(19):2908–14.
3. 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*. 2010 Oct;36(10):1695–702.
4. Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Reviews*. 2016 Nov;30(6):411–20.
5. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):5–17.
6. Daver N, McClain K, Allen CE, Parikh SA, Otrrock Z, Rojas-Hernandez C, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer*. 2017 Sep 1;123(17):3229–40.
7. Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivière S, Marzac C, Aumont C, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *British Journal of Haematology*. 2015 Jan;168(1):63–8.
8. Dalal BI, Vakil AP, Khare NS, Wang SY, Richards MJ, Chen LYC. Abnormalities of the lymphocyte subsets and their immunophenotype, and their prognostic significance in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol*. 2015 Jul;94(7):1111–7.
9. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Apr;89(4):484–92.
10. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Mar;93(2):100–5.
11. 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*. 2018 Sep;2(3):267–76.
12. Barba T, Maucourt-Boulch D, Iwaz J, Bohé J, Ninet J, Hot A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(51):e2318.
13. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol*. 1997 Oct;59(4):247–53.

14. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):220–4.
15. Yoon J-H, Park S-S, Jeon Y-W, Lee S-E, Cho B-S, Eom K-S, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica*. 2019 Feb;104(2):269–76.
16. 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)*. 2015 Oct;94(40):e1692.
17. Bigenwald C, Fardet L, Coppo P, Meignin V, Lazure T, Fabiani B, et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol*. 2018;183(1):68–75.
18. 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*. 2018 10;148:w14641.
19. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2019 Sep;186(5):717–23.
20. Guo Y, Bai Y, Gu L. Clinical features and prognostic factors of adult secondary hemophagocytic syndrome: Analysis of 47 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6935.
21. Bin Q, Gao J-H, Luo J-M. Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases. *Ann Hematol*. 2016 Sep;95(9):1411–8.
22. Otrrock ZK, Grossman BJ, Eby CS. Transfusion requirements and 30-day mortality predictors for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2018 Nov;108(5):485–90.
23. Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, Demichelis-Gómez R. Prognostic Factors and Outcomes in Adults With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e373–80.
24. Prokesch BC, Nagalla S, Ezzati F, Tujios SR, Dominguez A, Chen W, et al. What's in a name? The heterogeneous clinical spectrum and prognostic factors in a cohort of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Transfus Apher Sci*. 2018 Dec;57(6):779–84.
25. Jovanovic A, Kuzmanovic M, Kravljanc R, Micic D, Jovic M, Gazikalovic S, et al. Central nervous system involvement in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center experience. *Pediatr Neurol*. 2014 Mar;50(3):233–7.
26. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *The American Journal of Medicine*. 2014 Nov;127(11):1118–25.
27. Henter J-I. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002 Sep 18;100(7):2367–73.

28. 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: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
29. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017;147.
30. Henter JI, Elinder G, Söder O, Hansson M, Andersson B, Andersson U. Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1991 Dec 1;78(11):2918–22.



# Infectious risk with Etoposide in Hemophagocytic lymphohistiocytosis

## RÉSUMÉ

Introduction : L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est responsable d'une importante mortalité. Sa prise en charge spécifique repose en partie sur l'administration d'Etoposide (VP16). Cependant le risque infectieux secondaire à l'administration de cette chimiothérapie à effet cytopéniant n'a pas été évalué dans le HLH. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact du VP16 sur la survenue d'infections secondaires dans les 30 jours suivant son administration, après ajustement sur la sévérité du HLH et sur les autres traitements reçus.

Méthodes : Les patients ayant eu un HLH entre le 01/01/2011 et le 31/12/2017 dans les services de médecine interne et/ou d'hématologie adulte des CHU d'Angers, d'Avicenne (AP-HP), de Lille et de Necker (AP-HP) étaient inclus. Les infections secondaires et la mortalité étaient recueillies jusqu'à J30 en fonction du traitement reçu pour le HLH et du score de mortalité à J30.

Résultats : Parmi les 170 inclus, 41 recevaient du VP16 comme seul traitement neutropéniant (groupe oVP16), 70 un autre traitement neutropéniant avec (CT-ESN-VP16+) ou sans VP16 (CT-ESN-VP16-). Cinquante-neuf patients ne recevaient pas de traitement neutropéniant (groupe OT). Dans un modèle de survie avec le décès comme risque compétitif, les facteurs associés à une infection secondaire étaient l'administration de VP16 (HR 1.88 [1.09-3.24],  $p=0.02$ ) et une néoplasie sous-jacente (HR 2.75 [1.27-5.97],  $p=0.01$ ). En stratifiant sur le score de mortalité, la survie sans infection était significativement réduite dans le groupe CT-ESN-VP16+ uniquement pour les patients avec un score  $\leq 1$  point ( $p=0.03$ ). Les facteurs associées à la mortalité à J30 étaient un score de mortalité élevé (score à 2 points : HR 10.12 [1.3-79.08],  $p=0.03$ , score  $\geq 3$

points : HR 58.68 [6.41-537.18],  $p < 0.0001$ ) et une infection secondaire (HR 4.16 [2.13-8.11],  $p < 0.0001$ ).

Conclusion : Le VP16 était responsable d'une augmentation du risque infectieux dans notre cohorte notamment chez les patients avec un score de mortalité faible.

Mots-clés : Hémophagocytose lymphohistiocytaire, Etoposide, infections, score de mortalité, survie

## INTRODUCTION

L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est due à une hyperactivation des lymphocytes T CD8+ et NK entraînant une production incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires responsables d'une défaillance multi-viscérale (1). Il menace le pronostic vital en l'absence d'une prise en charge rapide et adaptée (2).

La prise en charge des formes secondaires de HLH, non génétiques, repose sur le traitement étiologique impliquant l'identification rapide de la cause sous-jacente (2). Cependant, le diagnostic étiologique n'est pas toujours connu précocement et un traitement spécifique du HLH est parfois nécessaire afin de contrôler l'état hyper-inflammatoire, tout en poursuivant les investigations étiologiques (2,3). Chez l'adulte, la prise en charge spécifique des HLH secondaires repose souvent sur l'administration d'Etoposide (VP16). Pourtant, son utilisation dans le HLH repose principalement sur des modèles pédiatriques de HLH primaire, dans lesquels le VP16 était évalué en association avec la dexaméthasone et la ciclosporine (4,5). Une seule étude prospective l'a évalué en association à la doxorubicine et la méthylprednisolone (protocole DEP) dans le cadre de HLH réfractaires. Néanmoins, la principale utilisation du VP16 dans le HLH chez l'adulte reste une administration sans association en première intention dans les formes jugées sévères ou réfractaires (2) mais, à notre connaissance, aucune étude prospective n'a évalué cette utilisation du VP16. Une étude rétrospective a montré un bénéfice à l'instauration précoce du VP16 des HLH liés à l'EBV (6).

Les mécanismes d'action connus du VP16 dans le HLH sont une déplétion lymphocytaire T CD8+ et notamment des formes activées (action sélective directe sur les lymphocytes T (LT) activés entraînant leur apoptose sans affecter les LT naïfs ou mémoires) entraînant une diminution majeure de la production d'interféron  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) (7). De plus, en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase II, le VP16 provoque des erreurs d'ADN (coupure double brin) lors de la division

cellulaire (8), provoquant une apoptose silencieuse des cellules immunitaires activées et limitant le relargage d'alarmines inflammatoires dû à la nécrose ou à la pyroptose (9). Enfin, il peut inhiber la synthèse d'antigènes nucléaires de l'Epstein-Barr virus (EBV) et la transformation des cellules infectées par l'EBV (6). Le VP16 présente une toxicité hématologique responsable classiquement d'une leucopénie profonde entre J7 et J10 (10). Ainsi, son instauration peut être retardée par crainte du risque infectieux en résultant et se surajouter à celui résultant des cytopénies secondaires au HLH (11).

Le risque infectieux lié à l'administration du VP16 dans le HLH de l'adulte a été très peu évalué dans la littérature. Wang et al. rapportaient les infections observées dans le cadre du protocole DEP (doxorubicine, étoposide, méthylprednisolone) sur les HLH réfractaires à un premier traitement : aucune infection n'était signalée suite au protocole DEP, mais les auteurs notaient que 29/63 patients avaient présenté une infection pulmonaire après la première ligne de traitement sans plus de détails (12). Il est donc difficile de statuer sur le risque infectieux lié au VP16 sur cette étude.

L'objectif principal de notre étude était donc d'évaluer l'impact de l'administration de VP16 sur la survenue d'événements infectieux secondaires dans les 30 jours initiaux de la prise en charge du HLH de l'adulte, après ajustement sur la sévérité du HLH et sur les autres traitements reçus. L'objectif secondaire était d'évaluer la mortalité à J30 selon les traitements reçus.

## **PATIENTS ET MÉTHODE**

### **1. 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) (demande N°2018-020).

### **2. Survenue d'événement infectieux**

La survenue d'événements infectieux était déterminée par la présence d'une infection documentée microbiologiquement (infections bactériennes, fongiques (aspergillose, candidose)) ou par l'imagerie, survenue après l'introduction des traitements du HLH.

Les germes classiquement impliqués dans la survenue du HLH (mycobactéries, leishmaniose, toxoplasmose, paludisme, histoplasmoses) n'étaient pas retenus comme complication infectieuse post-traitement.

### **3. Critères d'inclusion et d'exclusion**

#### **3.1. Critères d'inclusion**

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

### 3.2. Critères d'exclusion

Les patients âgés de moins de 15 ans et 3 mois étaient exclus. Les patients présentant un H-Score inférieur à 50% (13) et/ou avec des données cliniques ou biologiques incomplètes ne permettant pas de calculer le H-score étaient exclus. En cas de multiples épisodes de HLH, seul le premier était inclus dans l'étude.

Les patients retenus pour l'analyse finale constituaient la cohorte INFETOMAS (infectious risk with Etoposide in macrophagic activation syndrome).

### 3.3. Répartition des groupes

Les patients étaient répartis en 3 groupes selon le traitement reçus :

- Groupe CT-ESN (ChemoTherapy inducing Early and Severe Neutropenia): patients ayant reçu une chimiothérapie (CT) ou un traitement entraînant une neutropénie précoce (<1 mois) et sévère (une neutropénie sévère correspondait au grade 4 (<0.5 G/L) du common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5 (14)) : les protocoles comprenaient des agents alkylants, anthracyclines, vinca-alcaloïdes, sels de platine, analogues de la purine, analogue de la pyrimidine, cytostatique, inhibiteurs des histones déacétylases, anticorps monoclonal anti-CD52, anticorps monoclonal anti-CD20, lénalidomide. Ce traitement était administré pour le HLH ou l'étiologie causale avec ou sans VP16 associé. Ce traitement devait être administré dans les 14 jours précédant ou suivant le diagnostic ou l'administration de traitement spécifique de HLH. Les patients étaient divisés en 2 groupes selon l'administration de VP16 en plus d'une ou plusieurs des molécules listées ci-dessus :
  - CT-ESN-VP16+ : patients ayant également reçu du VP16
  - CT-ESN-VP16- : patients n'ayant pas reçu de VP16

- Groupe oVP16 (only VP16) : patients ayant reçu du VP16 et n'étant pas dans le groupe CT-ESN (sans chimiothérapie ou autre traitement précocement neutropéniant dans les 14 jours précédant ou suivant l'administration de VP16). La posologie du VP16 variait entre 100 et 150 mg/m<sup>2</sup> selon les prescripteurs, la présence d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépato-cellulaire.
- Groupe OT (Other treatment) : patient n'ayant reçu ni VP16 ni traitement éligible au groupe CT-ESN. Ces patients ont pu recevoir l'un des traitements suivants : corticothérapie, Immunoglobulines IV (IgIV), anti-CD20, anti-IL1, anti-IL6, Imurel, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de la calcineurine, ou n'ayant reçu aucun traitement (en raison d'une amélioration spontanée rapide du HLH ou d'un arrêt des traitements actifs).

#### 4. Evaluation des patients

Les données suivantes étaient collectées rétrospectivement :

Le J0 correspondait au premier jour d'administration d'un traitement spécifique, étiologique ou symptomatique du HLH ou à défaut, du diagnostic de HLH.

A J0 : l'âge, le H-score ainsi que les paramètres permettant son calcul (13) (température corporelle, taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, transaminases, ferritinémie, triglycéridémie, fibrinogénémie, présence d'images d'hémophagocytose, présence d'une immunodépression sous-jacente) étaient recueillis. En cas de données manquantes à J0 pour les variables d'intérêt, la valeur était recueillie à J-1 ou J-2.

Les données suivantes étaient recueillies toutes les 48h de J-6 à J30 : Numération formule sanguine (NFS), ferritinémie, triglycéridémie, fibrinogène, lactate déshydrogénase (LDH), transaminases, fièvre.

Lors des 30 premiers jours étaient recueillies la survenue d'une infection documentée sur les plans microbiologiques et/ou par imagerie ainsi que l'antibiothérapie introduite et sa durée.

La cause du HLH était recueillie : HLH primaire (cause génétique) ou HLH secondaire associé à une pathologie maligne (néoplasie solide, hémopathie), une maladie auto-immune ou auto-inflammatoire (MAI), une infection par une bactérie intra-cellulaire, une mycobactérie, un champignon ou un parasite et HLH sans cause retrouvée. La présence d'un trigger viral était également recueillie (famille des *herpesviridae* dont Epstein-Barr virus (EBV), cytomégalovirus (CMV), human herpes virus 6 (HHV6) et 8 (HHV8) ; virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite C, virus de l'hépatite B, parvovirus B19).

L'administration de traitements spécifiques ou symptomatiques pour le HLH et/ou étiologiques était recueillie comme décrit dans les groupes ci-dessus avec la chronologie.

Une hospitalisation en soins intensifs ou un décès dans les 30 premiers jours étaient également recueillis.

## 5. Score de mortalité

Le risque infectieux était stratifié selon la sévérité du HLH, via le score de mortalité à J30 préalablement défini (tableau I).

VARIABLE	VALEURS SEUIL	POINTS
Âge (années)	< 45	0
	≥ 45 et < 75	1
	≥ 75	2
Plaquettes (G/L)	≤20	1
Triglycérides (mmol/L)	≥ 3.5	1

**Tableau VII : Grille du score de mortalité à J30 (score sur 4 points) : association à une mortalité plus élevée si score élevé**



## 6. Evaluation statistique

### Tests statistiques

Les données quantitatives sont présentées en médiane et quartiles et comparées avec une ANOVA pour celles suivant une loi normale ou son équivalent non-paramétrique. La distribution normale était évaluée avec un test de Shapiro-Wilk. Les données qualitatives sont présentées en valeurs absolues et en pourcentages et les groupes comparés avec un test du Chi<sup>2</sup>. Les données manquantes étaient laissées comme manquantes. Le risque alpha était de 5%. Les Hazard ratio (HR) étaient donnés avec un intervalle de confiance de 95%. Les analyses ont été réalisées avec Graphpad Prism v6.01 software (GraphPad Software, Inc.) et STATA 13.1 (StataCorp).

### Analyse du risque infectieux à J30

La survie sans infection à J30 était présentée à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. En cas de perdu de vue avant J30, le cas était censuré. En raison du caractère compétitif du décès par rapport à la survenue d'une infection, nous avons utilisé un modèle de survie à risque compétitif de Fine-Gray. Les covariables suivantes étaient évaluées de façon dichotomique dans ce modèle : sexe, score de mortalité (âge, plaquettes et triglycérides), HLH secondaire à une pathologie maligne et présence d'un trigger viral. Les variables suivantes étaient temps-dépendantes entre J0 et J30 : traitement administré (VP16 (quel que soit les autres traitements administrés), CT-ESN, OT), et présence d'une neutropénie <0,5 G/L.

Les sous-analyses stratifiées de survie sur une seule variable d'intérêt étaient réalisées en utilisant le test du log-rank.

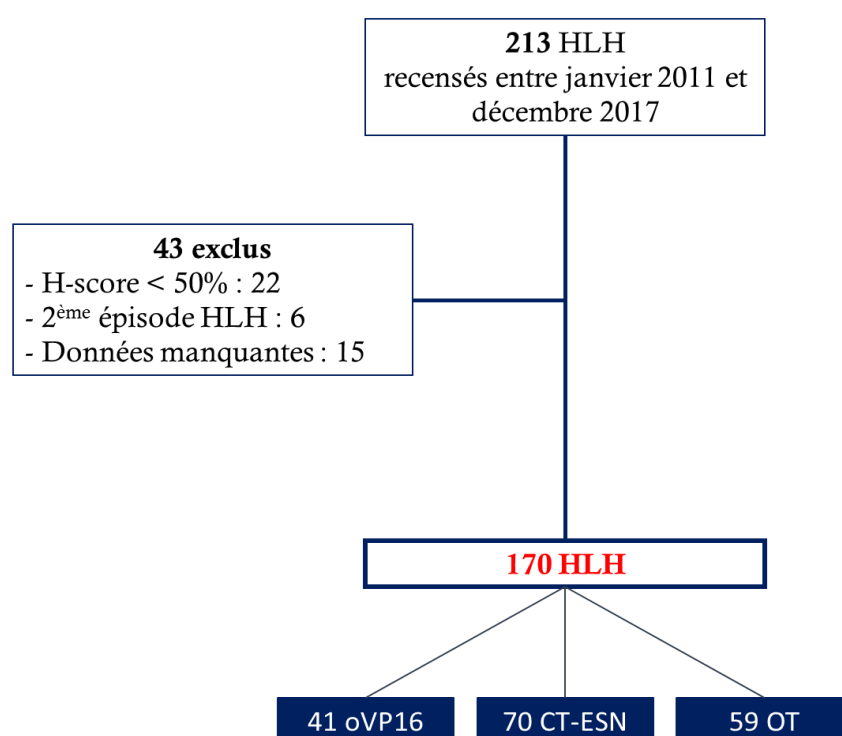
## **Analyse de la mortalité à J30**

Nous avons évalué les paramètres de la survie à J30 à l'aide d'un modèle de Cox. L'analyse était présentée à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. En cas de perdu de vue avant J30, le cas était censuré. Les covariables suivantes étaient évaluées de façon dichotomique dans ce modèle : sexe, score de mortalité (âge, plaquettes et triglycérides), HLH secondaire à une pathologie maligne et présence d'un trigger viral. Les variables suivantes étaient temps-dépendantes entre J0 et J30 : survenue d'une complication infectieuse, traitement administré (VP16, CT-ESN, OT), présence d'une neutropénie  $< 0,5$  G/L et survenue d'une complication infectieuse.

## RÉSULTATS

### 1. Description de la population

De 2011 à 2017, 170 patients avec un épisode de HLH étaient inclus (Figure 1) dans les 4 centres. La répartition des traitements était : 41 (24.1%) patients dans le groupe oVP16, 70 (41.2%) dans le groupe CT-ESN et 59 (34.7%) dans le groupe OT. Parmi le groupe CT-ESN, 42/70 (60%) des patients ont également reçu du VP16 (CT-ESN-VP16+).



**Figure 5 : Flow chart de la cohorte INFETOMAS**

213 épisodes de HLH étaient recensés au sein des 4 centres entre janvier 2011 et décembre 2017. 43 étaient exclus dont 22 avaient un H-score < 50%, 6 pour lesquels le 2ème épisode de HLH a été exclu, 15 dont les données manquantes ne permettaient pas de calculer le H-Score. 170 HLH ont été analysés dans la cohorte INFETOMAS. 41 patients ont été inclus dans le groupe only VP16 (oVP16), 70 dans le groupe Chemotherapy inducing early and severe neutropenia (CT-ESN), 59 dans Other Treatment (OT).

Les caractéristiques des 3 groupes sont résumées dans le tableau II. Les 3 groupes ne différaient pas en termes d'âge et de sexe. Le H-score était plus élevé dans le groupe oVP16 ( $p=0.003$ ). Concernant l'étiologie, le groupe CT-ESN, comportait plus de pathologies malignes ( $p<0.0001$ ), d'hémopathies ( $p<0.0001$ ), moins de MAI ( $p=0.0009$ ), moins d'absence de cause secondaire retrouvée ( $p=0.01$ ), et moins de causes infectieuses ( $p=0.005$ ) que les 2 autres groupes. Concernant les 7 (4.1%) patients avec cancer solide, aucun n'a reçu de CT durant l'épisode de HLH : 5 étaient en cours de traitement pour le cancer mais les dernières cures remontaient à plus de 14 jours avant le HLH (4 sous CT, 1 sous sunitinib), 2 étaient en soins palliatifs au moment du diagnostic de HLH. Le groupe oVP16 comportait plus de triggers viraux que les 2 autres groupes ( $p=0.007$ ).

	<b>oVP16</b>	<b>CT-ESN</b>	<b>OT</b>	<b>p-value<sup>1</sup></b>
<b>N=170</b>	<b>41</b>	<b>70</b>	<b>59</b>	
Âge	55 [38-72]	60.5 [46-71.8]	57 [40-68]	0.42
Sexe (femme)	15 (36.6%)	28 (40%)	29 (49.2%)	0.4
H-score	99.4 [96.9-99.8]	96.6 [86.5-99.6]	95.5 [84.9-98.8]	<b>0.003</b>
Etiologie du HLH				
Néoplasies	23 (56.1%)	66 (94.3%)	29 (49.2%)	<b>&lt; 0.0001</b>
Hémopathie	21 (51.2%)	66 (94.3%)	25 (42.4%)	<b>&lt; 0.0001</b>
Cancer solide	2 (4.9%)	0	5 (8.5%)	0.05
MAI	10 (24.4%)	4 (5.7%)	18 (30.5%)	<b>0.0009</b>
Causes Infectieuses	2 (4.9%)	0 (0%)	8 (13.6%)	<b>0.005</b>
Pas de cause secondaire	5 (12.2%)	0	7 (11.9%)	<b>0.01</b>
Trigger viral	19 (46.3%)	13 (18.6%)	16 (27.1%)	<b>0.007</b>
Complications				
Soins intensifs	20 (48.8%)	19 (27.1%)	19 (32.2%)	0.06
Infections secondaires J30	14 (34.1%)	32 (45.7%)	15 (25.4%)	0.06
Mortalité J30	14 (34.1%)	16 (22.9%)	15 (25.4%)	0.42

**Tableau VIII : Caractéristiques des 3 groupes de traitement de la cohorte INFETOMAS**

<sup>1</sup> significativité relative à la comparaison des 3 groupes (test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives, ANOVA pour les variables continues)

CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, MAI : Maladie auto-immune ou inflammatoire, OT : Other Treatment, oVP16 : only VP16

## 2. Risque infectieux

### 2.1. Infections

Soixante-et-un patients (35.9%) ont présenté une infection dans les 30 jours du suivi, dont 26/61 (29.5%) présentaient au moins 2 points d'appel infectieux documentés. Au total, 88 points d'appel infectieux étaient retrouvés chez ces patients. L'infection était documentée sur le plan microbiologique chez 50 patients (88%) avec un total de 74 germes retrouvés et sur l'imagerie pour 11 (18%) patients. Les différents points d'appel et les germes retrouvés sont détaillés dans le tableau III.

Points d'appel infectieux	N=88	GERMES	N=74
Bactériémie	32 (36.4 %)	<b>Bactéries</b>	<b>59 (79.3 %)</b>
Sur KT/PAC	12 (13.6 %)	<b>BGN</b>	<b>34 (45.9 %)</b>
Pulmonaire	22 (25 %)	<i>Escherichia coli</i>	12 (16.2 %)
Urinaire	14 (15.9 %)	<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (6.8 %)
ORL	8 (9.1 %)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (16.2 %)
Digestif	3 (3.4 %)	Autres BGN	5 (6.8 %)
Endocardite	1 (1.1 %)	<b>CGP</b>	<b>24 (32.4 %)</b>
Autre	8 (9.1 %)	<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (8.1 %)
≥ 2 points d'appel	26 (29.5 %)	Staphylococcus à coagulase négative	8 (10.8 %)
		Enterococcus	9 (12.2 %)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (1.4 %)
		<b>BGP</b>	<b>1 (1.4 %)</b>
		<i>Clostridium Difficile</i>	1 (1.4 %)
		<b>Champignons</b>	<b>15 (20.3 %)</b>
		<i>Aspergillus fumigatus</i>	6 (8.1 %)
		Autres infections fongiques	9 (12.2 %)

**Tableau IX : Infections survenues dans les 30 jours suivant l'instauration d'un traitement.**

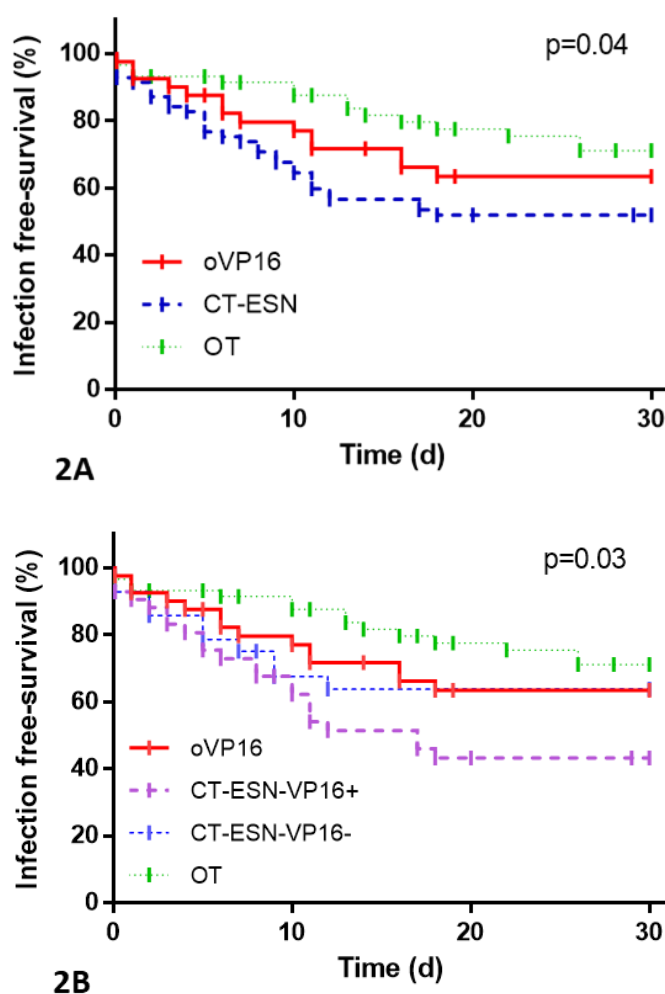
**Panneau de gauche : Points d'appel infectieux**

**Panneau de droite : Germes retrouvés en microbiologie**

BGN : Bacille gram négatif, BGP : Bacille gram positif, CGP : Cocci gram positif, KT : Cathéter central, PAC : Port-à-Cath

## 2.2. Survie sans infection

La survie sans infection dans les 30 jours différait entre les 3 groupes de traitement, plus faible dans le groupe CT-ESN (51.9%) en comparaison avec les groupes oVP16 (63.4%) et OT (71.1%) ( $p=0.04$ ) (Figure 2A). Les patients du groupe CT-ESN-VP16+ présentaient la survie sans infection la plus basse (43.3%), ceux du groupe CT-ESN-VP16- (63.8%) avaient une survie sans infection superposable à ceux du groupe oVP16 (63.4%) ( $p=0.03$ ) (Figure 2B).



**Figure 6 : Survie sans infection secondaire à 30 jours suivant l'introduction d'un traitement**

**2A : Survie sans infection des groupes oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16-, OT**

**2B : Survie sans infection des groupes oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16-, OT**

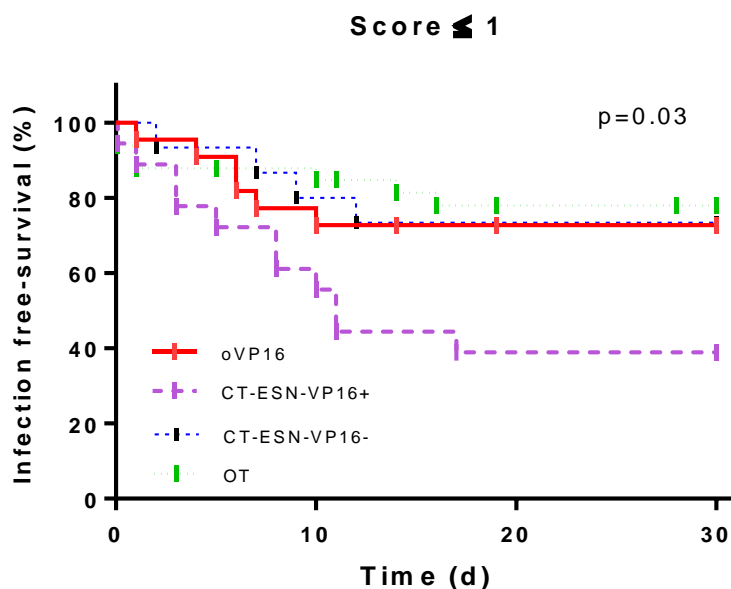
2A : Les courbes de survie sans infection des patients selon leur traitement étaient significativement différentes à J30. La survie la plus faible était observée dans le groupe CT-ESN.

2B : Les patients du sous-groupe CT-ESN-VP16+ avaient une survie sans infection inférieure aux autres groupes. Les courbes des groupes oVP16, OT et du sous-groupe, CT-ESN-VP16- étaient comparables.

CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, OT : Other Treatment, oVP16 : only VP16

Afin d'étudier la survie sans infection dans chaque groupe de traitement indépendamment de la sévérité du HLH, nous l'avons étudié en stratifiant sur le score de mortalité. Les patients avec des scores de mortalité de 0 et 1 étaient regroupés en l'absence de différence quel que soit le type de traitement (oVP16 :  $p=0.17$ , CT-ESN :  $p=0.58$ , OT :  $p=0.85$ ).

En comparant les groupes de traitement, seule une différence était observée pour les patients avec un score de mortalité bas ( $\leq 1$  point), la survie sans infection était plus basse dans le groupe CT-ESN-VP16+ comparé aux 3 autres groupes ( $p=0.03$ ) (figure 3). Pour les scores de mortalité intermédiaire (2 points) et élevé ( $\geq 3$  points), il n'y avait pas de différence significative concernant la survie sans infection entre les 4 groupes (respectivement,  $p=0.24$  et  $p=0.71$ ).



**Figure 7 : Survie sans infection secondaire à 30 jours suivant l'introduction d'un traitement des groupes oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16-, OT des patients avec un score de mortalité bas  $\leq 1$  point**

Chez les patients ayant un score de mortalité  $\leq 1$  point, la survie sans infection du groupe CT-ESN-VP16+ était inférieure à J30 aux 3 autres groupes.

CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, OT : Other Treatment, oVP16 : only VP16

## 2.3. Modèle à risque compétitif

Les résultats de l'analyse des paramètres de survie sans infection selon une régression de Fine-Gray sont résumés dans le tableau IV. Dans cette analyse, l'administration de VP16 (HR 1.88 [1.09-3.24], p=0.02) et la présence d'une néoplasie maligne (HR 2.75 [1.27-5.97], p=0.01) étaient associées à la survenue d'une infection. Un score de mortalité  $\geq 3$  apparaissait comme un facteur protecteur d'infections (HR 0.14 [0.03-0.62], p=0.01).

	HR [CI95%]	p <sup>1</sup>
<b>Variables indépendantes du temps</b>		
Sexe (femme)	1.57 [0.96-2.58]	0.08
Score J0		
0 point	Référence	
1 point	0.72 [0.31-1.69]	0.45
2 points	0.86 [0.37-1.97]	0.72
$\geq 3$ points	0.14 [0.03-0.62]	<b>0.01</b>
Etiologie et trigger		
Néoplasie maligne	2.75 [1.27-5.97]	<b>0.01</b>
Trigger viral	0.75 [0.4-1.38]	0.36
<b>Variables dépendantes du temps</b>		
Neutropénie < 0.5 G/L	1.04 [0.59-1.82]	0.90
Traitements		
VP16	1.88 [1.09-3.24]	<b>0.02</b>
CT-ESN	1.16 [0.65-2.04]	0.62
OT	1.29 [0.71-2.34]	0.40

**Tableau X : analyse multivariée du risque infectieux selon le modèle de Fine and Gray**

<sup>1</sup>p = significativité relative selon le modèle de régression de Fine and Gray

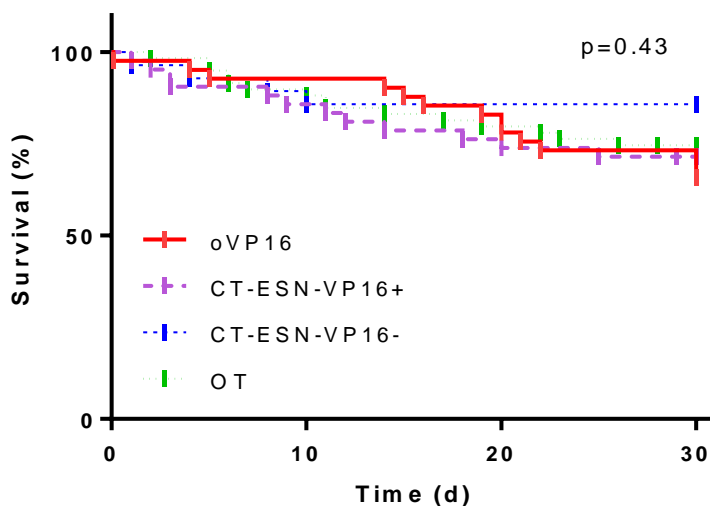
CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, OT : Other treatments (ni CT-ESN, ni VP16), VP16 : Etoposide (avec ou sans autre traitement neutropéniant ou non)



### 3. Mortalité

#### 3.1. Survie à J30

Aucune différence de survie à J30 n'était observée entre les 3 groupes oVP16, CT-ESN et OT ( $p=0.57$ ) et y compris en individualisant les patients du groupe CT-ESN selon l'administration supplémentaire ou non de VP16 (CT-ESN-VP16+ et CT-ESN-VP16-) ( $p=0.43$ ) (Figure 4).



**Figure 8 : Survie à 30 jours suivant l'introduction d'un traitement des groupes oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16-, OT**

Les courbes de survie entre les 4 groupes de traitement étaient comparables à J30.

CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, OT : Other Treatment, oVP16 : only VP16

Afin d'étudier la mortalité dans chaque groupe de traitement indépendamment de la sévérité du HLH, nous l'avons étudié en fonction du score de mortalité à J30. Nous n'observons aucune différence significative entre les 4 groupes de traitements (oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16- et OT) quel que soit le score de mortalité à J30 : pour un score bas  $\leq 1$  point :  $p=0.29$ , pour un score intermédiaire à 2 points :  $p=0.26$  et pour un score élevé  $\geq 3$  points :  $p=0.09$ .

### 3.2. Modèle de survie multivarié

Les résultats des paramètres de survie selon un modèle de Cox sont résumés dans le tableau V. Dans cette analyse, un score de mortalité de 2 points et ≥3 points (2 points : HR 10.16 [1.3-79.08], p=0.03 ; ≥3 points (HR 56.68 [6.41-537.18], p=0.01) et la survenue d'une complication infectieuse (HR 4.16 [2.13-8.11], p<0.0001) étaient associées à la survenue d'un décès.

	HR [CI95%]	p <sup>1</sup>
<b>Variables indépendantes du temps</b>		
Sexe (femme)	1.21 [0.64-2.27]	0.55
Score JO		
0 point	<i>Référence</i>	
1 point	5.49 [0.71-42.48]	0.10
2 points	10.12 [1.3-79.08]	<b>0.03</b>
≥3 points	58.68 [6.41-537.18]	<b>&lt;0.0001</b>
Causes du HLH		
Etiologie maligne	0.7 [0.26-1.84]	0.47
Trigger viral	1.96 [0.9-4.32]	0.10
<b>Variables dépendantes du temps</b>		
Neutropénie <0.5G/L	0.9 [0.44-1.84]	0.78
Traitements		
VP16	0.88 [0.41-1.9]	0.75
CT-ESN	0.93 [0.47-1.81]	0.82
OT	0.75 [0.35-1.6]	0.45
Infections secondaires	4.16 [2.13-8.11]	<b>&lt;0.0001</b>

**Tableau XI : Survie à J30 dans un modèle de Cox**

<sup>1</sup> p = significativité relative de la survie à J30 dans un modèle de Cox

CT-ESN : Chemotherapy inducing early and severe neutropenia, OT : Other treatments (ni CT-ESN, ni VP16), VP16 : Etoposide (avec ou sans autre traitement neutropéniant ou non)

## DISCUSSION

La prise en charge du HLH est une urgence du fait de sa mortalité élevée et le traitement de la cause en est la pierre angulaire (2). Cependant, la cause n'est pas toujours connue au diagnostic et un traitement spécifique est parfois nécessaire pour stopper ce processus pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale. L'utilisation de VP16 plus ou moins en adjonction aux corticoïdes est préconisée dans la plupart des HLH (3). Cependant, le VP16 est une chimiothérapie neutropénisante. Or le HLH engendre par lui-même un sur-risque infectieux bactérien et fongique (11) en raison des cytopénies favorisées par l'hémophagocytose et d'une diminution de l'hématopoïèse par les cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , Fas-ligand) (15), le HLH pourrait directement favoriser la survenue d'infections. Notre étude avait donc pour but d'évaluer le sur-risque infectieux lié à l'administration de VP16 dans le HLH dans une cohorte de HLH de l'adulte.

Dans notre cohorte, l'administration de VP16 et la présence d'une néoplasie sous-jacente étaient associés à un sur-risque infectieux dans les 30 jours. La survenue d'infections secondaires étaient associées à la mortalité après ajustement sur les traitements et le score de mortalité. Ainsi, le VP16 favoriserait la survenue d'infections secondaires, elles-mêmes facteurs de risque de décès dans les 30 jours.

Notre cohorte multicentrique INFETOMAS est l'une des plus grandes de la littérature concernant les HLH de l'adulte. Notre cohorte est comparable à d'autres séries en termes de mortalité à J30 (26.5% dans INFETOMAS, entre 20.4% et 30% dans d'autres séries (16–18)), de sexe (42.4% de femmes dans INFETOMAS et entre 32.7% à 43.8% selon les séries (16–21)) et d'administration de VP16 (48.8% dans notre série, similaire à celle des séries d'Arca et de Rivière à 50% (16,17) et d'Imashuku à 55.3% (6)). L'âge médian était un peu plus élevé que dans la plupart des séries (57.5 ans dans notre série, entre 46 et 52.4 ans selon les séries étudiant toutes les étiologies sous-jacentes (16,17,19–22)). La proportion de néoplasies dans notre cohorte était

similaire à celle de soins intensifs de Valade (22) (69.4% vs 73% respectivement) mais était plus élevée que d'autres séries de la littérature (31.8% à 57% (16,17,19,20,22)).

En stratifiant nos patients sur le score de mortalité, nous montrons que parmi ceux avec un score de mortalité bas (score  $\leq 1$ ), les patients du groupe CT-ESN-VP16+ avaient une survie sans infection plus basse que dans les autres groupes de traitement. Dans cette analyse, un score de mortalité élevé semblait étonnamment être un facteur protecteur d'infections. Cela peut s'expliquer par la mortalité plus élevée dans ce sous-groupe, les patients décédés ne pouvant présenter d'infections. Une seconde explication pourrait être la plus grande difficulté à mettre en évidence une infection chez ces patients présentant un HLH plus sévère.

Dans notre étude, l'administration de VP16 favorisait la survenue d'une infection, y compris avec ajustement sur le décès, la neutropénie sévère ( $<0.5$  G/L), l'étiologie sous-jacente, le traitement administré et le score de mortalité. Les autres facteurs influençant la survenue d'infection étaient la présence d'une néoplasie sous-jacente. L'administration de CT-ESN et la présence d'une neutropénie sévère ( $<0.5$  G/L) n'étaient pas des facteurs de risque indépendants d'infections lorsque étudiés avec les néoplasies malignes et l'administration de VP16.

Dans notre étude, la mortalité n'était pas améliorée par l'administration de VP16. Par contre, le VP16 était associée à la survenue d'une complication infectieuse, qui, elle, était un facteur de risque de décès dans les 30 premiers jours de la prise en charge. Dans 4 études, le VP16 apparaît comme protecteur par rapport à la mortalité (6,16,23,24). Ces résultats n'étaient pas retrouvés dans la cohorte de Parikh et al. (25). De plus, les séries d'Imashuku et al. et de Song et al. étudiaient l'administration de VP16 uniquement dans les HLH liés à l'EBV sans autre cause sous-jacente (hormis 2 cas liés à un HLH génétique dans la série d'Imashuku et al.) (6,24). Celle de Bigenwald et al. l'étudiait uniquement dans les HLH secondaires aux lymphomes (23). Dans l'étude rétrospective de Song et al., l'âge médian (26 ans) (24) était beaucoup plus bas que dans notre

série (57.5 ans) mais aussi que les autres grandes séries de la littérature (46 à 51 ans selon les séries (16,19–22)). Enfin, dans les études d'Arca et al., de Bigenwald et al. et de Song et al., la séquence temporelle et les traitements concomittants, notamment étiologiques, (telle une CT concomitante) n'étaient pas prises en compte (16,23,24).

Actuellement, les études nord-américaines préconisent l'adjonction de VP16 et de corticoïdes dans les HLH réfractaires ou d'emblée en cas de HLH primaire, de trigger viral, de HLH lié à une néoplasie ou de non-identification de la cause (2,3). Ces protocoles ont été appliqués au HLH de l'adulte pris en charge dans des centres de soins nord-américains très spécialisés à recrutement en grande partie carcinologique. Le recours au VP16 pour traiter les HLH dans ces centres est donc quasiment systématique. Cependant, ces recommandations se basent sur des résultats de protocoles pédiatriques de HLH de cause génétique (protocoles HLH-94 et HLH-2004 (4,26)), sans étude prospective ayant évaluée son utilisation seule dans le HLH chez l'adulte en première intention en cas de HLH sévère, indépendamment du traitement étiologique.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude dans la littérature ayant évalué le VP16 dans le HLH en ajustant sur la sévérité du HLH. Dans notre étude, la balance bénéfices-risques du VP16 dans le HLH de l'adulte semblait dépendre du profil de sévérité des patients, évalué par le score de mortalité J30. Dans le groupe avec un score de mortalité bas ( $\leq 1$  point), l'administration de VP16 semblait être préjudiciable, notamment en cas de CT-ESN concomitante, le risque infectieux étant supérieur au risque de décès précoce à J30. Dans le groupe avec un score de mortalité élevé ( $\geq 3$  points), le risque de décès précoce était supérieur au risque infectieux, justifiant l'utilisation du VP16 en l'absence d'autre alternative, notamment de traitement étiologique, afin de stopper le processus hyper-inflammatoire responsable de la défaillance multi-viscérale. Ces résultats n'étaient pas connus car un ajustement sur de multiples paramètres était nécessaire et seule une étude sur une large cohorte multicentrique le permettait.

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. La date de diagnostic du HLH peut être difficile à évaluer en raison de l'absence d'évaluation de certains paramètres du HLH telle l'hémophagocytose médullaire. Ainsi, nous avons choisi la date d'introduction du premier traitement du HLH pour définir le J0 dans cette étude. Cela était d'autant plus justifié que l'objectif principal du travail était lié aux effets des traitements.

La seconde limite concerne le diagnostic des infections secondaires et le choix de ne considérer que les infections documentées. Nous savons qu'il est possible de ne pas trouver de point d'appel en cas de neutropénie, expliquant le recours à l'antibiothérapie en cas de neutropénie fébrile. Toutefois, faire la différence entre un HLH réfractaire et la survenue d'une infection secondaire n'est pas toujours aisé, justifiant souvent des antibiothérapies probabilistes. Ainsi, nous avons préféré ne prendre en compte que les infections prouvées radiologiquement ou microbiologiquement. Pour finir, l'administration du VP16 n'étaient pas contrôlée notamment la posologie et le rythme d'administration.

Notre étude est la première à étudier spécifiquement le risque infectieux lié à l'administration de VP16 dans le HLH. La force de notre étude était l'analyse temps-dépendante de l'administration des traitements et des paramètres biologiques telle la neutropénie sévère. Nous avons également stratifié notre analyse sur la sévérité du HLH à partir du score de mortalité.

Au vu de nos résultats, le bénéfice du recours au VP16 n'apparaît pas évident chez tous les patients. Une étude prospective semble nécessaire dans les formes sévères ou réfractaires de HLH afin de justifier la place du VP16 dans l'arsenal thérapeutique du HLH.

De nouvelles approches en cours d'étude semblent prometteuses sur le plan physiopathologique pour contrôler l'hyperinflammation du HLH en attendant la prise en charge étiologique, tels que l'emapalumab (anticorps monoclonal ciblant l'IFN $\gamma$ ) ou les inhibiteurs de janus kinase (JAK) (27,28).

## CONCLUSION

Le VP16 est le traitement d'urgence des formes sévères de HLH. Il est responsable d'une augmentation du risque infectieux dans notre cohorte notamment chez les patients peu sévères au diagnostic. Une étude prospective est nécessaire pour évaluer son efficacité dans le HLH ainsi que ses répercussions en termes d'infections et leur impact sur la survie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014 Apr;383(9927):1503–16.
2. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015 May 7;125(19):2908–14.
3. 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*. 2019 Jun 6;133(23):2465–77.
4. Henter J-I. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 2002 Sep 18;100(7):2367–73.
5. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4577–84.
6. 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*. 2001 May 15;19(10):2665–73.
7. 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*. 2014 Jan 1;192(1):84–91.
8. Delgado JL, Hsieh C-M, Chan N-L, Hiasa H. Topoisomerases as anticancer targets. *Biochem J*. 2018 23;475(2):373–98.
9. Yang J, Bogni A, Schuetz EG, Ratain M, Dolan ME, McLeod H, et al. Etoposide pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2009 Jul;19(7):552–3.
10. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer*. 1998 Sep;34(10):1514–21.
11. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Oct;24(7):550–4.
12. 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*. 2015 Nov 5;126(19):2186–92.
13. 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: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
14. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 2017;147.



15. Hanada T, Ono I, Iinuma S, Nagai Y. Pure red cell aplasia in association with virus associated haemophagocytic syndrome (VAHS). *Br J Haematol*. 1989 Dec;73(4):570–1.
16. Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivière S, Marzac C, Aumont C, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *British Journal of Haematology*. 2015 Jan;168(1):63–8.
17. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *The American Journal of Medicine*. 2014 Nov;127(11):1118–25.
18. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):220–4.
19. Otrrock ZK, Grossman BJ, Eby CS. Transfusion requirements and 30-day mortality predictors for adult hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2018 Nov;108(5):485–90.
20. 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*. 2018 Sep;2(3):267–76.
21. 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*. 2018 10;148:w14641.
22. 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)*. 2015 Oct;94(40):e1692.
23. Bigenwald C, Fardet L, Coppo P, Meignin V, Lazure T, Fabiani B, et al. A comprehensive analysis of Lymphoma-associated haemophagocytic syndrome in a large French multicentre cohort detects some clues to improve prognosis. *Br J Haematol*. 2018;183(1):68–75.
24. Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. 2019 Sep;186(5):717–23.
25. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Apr;89(4):484–92.
26. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer*. 2007 Feb;48(2):124–31.
27. Das R, Guan P, Sprague L, Verbist K, Tedrick P, An QA, et al. Janus kinase inhibition lessens inflammation and ameliorates disease in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2016 Mar 31;127(13):1666–75.
28. Sin JH, Zangardi ML. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: First case report. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017 Aug 16;

# Synthèse

Nous avons pu identifier des paramètres du HLH présents dès son diagnostic, associés à la mortalité précoce à J30 et donc directement imputable au HLH. Grâce à ces paramètres nous avons pu élaborer un score de mortalité d'utilisation simple pour stratifier les patients. L'intérêt de ce score est son application facile au lit du patient dès le début de sa prise en charge. Il pourrait ainsi constituer une aide précieuse pour l'identification précoce de patients à risque, pouvant aider les décisions thérapeutiques.

Ce score nous a permis de stratifier les patients en fonction du risque de mortalité pour évaluer l'impact du VP16 sur le risque infectieux. Dans notre étude, le VP16 apparaît comme un facteur de risque associé à la survenue d'une complication infectieuse dans les 30 jours suivant son administration, alors qu'il n'apparaît pas comme un facteur protecteur pour la mortalité à J30. De plus, nous montrions que les infections secondaires constituent un sur-risque de mortalité à J30. Le choix du recours au VP16 ne semble donc pas anodin. Nous pensons qu'existent 2 situations plus ou moins distinctes : chez les patients avec un score de mortalité élevé ( $\geq 3$  points), nous observons moins de complications infectieuses, probablement du fait des décès précoces. Chez ces patients, le risque de décès précoce est donc important et la mortalité étant supérieur au risque infectieux, le recours au VP16 paraît justifié en l'absence d'autre alternative. Chez les patients avec un score de mortalité moindre ( $\leq 1$  point), la balance bénéfices-risques semble plus défavorable au VP16. Une étude prospective évaluant son intérêt, au moins dans les formes sévères de HLH, serait nécessaire pour justifier la place du VP16 dans les formes secondaires de l'adulte. Par ailleurs, d'autres approches thérapeutiques moins compliquées de cytopénies sont en cours d'étude dans les HLH.

## LISTE DES FIGURES

### Infectious risk with etoposide in macrophagic activation syndrome: INFETOMAS study

Figure 1 : Flow chart de la cohorte INFETOMAS .....	27
Figure 2 : Survie à J30 selon les groupes définis par le score de mortalité avec 5 groupes de points (2A) et 4 groupes (2B).....	33
Figure 3 : Survie à J90 selon le score de mortalité avec un test de log-rank.....	34
Figure 4 : Survie à J30 de la cohorte HLH-genes en fonction du score de mortalité .....	36

### Infectious risk with Etoposide in Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Figure 1 : Flow chart de la cohorte INFETOMAS .....	56
Figure 2 : Survie sans infection secondaire à 30 jours suivant l'introduction d'un traitement .....	59
Figure 3 : Survie sans infection secondaire à 30 jours suivant l'introduction d'un traitement des groupes oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16-, OT des patients avec un score de mortalité bas $\leq 1$ point.....	60
Figure 4 : Survie à 30 jours suivant l'introduction d'un traitement des groupes oVP16, CT-ESN-VP16+, CT-ESN-VP16-, OT .....	62

## LISTE DES TABLEAUX

### Infectious risk with etoposide in macrophagic activation syndrome: INFETOMAS study

Tableau I : Caractéristiques de la population INFETOMAS .....	29
Tableau II : Tests des seuils de la littérature dans la cohorte INFETOMAS .....	30
Tableau III : Variables associées à la mortalité à J30 dans la cohorte INFETOMAS avec les seuils maximisant la force de l'association .....	31
Tableau IV : Paramètres du score de mortalité après ajustement sur les étiologies, les traitements administrés, les infections secondaires et l'hospitalisation en soins intensifs dans un modèle de Cox.....	32
Tableau V : Grille du score de mortalité (score sur 4 points) .....	33
Tableau VI: Comparaison des cohortes INFETOMAS et HLH-genes .....	35

### Infectious risk with Etoposide in Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Tableau I : Grille du score de mortalité à J30 (score sur 4 points) : association à une mortalité plus élevée si score élevé .....	53
Tableau II : Caractéristiques des 3 groupes de traitement de la cohorte INFETOMAS .....	57
Tableau III : Infections survenues dans les 30 jours suivant l'instauration d'un traitement. ....	58
Tableau IV : analyse multivariée du risque infectieux selon le modèle de Fine and Gray .....	61
Tableau V : Survie à J30 dans un modèle de Cox.....	63

## TABLE DES MATIERES

INFECTIOUS RISK WITH ETOPOSIDE IN MACROPHAGIC ACTIVATION SYNDROME: INFETOMAS STUDY.....	11
PRÉAMBULE.....	11
BIBLIOGRAPHIE .....	14
PREDICTING FACTORS OF 30-DAY MORTALITY IN HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS IN A MULTICENTRIC COHORT OF 170 ADULT PATIENTS: CONSTRUCTION OF A MORTALITY SCORE .....	16
RESUME .....	16
INTRODUCTION .....	18
PATIENTS ET METHODES.....	21
1.      Considérations réglementaires et éthiques .....	21
2.      Méthodologie de la revue de la littérature sur les facteurs pronostics du HLH.....	21
3.      Critères d'inclusion et d'exclusion des 2 cohortes .....	22
3.1.   Cohorte d'étude INFETOMAS (infectious risk with Etoposide in macrophagic activation syndrome) .....	22
3.1.1. Critères d'inclusion .....	22
3.1.2. Critères d'exclusion .....	22
3.2.   Cohorte de validation issue de l'étude HLH-genes .....	22
4.      Recueil de données.....	23
5.      Evaluation statistique .....	24
RESULTATS .....	27
1.      Description de la cohorte INFETOMAS.....	27
2.      Identification des facteurs liés à la mortalité .....	30
2.1.   Test des seuils de la littérature .....	30
2.2.   Détermination des variables et de leurs seuils associés à la mortalité .....	31
2.3.   Analyse des facteurs liés à la mortalité après ajustement des variables .....	31
3.      Score de mortalité .....	32
4.      Validations externes du score .....	34
4.1.   Survie à J90 .....	34
4.2.   Cohorte externe HLH-genes.....	35
DISCUSSION .....	37
CONCLUSION .....	42
BIBLIOGRAPHIE .....	43

INFECTIOUS RISK WITH ETOPOSIDE IN HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS .....	46
RESUME .....	46
INTRODUCTION .....	48
PATIENTS ET METHODE.....	50
1.      Considérations réglementaires et éthiques .....	50
2.      Survenue d'événement infectieux.....	50
3.      Critères d'inclusion et d'exclusion .....	50
3.1.   Critères d'inclusion .....	50
3.2.   Critères d'exclusion .....	51
3.3.   Répartition des groupes.....	51
4.      Evaluation des patients.....	52
5.      Score de mortalité .....	53
6.      Evaluation statistique .....	54
RESULTATS .....	56
1.      Description de la population .....	56
2.      Risque infectieux.....	58
2.1.   Infections .....	58
2.2.   Survie sans infection .....	59
2.3.   Modèle à risque compétitif.....	61
3.      Mortalité .....	62
3.1.   Survie à J30 .....	62
3.2.   Modèle de survie multivarié.....	63
DISCUSSION .....	64
CONCLUSION .....	68
BIBLIOGRAPHIE .....	69
SYNTHESE .....	71
LISTE DES FIGURES .....	72
LISTE DES TABLEAUX.....	73
TABLE DES MATIERES.....	74
ANNEXES .....	I
Annexe 1 : Autorisation du comité d'éthique .....	I

## ANNEXES

### Annexe 1 : Autorisation du comité d'éthique



## COMITE D'ETHIQUE

**Pr Christophe Baufreton**

**Dr Aurore Armand**  
Département de Médecine d'Urgence  
aumarmand@chu-angers.fr

Angers, le 17 juillet 2018

A Mme LACOUT Carole  
Au Dr URBANSKI Geoffrey

Madame, Cher Collègue,

Le Comité d'Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers a examiné dans sa séance du 20 juin 2018 votre étude **"INFETOMAS: INFECTIOUS risk with ETOpoxide in Macrophagic Activation Syndrome"** enregistrée sous le numéro **2018/57**.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d'interrogation éthique.

Cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s'acquitter des autres obligations réglementaires pouvant être nécessaires.

Je vous prie de croire, Madame, Cher Collègue, en l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Professeur Christophe Baufreton





**Risque infectieux de l'Etoposide dans le syndrome d'activation macrophagique :  
Etude INFETOMAS**

RÉSUMÉ

**Introduction** : L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est rapidement fatal. Sa prise en charge spécifique repose en partie sur l'administration d'étoposide (VP16). Cependant le risque infectieux secondaire à sa toxicité hématologique n'a pas été évalué. L'objectif de ce travail était dans un premier temps d'identifier les facteurs de risque associés à la mortalité à J30 pour construire un score permettant de stratifier les patients selon la sévérité. Dans un second temps, nous avons évalué l'impact du VP16 sur la survenue d'infections secondaires dans les 30 jours suivant son administration, après ajustement sur ce score.

**Méthodes** : Les patients ayant eu un HLH entre le 01/01/2011 et le 31/12/2017 dans les services de médecine interne et/ou d'hématologie adulte des CHU d'Angers, d'Avicenne (AP-HP), de Lille et de Necker (AP-HP) étaient inclus. La mortalité, l'âge, la cause du HLH, la température corporelle, les taux d'hémoglobine, de plaquettes, de leucocytes, de transaminases, la ferritinémie, la triglycémie, la fibrinogénémie, les LDH, la présence d'images d'hémophagocytose, les infections secondaires étaient recueillis jusqu'à J30 en fonction du traitement reçu pour le HLH.

**Résultats** : Cent-soixante-dix patients étaient inclus dans notre cohorte. Un score sur 4 points était construit à partir des variables significativement associés à la mortalité à J30 (2 points pour l'âge  $\geq 75$  ans, 1 point pour l'âge entre  $\geq 45$  et  $< 75$  ans, les plaquettes  $\leq 20$  G/L et les triglycérides  $\geq 3.5$  mmol/L). Ce score était validé sur la cohorte externe ( $p=0.02$ ). Les facteurs associés à une infection secondaire étaient l'administration de VP16 (HR 1.88 [1.09-3.24],  $p=0.02$ ), une néoplasie sous-jacente (HR 2.75 [1.27-5.97],  $p=0.01$ ). Les facteurs associés à la mortalité à J30 étaient un score de mortalité élevé (score à 2 points : HR 10.12 [1.3-79.08],  $p=0.03$ , score  $\geq 3$  points : HR 58.68 [6.41-537.18],  $p<0.0001$ ) et une infection secondaire (HR 4.16 [2.13-8.11],  $p<0.0001$ ).

**Conclusion** : Nous avons construit un score prédictif de mortalité à J30 dans le HLH sur les paramètres suivants : l'âge élevé, une thrombopénie profonde et une hypertriglycémie importante. En stratifiant les patients sur ce score, le VP16 était associé à une augmentation du risque infectieux dans notre cohorte.

**Mots-clés** : Hémophagocytose lymphohistiocytaire, Etoposide, score de mortalité, infection, facteurs de risque

**INFECTIOUS RISK WITH ETOPOSIDE IN MACROPHAGIC ACTIVATION SYNDROME:  
INFETOMAS STUDY**

ABSTRACT

**Introduction**: Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is quickly fatal. Its management is based on etoposide (VP16). However, infectious risk due to its haematological toxicity has not been evaluated. The objective of this work was in a first step to identify risk factors associated with mortality at day 30 (D30), to construct a score to stratify patients according to their severity. In a second step, we evaluated the impact of VP16 on secondary infections 30 days after its administration, after adjusting with this score.

**Methods**: Patients with a HLH between 01/01/2011 and 31/12/2017 in internal medicine or adult hematologic services in university hospitals of Angers, Avicenne (AP-HP), Lille and (AP-HP) were included. Mortality, age, aetiology of HLH, body temperature, haemoglobin, platelets, leukocytes, transaminases, fibrinogen, triglycerides, LDH, hemophagocytosis and secondary infections were collected until D30. Then, secondary infections and mortality were collected until D30 according to the treatment of the HLH.

**Results**: 170 patients were included in our cohort. A score on 4 points was constructed from these variables significantly associated with mortality at D30 (2 points for the age  $\geq 75$  years, 1 point for age between 45 and 74 years, platelet count  $\leq 20$  G/L and triglycerides  $\geq 3.5$  mmol/L). This score was validated on the external cohort ( $p=0.02$ ). Factors associated with a secondary infection were the administration of VP16 (HR 1.88 [1.09-3.24],  $p=0.02$ ), an underlying malignancy (HR 2.75 [1.27-5.97],  $p=0.01$ ). Factors associated with mortality at D30 were a high mortality score (score of 2 points : HR 10.12 [1.3-79.08],  $p=0.03$ , score  $\geq 3$  points : HR 58.68 [6.41-537.18],  $p<0.0001$ ) and a secondary infection (HR 4.16 [2.13-8.11],  $p<0.0001$ ).

**Conclusion**: We have constructed a predictive score of mortality at D30 in HLH on the following parameters: elevated age, deep thrombopenia and huge hypertriglyceridemia. By stratifying the patients on this score, VP16 was associated to an increasing risk of infection in our cohort.

**Keywords**: Hemophagocytic lymphohistiocytosis, Etoposide, mortality score, infection, risk factors