



HAL
open science

Qu'entend-on par hemophagocytose histiocytaire chez l'adulte en réanimation : une cohorte rétrospective de 260 patients

Amandine Bichon

► To cite this version:

Amandine Bichon. Qu'entend-on par hemophagocytose histiocytaire chez l'adulte en réanimation : une cohorte rétrospective de 260 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02977972

HAL Id: dumas-02977972

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02977972>

Submitted on 26 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Qu'entend-on par hémophagocytose histiocytaire chez l'adulte
en réanimation : une cohorte rétrospective de 260 patients**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 1^{er} Octobre 2020

Par Madame Amandine BICHON

Née le 1^{er} mars 1991 à Rochefort-sur-Mer (17)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc	Président
Monsieur le Professeur HARLE Jean-Robert	Assesseur
Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	Assesseur
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Monsieur le Docteur MOKART Djamel	Assesseur
Monsieur le Docteur CARVELLI Julien	Directeur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Qu'entend-on par hémophagocytose histiocytaire chez l'adulte
en réanimation : une cohorte rétrospective de 260 patients**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 1^{er} Octobre 2020

Par Madame Amandine BICHON

Née le 1^{er} mars 1991 à Rochefort-sur-Mer (17)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE ET IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc	Président
Monsieur le Professeur HARLE Jean-Robert	Assesseur
Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent	Assesseur
Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles	Assesseur
Monsieur le Docteur MOKART Djamel	Assesseur
Monsieur le Docteur CARVELLI Julien	Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	1 - Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	2 - Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller	3 - Pr. Philippe BERBIS
	4 - Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

aux études à la recherche	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD	:	Pr. Jean-Louis MEGE
Groupements Hospitaliers de territoire aux masters	:	Pr. Justin MICHEL
	:	Pr. Stéphane BERDAH
	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	----------	------------------------------

Chargés de mission

PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

1er cycle : **Madame Estelle**
2ème cycle : **BOISSIER Madame**
Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : **Madame Béatrice CAORS**
Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : **Madame Joannie HENRY**
Mutualisation des enseignements : **Madame Géraldine DEPRES**

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

Chargée de mission : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**
Chargé de mission : **Monsieur Christophe ROMAN**

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUBE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT**2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFUO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe

PARRATTE Sébastien Disponibilité

PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique

PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas

POINSO François

RACCAH Denis

RANQUE Stéphane

RAOULT Didier

REGIS Jean

REYNAUD/GAUBERT Martine

REYNAUD Rachel

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth

ROCHE Pierre-Hugues

ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique

ROSSI Pascal

ROUDIER Jean

SALAS Sébastien

SAMBUC Roland Surnombre

SARLES Jacques

SARLES/PHILIP Nicole

SARLON-BARTOLI Gabrielle

SCAVARDA Didier

SCHLEINITZ Nicolas

SEBAG Frédéric

SEITZ Jean-François

SIELEZNEFF Igor

SIMON Nicolas

STEIN Andréas

TAIEB David

THIRION Xavier

THOMAS Pascal

THUNY Franck

TREBUCHON-DA FONSECA Agnès

TRIGLIA Jean-Michel

TROPIANO Patrick

TSIMARATOS Michel

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke

VIVIER Eric

XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*
 FLECHER Xavier (PU PH)
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

NEPHROLOGIE 5203

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANÇON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

L'équipe de la RDU

Pr Gainnier, pour votre patience sans faille y compris en garde à 2 heures du matin, pour votre calme et force tranquille en toute situation, pour votre pédagogie, pour le respect de vos équipes, pour le respect du libre-arbitre de chacun et votre ouverture d'esprit, pour votre bienveillance.

Jérémy, pour m'avoir finalement convaincue que la réa : c'est un bon choix, pour m'avoir poussée dans mes retranchements pour que je progresse, pour m'avoir dit que j'étais comme le diabète : « insipide », à charge de revanche bien sûr 😊

Julien, cf. paragraphe Benarous car tu es dans la même catégorie « super mentor », sur un petit piédestal, pour ta pédagogie, ta gentillesse, ta disponibilité, pour ta confiance en moi et la réassurance psychologique pendant la rédaction, pour la conviction qu'on peut faire quelque chose de mon cerveau lent.

Pépin, Helbert et J-B, le trio infernal. Pour la folie que vous avez procuré à ce stage, pour les vidéos très « culturelles », pour la découverte qu'on n'a pas besoin d'enlever son soutien-gorge pour aller dans l'IRM, pour défroquer les co-internes habillés en stérile, pour récupérer les guides oubliés et les offrir en cadeau, pour enfermer Pépin dans une cage et le lancer dans la réa...

Audrey, pour mon yoga qui se finit en bières et blind-test, pour le vert des poireaux cuits avec du saucisson, pour mon GPS qui foire et qui nous fait faire 3 fois la distance prévue.

L'équipe de la DRIS

Pr Papazian, pour votre foi en moi, pour votre soutien, pour vos conseils et pour me faire sortir de ma zone de confort quand vous jugez que je peux faire mieux, pour les dents qui grincent quand « *le patient est agité sous curares* » à la relève.

Sami, pour l'esprit de synthèse, pour la pédagogie, pour le calme, pour la méticulosité et le perfectionnisme, pour la gentillesse avec les équipes, pour les grimaces explicites quand le patient « *chauffe* » à la relève.

Guilhem, pour avoir essayé de m'inculquer un minimum de notion d'ionogramme urinaire (avec un succès mitigé), pour le sourire H24, pour l'attitude Bisounours envers et contre tout.

Gab, pour l'odontologie et les doubles brossages de dents, pour les odeurs surprises soi-disant liées à un séjour en Bolivie, pour ta patience et ton enseignement.

Momo et Maelis, pour nos soirées de bobos à refaire le monde avec des mojitos, pour nos racontages de vie, pour avoir survécu au 66666, pour avoir eu l'occasion de voir Maelis en cas de force majeure partager son quartier de clémentine bio du ptit-dej.

Bertrand, Benji, Tom-tom & Nana, pour les siestes sur la banque de la réa, pour les madeleines aux pépites de chocolat, pour les target-girls des deux bad-boys, pour les soirées retrouvailles à l'improviste.

L'équipe de l'IPC

Djamel, pour les punch-lines à la relève, pour les « *bichona, t'as pas encore fini ?* » pendant la visite.

Antoine, pour ta patience des drains thoraciques houleux, pour ton enseignement, pour les albumines 20% cqfd ☺.

Magali, pour la bonne humeur, pour les petites attentions, pour les petit-déj post-garde.

Fred et Lucas, pour les blagues du premier l'air de rien et pour l'humour qui pique du deuxième, pour le rock et le classique en musique de fond, pour la bonne humeur, pour vos connaissances incroyables (Fred, le dis pas à Lucas, il va prendre la grosse tête).

Bea, Vincent, Olivier, Bento, pour la bonne ambiance, pour les post-it collés aux ordis avec des mots gentils, pour le vagal de Béa quand je lui colle sa plaie (et ses cheveux) post-cuite, pour les faux-cils de ma Mini, pour le chocolat de midi, pour les cours d'ETT (Béa).

L'équipe de l'HE

Mathias, pour ton instinct de pédagogue né, pour ta patience, pour les mois de Covid et la technicité improbable que tu m'as fait acquérir (in-plane of course), pour ton sens théâtral quand tu racontes les histoires, pour ta générosité sans faille.

Thomas, pour tes éternuements légendaires (dans les mains et sans masque c'est plus nature et on partage), pour ton amour des réunions avec l'administration et des nouveaux protocoles, pour les pancakes et le caramel au beurre salé de ta femme, pour ton humilité, pour ta vision juste et tes conseils avisés.

Guillemette, pour les chiens papillons et les chats moches, pour tes super punch-line à la relève, pour tes « non mais c'est bon d'accord tu as raison » alors que tes sourcils disent clairement que t'es pas d'accord (grillée !!!!), pour ton œil qui voit tout en 2 secondes, pour ton approche attentionnée, juste et bienveillante avec les patients, familles et équipes, pour ton impartialité en terme footballistique (forza PSG...=> ok je sors).

Lucas, même case que Julien de « super-mentor », maintenant que tu as découvert le groupe de ton fan-club des benarousettes, tout est dit, je ne vois pas ce que je peux ajouter (ne pas sauter sur la licorne de la piscine avec ton iPhone peut-être), il n'y a pas assez de place pour tes remerciements, en bref ça donnerait ceci : pour m'avoir montré un exemple des qualités humaines et professionnelles que je voudrais avoir.

Jérôme, pour tes lumières intellectuelles et la passion que tu mets dans tout ce que tu entreprends, pour le petit hérisson en peluche qui te représente bien quand tu es grognon et chafouin le matin, pour partager ta cachette de biscuits et madeleines.

Laurence, pour Minnie qui tape du pied quand la relève dure trop longtemps, pour ton énergie sur le dance-floor, pour ton amour de la réanimation onco-gériatrique (désolée c'était trop tentant).

Maltoche, très chère raviolle aux épinards allemande, pour avoir partagé le même bateau en période loose et s'en être très bien tiré, pour m'avoir fait un cours de néphro pour les nuls qui est en screenshot dans mon téléphone, pour avoir répondu aux questions interminables de l'ARS, pour les « *t'es encore à l'hosto ? J'ai oublié ma bague dans le casier !* », « *t'as pas ta carte j'ai oublié la mienne* » « *j'peux prendre des crocs, j'ai pas mes shoes* »^^, pour le trafic de chewing-gum.

Les parameds, pour mon plus gros bizutage de fin de choix, pour la douche karcherisée à la lance incendie, pour votre folie, votre compétence, votre gentillesse !

L'équipe U2 médecine interne

Pr Harlé, pour votre humanisme et votre calme, pour les chocolats de la Comtesse du Barry en salle des internes, pour votre bonne humeur.

Pr Durand, pour votre persévérance à trouver la faille dans mes présentations de patients, pour la maladie cœliaque oubliée, pour le demi-sourire quand vous êtes content, pour les articles discrètement posés sur le bureau pour nous inciter à les lire, pour vos récits de voyages, pour les « *tu n'as pas lu le New England sorti hier ?!...* ».

Laure, pour le flower-power attitude, pour ta bonne humeur, pour ton implication avec les patients

Julie, pour la morphologie des GR et le phénotypage lymphocytaire, pour ta patience et ton art de la négociation des bilans, pour ton esprit de synthèse et ton pragmatisme, pour boire des coups et pour les retrouvailles imprévues en soirée.

Coco, maître Yoda pragmatique du service, pour ta sollicitude et ta patience quand on est mal luné, pour les chansons de princesses.

Fanny, pour la grimpette et tes bons plans escalade, pour ta peaceful attitude, pour tes récits de weekends hyperactifs.

Thomas, mon chaton bichette, émasculé à J1 du stage par notre chère infirmière, pour tes récits de concert ska et carré frais personnalisé (cqfd), pour avoir supporté les chansons de princesse pendant 6 mois, pour notre année de co-internat pauvre peuchérette, à vos ordres colonel !

José, pour feu licorne Josiane et Michel Sardou, pour les sushis quand on a la flemme de cuisiner, pour la cheville fragile et les kinés espagnols, pour ta future crémaillère à côté de chez moi, pour les mamies-papis post-urgence, pour tes punch-lines hilarantes.

Bibi, pour ton nez Gérard Depardieu, pour le T-shirt de l'OM que tu as réussi à faire mettre à la monégasque, pour ta gentillesse et ta douceur, pour les crèmes au retour de congrès dermato, pour tes récits de festivals loufoques.

Chloé, pour tes talents de twerkeuse, pour impressionner les infirmiers de service avec tes talents d'IADE, pour les fous rires, pour les burgers archi-caloriques du DUMI.

Et la der des der, l'équipe de la Conception

Pr Kaplanski, pour votre enseignement dans la bonne humeur, pour nous pardonner d'avoir transformé le service en démento-onco-gériatrie pendant vos vacances, pour les précisions sémantiques entre SIF et CIF, pour les pubs de ménagères et les tontons flingueurs, s'il vous plaît ne m'interrogez pas sur Anakin et Dark Vador : je n'ai pas révisé.

Rodolphe, rdv prochainement à la fête de la châtaigne à Collobrières, pour les notions géographiques des Bouches du Rhône, pour les critères diagnostics révolutionnaires de la médecine: critère majeur des femmes aux cheveux rouges et mineur du vernis permanent fluo.

Karin, notre maman du service, pour garder le sourire quand je jette « le bazar » incluant tes programmations d'hospit... (oups), pour le phénotypage lymphocytaire, pour le rattrapage de mes lacunes sans préjugé (mieux vaut tard que jamais), pour les coups de main en visite quand on a des trous de mémoire, pour ta bonne humeur.

P-A, pour le pardon des colos pas préparées et des textos-avis pendant tes vacances 😞, pour « expulsions du machin » *i.e* fœtus^^, pour les mises à jour des connaissances sans jugement de valeur *Vincent chef*, pour ne faire aucun commentaire quand je regarde les définitions des pathologies sur Wikipédia pendant la visite, pour les sourcils qui traduisent ta pensée, pour ta super technique sur la connaissance des sujets hyper pointus.

Lisa, pour les BASDAI/ BASFI et autres mesures compliquées, pour la découverte de Jul, pour les « oh chatooooooooooon ! », pour ta gentillesse et ta patience.

Bermudez, olé señor BGB! pour les tips mode et Tshirt de mec, pour les analyses scannographiques improbables, pour le fond musical stylé dans le bureau.

Thomas, t'as qu'à lire plus haut, j'ai déjà parlé de toi 😊.

Julia, pour les roller-derby unijambistes, pour la cordonnerie avec des lanières de poubelles, pour écraser consciencieusement mes lunettes de soleil avec ton casque de scooter, pour tes contre-visites de contre-visites à 19h30, pour tes phrases cultissimes, pour ton grand cœur.

Vincent pas chef, à charge de savoir ce qu'a donné ton test au glaçon et la zone insensible ??? ...cqfd, pour les démonstrations de danses étranges sur les musiques bizarres de Julia.

Béré, Angèle, Emilie, Kardiata, Maëlis, Marine (& feu Anne perdue en Aquitaine) : pour connaître les maladies les plus improbables, pour nous chouchouter comme des mamans, pour accepter nos caprices sans ronchonner, pour votre compétence et votre gentillesse, pour les poulets curry, les nocciolata maison, les tiramisus et les courgettes farcies 😊.

Et tous les autres

Marine, pour critiquer avec moi Paris et les parisiens, pour les révisions interminables qui se soldent par des QCM douteux, pour le couscous aux lardons, pour ta fair-play attitude face à ma nullité aux blind-tests.

Minivieille, pour tes conseils de sage bouddhiste, pour tes photos de voyages merveilleuses, pour les soirées arrosées, pour tes repas succulents, pour ta bonne humeur, pour ton soutien psychologique de mes premiers myélogrammes.

Laure, pour les soirées imprévues contre vents et marées, pour ton originalité et ta créativité, pour ta vision du monde avec un regard bienveillant et apaisant, pour ta positivité en toute circonstance.

Rebecca, pour ta folie et ta coolitude, parce que tu es tremenda, voluda y todo esto, parce que t'es ma témoin zouz !, parce que tu viens en skate dans le service, pour m'avoir coupé les cheveux avec les ciseaux des infirmières.

Stan, pour nous avoir fait rire quand on était paumé en premier choix, pour être impliqué à fond, pour les randos et les soirées, pour les dîners à l'improviste, pour ta générosité.

Hortense, my so trendy New York Times girl, pour affronter ensemble les galères et les avis des étages, pour nos astreintes improbables, pour nos soirées de dernière minute à blablater jusqu'à 3 heures du mat', pour les rameaux, pour ta générosité.

A.P.A.L.I.E, pour les dizaines de millions de messages Hotmail et Whats'app, pour le bouquet de fleurs inattendu pendant le confinement, pour le soutien infailible de toutes ces années y compris les moins glorieuses, pour les weekends aux quatre coins de la France, pour les soirées à boire du pisse-mémé, pour les années d'amitié qui perdurent.

Papa & maman, pour le soutien inconditionnel que j'aie raison (toujours) ou tort (jamais), pour les valeurs humaines et celles du travail, pour l'humilité, pour les bons conseils, pour être toujours là au bon endroit et au bon moment (y compris quand je perds mes documents ou que je défonce ma voiture à des milliers de kilomètres de la maison), pour la patience, pour m'avoir convaincue qu'arrêter médecine en P2 n'était pas l'idée du siècle, pour m'avoir laissé barouder partout.

Andrea, IL maestro della santissima Pazienza !. Pour m'attendre à dîner à 23h parce que j'inclus les patients à l'hôpital, pour me suivre à la plage pendant le confinement, pour accepter mes remontrances quand le frigo n'est pas rempli, pour assurer ma voiture et éviter que je finisse en prison, pour tolérer le « dragon » post-garde, pour me supporter quand je perds aux jeux de société, pour les paris stupides, pour tolérer Erin from Five Parks Yoga tous les soirs, pour me laisser transformer l'appart en forêt amazonienne, pour les super vacances et les défis de malade, pour me suivre au bout du monde dans n'importe quelles conditions.

Graziella & Pietro, per la gentilezza, per farmi sentire al mio agio come se fossi sempre stata un membro della famiglia, per il cofano pieno zeppo di cibo delizioso quando torniamo in Francia, per la generosità incredibile e senza limite, per l'aiuto quando Andrea non sopporta più Marsiglia, per il supporto incondizionale, per le camminate in montagna... e fra poco: Roccia Melone! 😊.

Vanessa Pauly, pour avoir permis la réalisation de cette thèse en acceptant à la dernière minute et avec le sourire de boucler l'analyse statistique.

A tous ceux que j'ai oubliés : je vous aime (hahaha : merci Bermudez pour cette super idée).

TABLE DES MATIÈRES

RESUMÉ	3
ABSTRACT	4
INTRODUCTION	5
METHODS	6
RESULTS	8
DISCUSSION	14
CONCLUSION	16
REFERENCES	17

**What hides behind the so-called “hemophagocytic lymphohistiocytosis”
in intensive care unit (ICU) patients? A 260-patient retrospective analysis**

Bichon A^{1,2}, MD ; Papazian L, MD, PhD^{2,3} ; Guervilly C, MD^{2,3} ; Allardet J⁴, MD ; Pauly V⁵;
Bourenne J^{1,2}, MD ; Kaplanski G^{2,6}, MD, PhD ; Mokart D⁷, MD ; Gainnier M^{1,2}, MD, PhD ;
Carvelli J^{1,2}, MD.

¹ AP-HM, University Timone Hospital, Réanimation des Urgences, Marseille, France.

² Aix-Marseille University, Marseille, France

³ AP-HM, University Nord Hospital, Respiratory and Infectious Intensive Care Department,
Marseille, France.

⁴ Européen Hospital, Intensive Care Department, Marseille, France.

⁵ AP-HM, Conception University Hospital, Public Health Laboratory, Statistics Department,
Marseille, France

⁶ AP-HM, University Conception Hospital, Internal Medicine and Clinical Immunology
Department, Marseille, France

⁷ Paoli Calmettes Institute, Onco-hematologic Intensive Care Department, Marseille, France

Conflict of interest: none

Corresponding author: Dr Julien CARVELLI, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
(AP-HM), Hôpital de la Timone, Service de Médecine Intensive – Réanimation Des Urgences
– Timone 2. Rez-de-jardin, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille, France. Phone:
(+33)413429535; Fax: (+33)491388550; E-mail: julien.carvelli@ap-hm.fr

Article word count: 2187

RESUME

Introduction

Les lymphohistiocytoses hémophagocytaires (HLH) acquises de l'adulte sont associées à une mortalité élevée en réanimation. L'urgence diagnostique et thérapeutique contraste avec des mécanismes physiopathologiques incompris. Dans ce travail, nous décrivons une cohorte de patients pris en charge en réanimation pour une HLH. En analysant les facteurs pronostiques de mortalité en réanimation, nous redéfinissons les enjeux diagnostiques et thérapeutiques au sein de cette population.

Matériel et méthodes

Ce travail rétrospectif et multicentrique a inclus des patients majeurs pris en charge en réanimation pour une HLH selon des critères HLH-2004 supérieurs à 4/8 et/ou un HScore supérieur à 169. Les HLH étaient séparées en 4 groupes étiologiques : HLH associées au sepsis, HLH associées aux infections à germes intracellulaires, HLH associées à un cancer et HLH idiopathiques.

Résultats

260 patients ont été inclus : 121 HLH associées à un sepsis (47%), 84 HLH associées à des infections intracellulaires (32%), 28 HLH associées à un cancer (11%) et 27 HLH idiopathiques (10%). La mortalité en réanimation était de 57% (n = 147/260) sans différence statistique entre les groupes étiologiques. Les facteurs indépendants associés à la mortalité (analyse multivariée) étaient l'âge (OR (5 ans) = 1.31 [1.16- 1.48], p < 0.0001), le score SOFA à l'admission en réanimation (OR = 1.37 [1.21-1.56], p < 0,0001), l'aggravation du SOFA entre l'admission en réanimation et le diagnostic de HLH (Delta SOFA) (OR = 1.47 [1.28-1.70], p < 0,0001), la présence d'une hémophagocytose médullaire (OR = 5.27 [1.11-24.97], p = 0,04), une anémie (OR = 1.44 [1.09-1.91], p = 0,01) et une hypofibrinogénémié (OR = 1.21 [1.04-1.41], p = 0.02) plus sévères.

Conclusion

Les HLH ont un pronostic très sévère en réanimation, associé à l'âge et à l'intensité de l'orage cytokinique. Dans l'attente du traitement étiologique, le mécanisme physiopathologique qui en dépend devrait pouvoir indiquer des thérapeutiques ciblées : les HLH associées à une lymphoprolifération pourraient bénéficier d'une chimiothérapie anti-lymphocytaire (etoposide) tandis que les HLH à point de départ myéloïde (sepsis-HLH) pourraient justifier de thérapeutiques anti-cytokiniques.

Mots-clés : Hémophagocytose histiocytaire et hyperferritinémie.

ABSTRACT

Introduction

Adult hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) are highly lethal in ICU. Diagnostic and therapeutic emergency contrasts with unexplained pathophysiological mechanisms. In this study, we report a large cohort of adult acquired HLH in ICU. Mortality prognostic factors were analyzed to define diagnostic and therapeutic challenges in this specific population.

Methods

This retrospective and multicentric study included over 18-year-old patients diagnosed with HLH in ICU: HLH-2004 criteria higher than 4/8 and/or HScore superior to 169. HLH were categorized in four groups according to their etiologies: sepsis-associated HLH, intracellular infection-associated HLH, malignancy-associated HLH and idiopathic HLH.

Results

260 patients were included: 121 sepsis-associated HLH (47%), 84 intracellular infection-associated HLH (32%), 28 malignancy-associated HLH (11%), and 27 idiopathic HLH (10%). ICU mortality rate reached 57% (n=147/260) without statistical difference between etiological groups. Mortality independent factors in multivariate analysis included age (OR (5 years) = 1.31 [1.16- 1.48], $p < 0.0001$), SOFA score at ICU admission (OR = 1.37 [1.21- 1.56], $p < 0,0001$), SOFA score aggravation between ICU arrival and HLH diagnosis (Delta SOFA) (OR = 1.47 [1.28-1.70], $p < 0,0001$), presence of bone marrow hemophagocytosis (OR = 5.27 [1.11-24.97], $p = 0,04$), more severe anemia (OR = 1.44 [1.09-1.91], $p = 0,01$) and hypofibrinogenemia (OR = 1.21 [1.04-1.41], $p = 0.02$).

Conclusion

HLH poor prognosis worsens with age and cytokine storm severity. Pending etiological treatment, HLH pathophysiological mechanism would guide ICU-HLH targeted therapy. Lymphoproliferative triggers could beneficiate from anti-lymphocyte treatment (etoposide) while myeloid-onset HLH (sepsis-HLH) could be treated with anti-cytokine storm therapies.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and hyperferritinemia.

INTRODUCTION

Adult hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) can be defined as the severest extremity of an inflammatory process continuum. Unbalances or feedback failure between pro and anti-inflammatory pathways in response to a trigger lead to uncontrolled macrophage/monocyte and lymphocyte activation and proliferation [1]. Subsequent permanent pro-inflammatory cytokine storm complicates with HLH syndrome [2], and ultimately with multiorgan dysfunction syndrome (MODS) [3]. HLH diagnostic criteria include clinical parameters (fever, adenopathy, splenomegaly, hepatomegaly), and biological variables (cytopenia, hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia) although these criteria remain aspecific and inadequate due to their extrapolation from pediatric population [4]. Pediatric primary HLH is mostly caused by genetic mutations on genes involving lymphocyte cytotoxicity. In opposition, adult HLH analysis highlighted absence of lymphocyte cytotoxicity defect [5-9].

As adult-onset HLH constitutes a post-trigger inflammatory process, pathophysiological clusters can be described, mirroring their etiology [10,11] : infection-associated HLH (bacteria, Herpesviridae, mycobacteria, parasites, fungi), malignancy-associated HLH and systemic autoimmune/inflammatory-disease-associated HLH (systemic erythematosus lupus, juvenile chronic arthritis, adult Still disease), the latter still being defined as macrophage activation syndrome [1,10]. Scrupulous and precocious etiological diagnosis is an emergency as it defines prognosis and treatment [12]. HLH pathophysiology understanding is the challenging key to cytokine storm and/or cellular proliferation targeted therapy [13,14].

HLH diagnosis in ICU patients is often arduous presenting as a “hyper-inflammatory sepsis” [15]. Sepsis is often described as HLH trigger in ICU patients [16,17]. Without obvious etiology, such as cancer, acquired HLH diagnosis leads to practitioner perplexity on whether initiate specific treatment. ICU acquired adult HLH therapy mainly implies standard organ support, thorough etiological screening, and urgent treatment of HLH trigger (infection, auto-

immune underlying condition, malignant process). “Specific” HLH therapies (corticosteroids, anti-cytokine therapies, etoposide) are often solely administered in severest ICU adult HLH. This treatment is based on HLH-2004 protocol analogy [18-19]. However, acquired adult HLH and primitive pediatric HLH are two different diseases with incomparable pathophysiology [9]. Subsequently, probabilistic lympho-ablative infusion on ICU adult HLH without identified etiology nor precise pathophysiology could aggravate already fragile ICU patients, above all concerning their immunosuppression and infectious risk.

To precociously diagnose, understand and adequately treat ICU acquired HLH in adults, we aimed to describe epidemiological, clinical, and biological characteristics according to etiological clusters. Defining prognostic factors associated with ICU mortality, we tended to select those patients constitute a diagnostical and therapeutic emergency.

METHODS

A retrospective observational multicentered study was performed between January 2010 and June 2020 in Européen Hospital ICU, Timone University Hospital ICU, Nord University Hospital ICU and onco-hematologic ICU of Paoli-Calmette Institute, in Marseille. Over eighteen-year-old ICU patients fulfilling HLH-2004 criteria (at least 4 out of 8 [13]) and/or enhancing a HScore higher than 169 (93% sensibility and 86% specificity [20]) were included. Medical information department (DIM) provided our cohort using following keywords: “hemophagocytosis”, “hemophagocytic lymphohistiocytosis”, “macrophage activation syndrome” and “hyperferritinemia”. This study was notified to the Commission on Data Processing and Freedom representative for each center (MR003 research #2019-316). Immunosuppression was reported for stem cell or solid organ transplant, solid organ cancer, hematological disease, chemotherapy administration within six months prior to ICU admission,

human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), long-term immunosuppressive treatments (including steroids). Severity was assessed upon *Sepsis-related Organ Failure Assessment* score (SOFA) [21] at ICU admission and at HLH diagnosis (defined as the day of bone marrow aspiration or ferritin dosage). SOFA estimates mortality probability according to organ failure at ICU arrival scoring from 0 to 24 presence of shock requiring noradrenaline infusion, respiratory failure assessed by gas exchange and need for mechanical ventilation (MV), renal failure estimated by creatinine and need for renal replacement therapy, neurological failure evaluated by Glasgow scale, hepatic failure based on bilirubinemia and finally thrombocytopenia severity. Delta SOFA was obtained subtracting SOFA at HLH diagnosis from SOFA at ICU admission.

Patients were classified upon HLH etiology, enhancing four main groups including sepsis related-HLH (bacterial – extracellular bacteria - and fungal infection), intracellular infections related-HLH (*Herpesviridae*, covid, influenza, mycobacteria, pneumocystosis), malignancy related-HLH (active solid cancer or ongoing malignant hemopathy) and idiopathic HLH (patients with acquired and etiologically unexplained HLH). “Sepsis-related HLH” (extracellular bacteria and fungi) was differentiated from “intracellular bacterial infections-related HLH” as the latter enhances different immunological and pathophysiological patterns [22]. Besides, intracellular germs are rarely associated with sepsis and are thought to enhance a more specific prognosis. None of reported HLH was attributed to systemic or auto-immune disease.

Khi square test percentage comparison (or Fisher exact test) was used for main group (“main etiology”) qualitative analysis. Quantitative values were assessed with variance analysis (ANOVA), and eventually corrected with Welch method. Bonferoni *post-hoc* test two-by-two compared main groups for quantitative data. p value was considered significant when inferior to 0.05. Then, multiple logistic regression model estimated ICU mortality according statistically

relevant factors. Those latter included significative variables at a 0.20 alpha threshold in univariate analysis. Ferritinemia was discarded due to lack of data for this parameter. Top-down strategy one-by-one removed non-significative variables with a 0.05 threshold, apart from forced parameters. Those latter are “main etiology”, “etoposide” and “steroids”. Hosmer-Iemeshow test evaluated model adequation. Variables are always presented as medians, 25% and 75% interquartile ranges (IQR; 25%-75%).

RESULTS

A total of 260 patients were included. Patients characteristics are available in **Table 1**. Median age was 60 years [50-69] with a male predominance (sex ratio 2.25/1). Immunosuppression represented a large majority of patients (n = 165, 64%). Median SOFA score at ICU admission was 9 [7-11]. Infections were the main HLH trigger with 47% of sepsis related-HLH (n = 121 – 102 extracellular bacteria and 19 fungi) and 32% of intracellular infection-related-HLH (n = 84 – 59 Herpesviridae, 9 influenzae virus, 8 COVID-19, 4 pneumocystis and 4 mycobacteria). We observed 28 malignancy related-HLH (11% with 14 non-Hodgkin’s lymphoma (NHL), 6 solid organ cancers, 5 acute myeloid leukemia (AML), 2 EBV-associated NHL and 1 multiple myeloma (MM)) and 27 idiopathic HLH (10%). Median HScore was 200 [176-230] corresponding to 88% [65-98] of HLH probability. A median of 5 HLH-2004 criteria [4-5] was founded. Bone marrow hemophagocytosis was reported in 91% of patients (n = 237). Steroids were used in 141 patients (54%) whereas other HLH related-treatments (etoposide, ciclosporine A) were exceptionally used. ICU mortality was 57% (n = 147) with a median length of stay of 23 days [IQR 13-41]. 6 months survival was 28% (n = 72).

Clinical and biological criteria according to HLH main etiology are described in **Table 2**. Immunosuppression was more frequent in malignancy related-HLH patients (n = 27/28, 96%,

$p < 0.001$). Severity ICU score analysis reported a significantly higher SOFA (9 [7-12], $p = 0.04$) in sepsis related-HLH patients. Delta SOFA subtracted SOFA at admission to SOFA at HLH diagnosis and did not significantly differ between main groups. Cytopenia were more pronounced in malignancy related-HLH with more profound anemia (hemoglobin = 7.9 [7.5-8.7], $p = 0.49$), neutropenia (neutrophils = 3 [1.3-6.4], $p = 0.39$) and thrombopenia (platelets = 32 [11-49], $p = 0.03$), except when compared to sepsis related-HLH group. Malignancy related-HLH patients enhanced markedly higher HLH biomarkers with lower fibrinogen (2.4 [1.8-5.2], $p = 0.001$) and higher ferritin levels (5128 [3029-6842], $p = 0.14$), subsequently higher HScore (239 [213-270]) and HLH probability (99% [94-99], $p = 0.051$). When treated, HLH specific therapy was introduced within a 2-day [1-8] period, timeline being longer for idiopathic HLH compared to other etiologies (12 [8-16], $p < 0.001$). Sepsis related-HLH received less steroids than others ($n = 51$ (42%), $p = 0.002$) and less lympho-ablative therapy (for etoposide, $n = 6$ (5%)) than malignancy related-HLH ($n = 5$ (18%), $p = 0.13$). ICU mortality was the highest in malignancy related-HLH ($n = 17/28$ (61%), $p = 0.59$) and the lowest in the sepsis group ($n = 64/121$ (53%), $p = 0.59$).

Table 3 highlights clinical and biological differences between patients according to their binary ICU outcome: alive or deceased. Deceased patients were older (65 years [55-71] versus 55 years [44-64], $p < 0.001$). Mortality rate in patients with renal replacement therapy tended to be higher (18% versus 10%, $p = 0.07$). Death was correlated with higher SOFA score at ICU admission (9 [7-12] versus 8 [7-11], $p < 0.001$) and higher delta SOFA (4 [2-6] versus 1.5 [0-4], $p < 0.001$). Laboratory abnormalities associated with ICU mortality included lower hemoglobin (8.2 g/dL [7.6-8.8] versus 8.4 g/dL [7.7-9.5], $p = 0.01$), higher LDH levels (545 UI/L [336-1012] versus 471 UI/L [294-917], $p = 0.03$) and more pronounced hepatitis (ASAT = 76 UI/L [37-214] versus 57 [36-132], $p = 0.03$ – bilirubinemia = 46 $\mu\text{mol/L}$ [21-118] versus 34 [16-66], $p = 0.002$). No relevant difference was noted regarding platelets, leukocytes,

fibrinogen, triglycerides, and ferritin levels between the 2 groups. A higher number of deceased patients received steroids (n = 88/147 (60%) versus 52/111 (47%), p = 0,04) whereas etoposide was equally administered between groups. Multivariate analysis (**Table 4**) identified 6 mortality risk factors in ICU adult acquired HLH: higher age (OR (5 years) = 1.31 [1.16-1.48], p < 0,0001), higher SOFA score at ICU admission (OR = 1.37 [1.21-1.56], p < 0,0001), SOFA score aggravation between ICU arrival and HLH diagnosis (Delta SOFA) (OR = 1.47 [1.28-1.70], p < 0,0001), presence of bone marrow hemophagocytosis (OR = 5.27 [1.11-24.97], p = 0,04), more severe anemia (OR = 1.44 [1.09-1.91], p = 0,01) and hypofibrinogenemia (OR = 1.21 [1.04-1.41], p = 0,02). HLH etiology was not reported as an independent risk factor of ICU mortality.

Table 1. Characteristics of the 260 HLH patients in ICU

PATIENTS	NUMBER n = 260	PERCENTAGE
AGE (years)	60 [50-69]	-
GENDER (M/F)	2.25/1	-
PRIOR IMMUNOSUPPRESSION	165	64
SEVERITY ASSESSMENT		
SOFA at ICU admission	9 [7-11]	-
Delta SOFA	3 [1-5]	-
HLH ETIOLOGY	-	-
Sepsis related-HLH	121	47
Intracellular infections related-HLH	84	32
Malignancy related-HLH	28	11
Idiopathic HLH	27	10
HLH BIOLOGY	-	-
Hemoglobin, g/dL	8.3 [7.6-9]	-
Platelets, G/L	34 [15-58]	-
Neutrophils, G/L	5 [1.7-11.7]	-
Fibrinogen, g/L	4.1 [2.4-6]	-
Ferritin, µg/L	2677 [1325-5191]	-
Triglycerides, g/L	2.6 [1.8-4]	-
LDH, UI/L	493 [311-985]	-
BONE MARROW ASPIRATION		-
Positive (HmP)	237	91
Negative (no HmP)	13	5
Unavailable	10	4
HLH DIAGNOSTIC CRITERIA		
HScore	200 [176-230]	-
HLH probability with HScore	-	88 [65-98]
HLH-2004 criteria	5 [4-5]	-
HLH TREATMENT		
Steroids	141	54
Ciclosporin A	15	6
Intravenous immunoglobulin	17	6
Etoposide	21	8
OUTCOMES		
ICU length of stay, days	23 [13-41]	-
ICU mortality	147	57
6-month survival	72	28

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; Delta SOFA = SOFA at HLH diagnosis – SOFA at admission; LDH: lactate dehydrogenase, HmP: hemophagocytosis; ICU: intensive care unit
Variables are presented in medians with interquartile range of 25% and 75%.

Table 2. Patient characteristics according HLH etiological clusters

	SEPSIS-HLH	INTRACELLULAR INFECTION-HLH	MALIGNANCY-HLH	IDIOPATHIC HLH	<i>p</i>
Patients, n(%)	n = 121(47)	n = 84(32)	n = 28(11)	n = 27(10)	
IMMUNOSUPPRESSION, n(%)	81 (67)	42 (50)	27 (97)	15 (56)	<0.001
None, n	40	42	1	11	-
SOT or HSCT, n	14	10	4	3	-
Ongoing solid cancer, n	29	12	6	5	-
Malignant hemopathy, n	33	12	20	6	-
Recent chemotherapy, n	40	14	8	6	-
HIV or AIDS, n	1	3	1	0	-
Other IS therapies, n	15	8	1	5	-
SEVERITY ASSESSMENT					
SOFA at ICU admission	9 [7-12]	8 [6-11]	8 [6-10]	9 [6-12]	0.04
Delta SOFA	3 [1-4]	4 [1-6]	3 [0-5]	3 [0-5]	0.15
HLH BIOLOGY					
Hemoglobin, g/dL	8.2 [7.6-9]	8.5 [7.7-9]	7.9 [7.5-8.7]	8.4 [7.6-8.8]	0.49
Leukocytes, G/L	6.4 [2.9-14.2]	7.3 [3-18]	4.5 [2.2-7.8]	5.4 [3-11.8]	0.34
Neutrophils, G/L	5.2 [1.6-11.7]	6.5 [2.3-14.6]	3 [1.3-6.4]	5 [2-9.9]	0.39
Lymphocytes, G/L	0.4 [0.1-0.7]	0.5 [0.2-0.8]	0.4 [0.2-0.8]	0.5 [0.1-0.8]	0.87
Platelets, G/L	26 [13-52]	42 [18-68]	32 [11-49]	40 [18-56]	0.03
Fibrinogen, g/L	4.4 [3.3-6.4]	4.1 [2.3-6.1]	2.4 [1.8-5.2]	3.1 [2.1-4.6]	0.001
Ferritin, µg/L	2518 [1269-4271]	2837 [1360-5676]	5127 [3029-6841]	2325 [997-3859]	0.14
ASAT, UI/L	62 [36-127]	85 [38-139]	74 [45-210]	51 [38-175]	0.37
ALAT, UI/L	59 [30-111]	51 [34-122]	47 [26-72]	5 [24-221]	0.56
Triglycerides, g/L	2.5 [1.7-3.6]	3 [1.9-4.1]	3 [2-4.3]	2.5 [1.1-4.3]	0.54
LDH, UI/L	461 [289-803]	491 [335-1012]	704 [304-1136]	843 [346-1661]	0.37
HLH DIAGNOSTIC CRITERIA					
Bone marrow HmP, n (%)					
HScore	199 [175-219]	196 [177-228]	239 [213-270]	190 [171-221]	0.051
HLH probability with HScore, %	88 [64-96]	85 [67-98]	99 [94-100]	80 [55-97]	0.051
HLH-2004 criteria	4 [4-5]	5 [4-5]	5 [4-5]	4 [4-5]	0.79
HLH TREATMENT					
Steroids, n (%)	51(42)	51(61)	19 (68)	20(74)	0.002
Ciclosporin A, n (%)	8(7)	3(4)	0(0)	4(15)	0.07
IV immunoglobulin, n (%)	4(3)	8(10)	3(11)	2(7)	0.23
Etoposide, n (%)	6(5)	8(10)	5(18)	2(7)	0.13
OUTCOMES					
ICU length of stay, days	23 [14-42]	28 [17-50]	14 [8-28]	24 [10-40]	0,08
ICU mortality, n (%)	64 (53)	51 (62)	17 (61)	15 (56)	0.59
6-month survival, n (%)	36 (30)	24 (29)	5 (18)	7 (26)	0.53

SOT: solid organ transplant; *HSCT*: hematopoietic stem cell transplant; *HIV*: human immunodeficiency virus; *AIDS*: acquired immunodeficiency syndrome; *IS*: immunosuppressive; *SOFA*: Sepsis-related Organ Failure assessment; *ICU*: Intensive Care Unit; *Delta SOFA* = *SOFA* at HLH diagnosis – *SOFA* at admission; *HLH*: hemophagocytic lymphohistiocytosis; *ASAT*: aspartate aminotransferase; *ALAT*: alanine aminotransferase; *LDH*: lactate dehydrogenase; *HmP*: hemophagocytosis
Variables are shown as medians with interquartile range of 25% and 75%

Table 3. Differences between HLH patients according ICU mortality

	ALIVE n=111(43)	DECEASED n=147(57)	<i>p</i>
Patients, n(%)			
AGE (years)	55 [44-64]	65 [55-71]	< 0.001
GENDER (M/F)	1.64/1	2.87/1	0.04
PRIOR IMMUNOSUPPRESSION , n(%)			
SEVERITY ASSESSMENT			
Invasive MV, n(%)	54(49)	84(57)	0.18
RRT, n(%)	11(10)	26(18)	0.08
SOFA at ICU admission	8 [7-11]	9 [7-12]	< 0.001
Delta SOFA	1.5 [0-4]	4 [2-6]	< 0.001
HLH BIOLOGY			
Hemoglobin, g/dL	8.4 [7.7-9.5]	8.2 [7.6-8.8]	0.01
Leukocytes, G/L	5 [1.9-13]	7.2 [3.1-14.6]	0.46
Platelets, G/L	35 [15-62]	33 [14-52]	0.62
Fibrinogen, g/L	4.4 [2.5-6.4]	3.9 [2.3-5.6]	0.051
Bilirubin, μmol/L	34 [16-66]	46 [21-118]	0.002
ASAT, UI/L	57 [36-132]	76 [37-214]	0.03
ALAT, UI/L	49 [28-104]	57 [32-135]	0.34
LDH, UI/L	471 [294-917]	545 [336-1012]	0.03
Ferritin, μg/L	2704 [1254-5191]	2681 [1325-5201]	0.20
Triglycerides, g/L	3 [1.9-4.2]	2.5 [1.7-3.8]	0.09
HLH criteria			
Bone marrow HmP, n(%)	95(91)	140(98)	0.01
HScore	200(88)	195(85)	0.867
HLH-2004 criteria	4[4-5]	5[4-5]	0.344
HLH therapies			
Steroids, n(%)	52 (47)	88 (60)	0.04
Etoposide, n(%)	6 (5)	15 (10)	0.16

MV: mechanical ventilation; RRT: renal replacement therapy; SOFA: sequential organ failure assessment; Delta SOFA = SOFA at HLH diagnosis – SOFA at admission; HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; ASAT: aspartate aminotransferase; ALAT: alanine aminotransferase; LDH: lactate dehydrogenase; HmP: hemophagocytosis
Results are presented in medians, 25% and 75% interquartile ranges

Table 4. Multivariable analysis: mortality risk factors in ICU acquired adult HLH

Risk factors	Unit	OR [IC95%]	<i>p</i>
HLH etiology	-	NS	0,54
Age	+ 5 years	1.31 [1.16- 1.48]	< 0,0001
SOFA at ICU admission	+1 point	1.37 [1.21-1.56]	< 0,0001
Delta SOFA	+ 1 point	1.47 [1.28-1.70]	< 0,0001
Bone marrow hemophagocytosis	Positive Vs Negative	5.27 [1.11-24.97]	0.04
Hemoglobin	- 1 point (g/dL)	1.44 [1.09-1.91]	0.01
Fibrinogen	- 1 point (g/L)	1.21 [1.04-1.41]	0.02

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis; SOFA: sequential organ failure assessment; ICU: Intensive Care Unit; Delta SOFA = SOFA at HLH diagnosis – SOFA at ICU admission
*Goodness of fit, adequate (*p* = 0,15)*

DISCUSSION

To our knowledge, we reported here the largest cohort of ICU acquired adult HLH. Although retrospective and to be confirmed by methodically powerful further studies, reported cases were representative of ICU population and corroborate with literature. We confirmed in our study bad prognosis, frequent multiorgan failure and tropism for immunosuppression background associated with acquired HLH. High ICU mortality rate varied from 50 to 60%, accordingly to both adult and pediatric literature [23,24]. Mortality risk factors included age and organ failure severity assessed by SOFA score [25-27]. Organ failures accumulation prior to HLH diagnosis worsened prognosis (Delta SOFA), highlighting necessity of precocious diagnosis and treatment though ICU acquired HLH remained widely underdiagnosed [28]. Refractory to antibiotics persistent fever, pancytopenia, major hyperferritinemia, or unexplained biological hepatitis should lead practitioners to screen patients for HLH diagnosis [29-31]. Although inconstant and non-specific, bone marrow hemophagocytosis remained HLH hallmark criteria [32-34] and was associated with higher ICU mortality rate. Biologically, more profound anemia and hypofibrinogenemia constituted independent factors of poor outcome [25-27,35]. Cytopenia severity and coagulopathy proved to be correlated to both prognosis and TNF- α and IFN- γ -mediated cytokine storm flare [2,3]. High ferritin levels were not significantly associated with ICU mortality in contrary to literature [25,31]. Ferritinemia rather reflected macrophage activation and IL-1 β /IL-18 signaling pathway and constituted a good HLH biomarker for disease follow-up and monitoring [36-38].

In our study, mortality was not significantly conditioned by HLH etiology. However, reported mortality was higher for patients with underlying lymphoma or intracellular germ infection (60%) in comparison to idiopathic or sepsis related-HLH (50-55%). Aggressive lymphoma enhanced poor outcome, the latter being aggravated with organ failure [39,40]. Due to underlying severe comorbidities and/or immunosuppression, patients admitted in ICU for

intracellular germ infection (mycobacteria, pneumocystosis, *Herpesviridae*) tended to have greater mortality rate.

We suspect pathophysiology and prognosis to differ according to HLH etiology or *trigger*. Immune defect leading to lymphoproliferation was described as HLH-EBV pathophysiology [41,42]. Involvement and proliferation of tumor clone was obvious in HLH genesis. However, lymphoproliferation was not encountered in sepsis associated HLH. Those patients enhanced lymphopenia and tissue lymphocyte apoptosis [43,44]. Hence, sepsis-associated HLH would imply myeloid-onset cytokine storm. *Toll Like Receptors* sustained stimulation in murine models along with human inflammasome gain-of-function genetic mutations were associated with HLH [45-50]. Myeloid versus lymphoid onset then illustrates two pathophysiological mechanisms, supporting necessity of better targeted therapies. Anti-lymphoproliferation treatment such as etoposide and ciclosporin A would solely be of interest in lymphoma or EBV-associated HLH, waiting for, or associated with etiological treatment (rituximab for EBV, specific chemotherapy for lymphoma). These therapies should not be used in sepsis related-HLH. Most severe and hyperinflammatory sepsis-HLH could benefit from therapies targeting cytokine storm such as anakinra (anti-IL-1), tocilizumab (anti-IL-6) and/or ruxolitinib (anti-JAK2) [16,51,52].

Our study did not reveal different prognosis according to administered specific HLH treatment. However, number of treated patients, especially for ciclosporin A, etoposide, and intravenous immunoglobulin, was too low to draw statistical pattern. Based on literature, lymphoma and EBV-HLH should precociously receive targeted therapy [27]. For other HLH etiologies, use of steroids was controversial and did not appear beneficial [53]. Multidisciplinary meetings should be implemented to precociously choose and initiate anti-cytokine storm therapies for most severe HLH cases.

CONCLUSION

Still underdiagnosed, hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with fifty to sixty percent mortality rate in ICU, reaching seventy percent at six-month follow-up. Prognosis worsens with organ failures and cytokine storm severity. Often non-specific clinical and/or biological set of arguments, above all in context of immunosuppression, should lead practitioner to search for HLH diagnosis. Etiological thorough screening is an absolute emergency as it leads to rapid and adequate selection of targeted therapy. Lymphoproliferative triggers should benefit from anti-lymphocyte proliferation treatment (etoposide) while myeloid-onset HLH as encountered in sepsis should probably be case-by-case treated with anti-cytokine storm therapies.

REFERENCES

- [1] Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes--an update. *Blood Rev.* 2014;28(4):135-142. doi:10.1016/j.blre.2014.03.002
- [2] Henter JI et al. Hypercytokinemia in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Blood.*1991;78(11):2918-22
- [3] Carcillo JA, Podd B, Simon DW. From febrile pancytopenia to hemophagocytic lymphohistiocytosis-associated organ dysfunction. *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1853-1855. doi:10.1007/s00134-017-4853-6
- [4] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
- [5] Jordan MB et al. An Animal Model of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T Cells and Interferon Gamma Are Essential for the Disorder. *Blood.* 2004;104(3):735-43. doi: 10.1182/blood-2003-10-3413
- [6] Stepp SE et al. Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Science.* 1999;286(5446):1957-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1957
- [7] Sepulveda FE, Garrigue A, Maschalidi S, et al. Polygenic mutations in the cytotoxicity pathway increase susceptibility to develop HLH immunopathology in mice. *Blood.* 2016;127(17):2113-2121. doi:10.1182/blood-2015-12-688960
- [8] Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 2018;132(1):89-100. doi:10.1182/blood-2017-11-814244
- [9] Carvelli J, Piperoglou C, Farnarier C, et al. Functional and genetic testing in adults with HLH reveals an inflammatory profile rather than a cytotoxicity defect. *Blood.* 2020;136(5):542-552. doi:10.1182/blood.2019003664
- [10] Ramos-Casals M et al. Adult Haemophagocytic Syndrome. *Lancet.* 2014;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
- [11] Griffin G et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;101515. doi: 10.1016/j.berh.2020.101515
- [12] La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood.* 2019;133(23):2465-2477. doi:10.1182/blood.2018894618
- [13] Wegehaupt O et al. Cell Versus Cytokine - Directed Therapies for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) in Inborn Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:808. doi: 10.3389/fimmu.2020.00808
- [14] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119

- [15] Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(2):143-150. doi:10.1097/PCC.000000000000102
- [16] Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, et al. Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial. *Crit Care Med.* 2016;44(2):275-281. doi:10.1097/CCM.0000000000001402
- [17] Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A, et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Med.* 2017;15(1):172. doi:10.1186/s12916-017-0930-5
- [18] Trottestam H, Horne A, Aricò M, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 2011;118(17):4577-4584. doi:10.1182/blood-2011-06-356261
- [19] Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 2017;130(25):2728-2738. doi:10.1182/blood-2017-06-788349
- [20] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(9):2613-20. doi: 10.1002/art.38690
- [21] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751
- [22] Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):626-635. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.001
- [23] Knaak C, Nyvlt P, Schuster FS, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients: diagnostic reliability of HLH-2004 criteria and HScore. *Crit Care.* 2020;24(1):244. doi:10.1186/s13054-020-02941-3
- [24] Dao D, Xoay TD, Galeano BK et al. Etiologies and Clinical Outcomes of Patients With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis at a Tertiary PIC. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(7):e311-e318. doi: 10.1097/PCC.0000000000001980
- [25] Knaak C, Schuster FS, Spies C, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients. *Shock.* 2020;53(6):701-709. doi:10.1097/SHK.0000000000001454
- [26] Prokesch BC, Nagalla S, Ezzati F, 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;57(6):779-784. doi:10.1016/j.transci.2018.10.001

- [27] Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* 2015;168(1):63-68. doi:10.1111/bjh.13102
- [28] Lachmann G, Spies C, Schenk T, Brunkhorst FM, Balzer F, La Rosée P. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Potentially Underdiagnosed in Intensive Care Units. *Shock.* 2018;50(2):149-155. doi:10.1097/SHK.0000000000001048
- [29] Lemiale V, Valade S, Calvet L, Mariotte E. Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med.* 2020;35(2):118-127. doi:10.1177/0885066618810403
- [30] Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med.* 2020;48(4):459-465. doi: 10.1097/CCM.0000000000004131
- [31] Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, et al. The Use of Ferritin to Identify Critically Ill Patients With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Crit Care Med.* 2016;44(11):e1045-e1053. doi:10.1097/CCM.0000000000001878
- [32] Gupta A, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Weitzman S, Abdelhaleem M. The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51(3):402-404. doi:10.1002/pbc.21564
- [33] Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med.* 2004;32(6):1316-1321. doi:10.1097/01.ccm.0000127779.24232.15
- [34] Calvet L, Pereira B, Sapin AF, Mareynat G, Lautrette A, Souweine B. Contribution to diagnosis and treatment of bone marrow aspirate results in critically ill patients undergoing bone marrow aspiration: a retrospective study of 193 consecutive patients. *J Intensive Care.* 2017;5:67. doi:10.1186/s40560-017-0263-7
- [35] Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1692. doi:10.1097/MD.0000000000001692
- [36] Mazodier K, Marin V, Novick D, et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood.* 2005;106(10):3483-3489. doi:10.1182/blood-2005-05-1980
- [37] Chiossone L, Audonnet S, Chetaille B, et al. Protection from inflammatory organ damage in a murine model of hemophagocytic lymphohistiocytosis using treatment with IL-18 binding protein. *Front Immunol.* 2012;3:239. doi: 10.3389/fimmu.2012.00239
- [38] Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(7):708-722. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.058
- [39] Dumas G, Biard, L, Givel C et al. Intensive care unit admission in patients with T cell lymphomas: clinical features and outcome. *Ann Hematol.* 2019;98:195–203. doi: 10.1007/s00277-018-3496-1

- [40] Faucher E, Cour M, Jahandiez V, et al. Short- and long-term outcomes in onco-hematological patients admitted to the intensive care unit with classic factors of poor prognosis. *Oncotarget*. 2016;7(16):22427-22438. doi:10.18632/oncotarget.7986
- [41] Münz C. Epstein-Barr Virus-Specific Immune Control by Innate Lymphocytes. *Front Immunol*. 2017;8:1658. doi:10.3389/fimmu.2017.01658
- [42] Long HM, Meckiff BJ, Taylor GS. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus-New Tricks From an Old Dog. *Front Immunol*. 2019;10:2193. doi: 10.3389/fimmu.2019.02193.
- [43] Carvelli J, Piperoglou C, Bourenne J, et al. Imbalance of Circulating Innate Lymphoid Cell Subpopulations in Patients With Septic Shock. *Front Immunol*. 2019;10:2179. doi:10.3389/fimmu.2019.02179
- [44] Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol*. 2001;166(11):6952-6963. doi:10.4049/jimmunol.166.11.6952
- [45] Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2264-2277. doi:10.1172/JCI43157
- [46] Strippoli R, Carvello F, Scianaro R, et al. Amplification of the response to Toll-like receptor ligands by prolonged exposure to interleukin-6 in mice: implication for the pathogenesis of macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1680-1688. doi:10.1002/art.33496
- [47] Girard-Guyonvarc'h C, Palomo J, Martin P, et al. Unopposed IL-18 signaling leads to severe TLR9-induced macrophage activation syndrome in mice. *Blood*. 2018;131(13):1430-1441. doi:10.1182/blood-2017-06-789552
- [48] Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46(10):1140-1146. doi:10.1038/ng.3089
- [49] Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014;46(10):1135-1139. doi:10.1038/ng.3066
- [50] Liang J, Alfano DN, Squires JE, et al. Novel NLRC4 Mutation Causes a Syndrome of Perinatal Autoinflammation With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Hepatosplenomegaly, Fetal Thrombotic Vasculopathy, and Congenital Anemia and Ascites. *Pediatr Dev Pathol*. 2017;20(6):498-505. doi:10.1177/1093526616686890
- [51] Dufranc E, Del Bello A, Belliere J, Kamar N, Faguer S; TAIDI (Toulouse Acquired Immune Deficiency and Infection) study group. IL6-R blocking with tocilizumab in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. *Crit Care*. 2020;24(1):166. doi:10.1186/s13054-020-02878-7

- [52] Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(12):e630-e637. doi:10.1016/S2352-3026(19)30156-5
- [53] Brito-Zerón P, Kostov B, Moral-Moral P, et al. Prognostic Factors of Death in 151 Adults With Hemophagocytic Syndrome: Etiopathogenically Driven Analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018;2(3):267-276. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2018.06.006

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction

Les lymphohistiocytoses hémophagocytaires (HLH) acquises de l'adulte sont associées à une mortalité élevée en réanimation. L'urgence diagnostique et thérapeutique contraste avec des mécanismes physiopathologiques incompris. Dans ce travail, nous décrivons une cohorte de patients pris en charge en réanimation pour une HLH. En analysant les facteurs pronostiques de mortalité en réanimation, nous redéfinissons les enjeux diagnostiques et thérapeutiques au sein de cette population.

Matériel et méthodes

Ce travail rétrospectif et multicentrique a inclus des patients majeurs pris en charge en réanimation pour une HLH selon des critères HLH-2004 supérieurs à 4/8 et/ou un HScore supérieur à 169. Les HLH étaient séparées en 4 groupes étiologiques : HLH associées au sepsis, HLH associées aux infections à germes intracellulaires, HLH associées à un cancer et HLH idiopathiques.

Résultats

260 patients ont été inclus : 121 HLH associées à un sepsis (47%), 84 HLH associées à des infections intracellulaires (32%), 28 HLH associées à un cancer (11%) et 27 HLH idiopathiques (10%). La mortalité en réanimation était de 57% (n = 147/260) sans différence statistique entre les groupes étiologiques. Les facteurs indépendants associés à la mortalité (analyse multivariée) étaient l'âge (OR (5 ans) = 1.31 [1.16- 1.48], p < 0.0001), le score SOFA à l'admission en réanimation (OR = 1.37 [1.21-1.56], p < 0,0001), l'aggravation du SOFA entre l'admission en réanimation et le diagnostic de HLH (Delta SOFA) (OR = 1.47 [1.28-1.70], p < 0,0001), la présence d'une hémophagocytose médullaire (OR = 5.27 [1.11-24.97], p = 0,04), une anémie (OR = 1.44 [1.09-1.91], p = 0,01) et une hypofibrinogénémie (OR = 1.21 [1.04-1.41], p = 0.02) plus sévères.

Conclusion

Les HLH ont un pronostic très sévère en réanimation, associé à l'âge et à l'intensité de l'orage cytokinique. Dans l'attente du traitement étiologique, le mécanisme physiopathologique qui en dépend devrait pouvoir indiquer des thérapeutiques ciblées : les HLH associées à une lymphoprolifération pourraient bénéficier d'une chimiothérapie anti-lymphocytaire (etoposide) tandis que les HLH à point de départ myéloïde (sepsis-HLH) pourraient justifier de thérapeutiques anti-cytokiniques.

Mots-clés : Hemophagocytose histiolympocytaire et hyperferritinémie.

ABSTRACT

Introduction

Adult hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) are highly lethal in ICU. Diagnostic and therapeutic emergency contrasts with unexplained pathophysiological mechanisms. In this study, we report a large cohort of adult acquired HLH in ICU. Mortality prognostic factors were analyzed to define diagnostic and therapeutic challenges in this specific population.

Methods

This retrospective and multicentric study included over 18-year-old patients diagnosed with HLH in ICU: HLH-2004 criteria higher than 4/8 and/or HScore superior to 169. HLH were categorized in four groups according to their etiologies: sepsis-associated HLH, intracellular infection-associated HLH, malignancy-associated HLH and idiopathic HLH.

Results

260 patients were included: 121 sepsis-associated HLH (47%), 84 intracellular infection-associated HLH (32%), 28 malignancy-associated HLH (11%), and 27 idiopathic HLH (10%). ICU mortality rate reached 57% (n=147/260) without statistical difference between etiological groups. Mortality independent factors in multivariate analysis included age (OR (5 years) = 1.31 [1.16- 1.48], p < 0.0001), SOFA score at ICU admission (OR = 1.37 [1.21-1.56], p < 0,0001), SOFA score aggravation between ICU arrival and HLH diagnosis (Delta SOFA) (OR = 1.47 [1.28-1.70], p < 0,0001), presence of bone marrow hemophagocytosis (OR = 5.27 [1.11-24.97], p = 0,04), more severe anemia (OR = 1.44 [1.09-1.91], p = 0,01) and hypofibrinogenemia (OR = 1.21 [1.04-1.41], p = 0.02).

Conclusion

HLH poor prognosis worsens with age and cytokine storm severity. Pending etiological treatment, HLH pathophysiological mechanism would guide ICU-HLH targeted therapy. Lymphoproliferative triggers could benefit from anti-lymphocyte treatment (etoposide) while myeloid-onset HLH (sepsis-HLH) could be treated with anti-cytokine storm therapies.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis and hyperferritinemia.