



**HAL**  
open science

## Lymphohistiocytose hémophagocytaire : analyse rétrospective de 68 patients au CHU de Montpellier

Louis Thiébaud

► **To cite this version:**

Louis Thiébaud. Lymphohistiocytose hémophagocytaire : analyse rétrospective de 68 patients au CHU de Montpellier. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-04090155

**HAL Id: dumas-04090155**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04090155v1>**

Submitted on 5 May 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

**Thèse**  
**pour l'obtention du**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue le 30/09/2022

Par **Louis THIEBAUT**

Interne en Biologie Médicale – CHU de Montpellier

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire :**  
**analyse rétrospective de 68 patients**  
**au CHU de Montpellier**

**MEMBRES DU JURY**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Jennifer RUSSELLO  
Praticien Hospitalier, CHU de Montpellier

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent FOULONGNE  
PU-PH, UFR Pharmacie Université de Montpellier, CHU de Montpellier

Assesseurs : Madame le Docteur Jennifer RUSSELLO  
Praticien Hospitalier, CHU de Montpellier

Madame le Docteur Marion ALMERAS  
Praticien Hospitalier, CH de Béziers

Monsieur le Docteur Maxime LOYENS  
Praticien Hospitalier, CHU de Nîmes

**Thèse**  
**pour l'obtention du**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue le 30/09/2022

Par **Louis THIEBAUT**

Interne en Biologie Médicale – CHU de Montpellier

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire :**  
**analyse rétrospective de 68 patients**  
**au CHU de Montpellier**

**MEMBRES DU JURY**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Jennifer RUSSELLO  
Praticien Hospitalier, CHU de Montpellier

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent FOULONGNE  
PU-PH, UFR Pharmacie Université de Montpellier, CHU de Montpellier

Assesseurs : Madame le Docteur Jennifer RUSSELLO  
Praticien Hospitalier, CHU de Montpellier

Madame le Docteur Marion ALMERAS  
Praticien Hospitalier, CH de Béziers

Monsieur le Docteur Maxime LOYENS  
Praticien Hospitalier, CHU de Nîmes

# Remerciements

*Aux membres du jury :*

**Monsieur le Professeur Vincent Foulongne, Président du Jury**, merci à vous d'avoir accepté de juger mon travail. De vos cours à la faculté, aux moments où nous nous sommes côtoyés durant mon internat, j'ai toujours apprécié votre manière d'enseigner. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

**Madame le Docteur Jennifer Russello, Directeur de thèse** : Nous ne nous connaissions pas, et je te remercie de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir encadré pour celui-ci. Tes conseils avisés et ton investissement dans ce travail m'ont beaucoup aidé dans l'écriture de cette thèse. Je suis ravi de t'avoir eu comme directrice de thèse.

**Monsieur le Docteur Maxime Loyens** : Depuis mon passage à Nîmes, je me suis toujours dit que je voulais t'avoir dans mon jury de thèse. Tu m'as fait aimer l'hématologie et la biologie, je t'en remercie. Ta finesse d'esprit et ton humour m'ont fait passer un semestre magnifique à Nîmes. Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de juger mon travail.

**Madame le Docteur Marion Alméras** : Merci pour tout ! Pour ton accessibilité, ton humour et ton écoute toujours présentes. J'ai adoré toutes ces après-midi au microscope, où tu partageais ton savoir sans compter les heures qui passaient. Je suis ravi de pouvoir continuer à travailler avec toi à l'avenir. Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail en étant membre de mon jury.

*A ma famille :*

**Papa et maman :** Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que vous avez fait pour nous au quotidien. De nos repas de franches rigolades, aux concours de points au ski et aux folles parties de requins dans les piscines, en passant par des tarots à n'en plus finir, des apéros whatsapp... et j'en passe ! Je ne voudrais pas d'une autre enfance et je suis l'homme que je suis aujourd'hui grâce à vous. Merci !

**Pierre :** Droit dans tes baskets, toujours franc, on sait tous qu'on peut compter sur toi ! De nos tennis endiablés, aux parties de warzone, et à nos blagues plus que douteuses quand on est ensemble, on en a passé de bons moments ! Je te remercie pour tout ça grand frère. PS : si t'aimes pas le fromage arrête les apéricubes au chèvre !

**Juliette :** Ma petite sœur adorée ! Seule entourée de 3 guignols, ça a pas du être facile tous les jours. Et pourtant tu es devenue cette femme forte que l'on aime tant ! Tu sais ce que tu veux, tu t'es toujours battue, même quand tu as pris quelques coups durs, tu t'es toujours magnifiquement relevée ! Je suis fière de la femme que tu es et je serais toujours là pour toi sœurlette ! PS : c'est pas grave si tu ronfles.

**Jean :** Le petit frangin ! Sans doute parce que nous avons partagé la même chambre des années, nous avons toujours eu cette relation si spéciale. A la maison, on n'a jamais pu se passer l'un de l'autre. Toujours en train de jouer, toujours en train de rigoler (sauf peut-être quand tu te lèves le matin ;), bref toujours sur la même longueur d'onde quoi ! Cela me manque de moins te voir, mais quand c'est le cas, c'est comme si on s'était quitté la veille et c'est reparti comme au bon vieux temps ! T'es en or, aie confiance en toi tu vas toujours tout défoncer !

**Doudou :** La meilleure marraine ! J'imagine ton rire en écrivant ces mots ! Pour toutes ces semaines incroyables de mon enfance sous le beau temps Dunkerquois et ta présence chaque année y compris aujourd'hui je te dis mille fois merci !

**Francis :** Mon chère Francis ! Toujours le mot pour rire avec les anecdotes aux bons moments ! Des plateaux d'huîtres à Gruissan aux grillades de chez Garcia, puis aux tapas du château de castelou, le repas est forcément un pur moment de convivialité avec toi ! Merci d'être présent aujourd'hui.

**Les cousin.e.s** : Une petite écriture inclusive pour **Laure** ma trapéziste préférée ! **Aude, Antoine, Guillaume, Grégoire, Martin et Thomas** : vous avez bercé mon enfance. Ces Noël's légendaires et autres réunions de famille à Mandres avec **Papily** et **Bonne maman** feront à jamais partis de mes plus beaux souvenirs d'enfance ! J'aurais pas pu rêver plus belle cousinade !

**Franck** : La douceur et la gentillesse incarnées. 1000 Km nous séparent, et pourtant j'ai senti toute mon enfance que tu étais présent. J'ai hâte de notre prochain diner Flamand à Bergues ! Merci pour tout.

#### *A la Famille de Sarah :*

**Valérie et Dominique** : Merci de m'avoir si rapidement intégré au sein de votre famille. Vous m'avez fait me sentir à l'aise dès le début. Des galères mécaniques, aux restaurants du dimanche midi, aux voyages à Bourg-Saint-Maurice, on a déjà partagé plein de belles choses et je vous remercie pour tout.

**Béné** : Je n'aurais pas pu rêver mieux comme belle-sœur ! Sympa, rigolote, gentille et pas susceptible, on s'est rapidement très bien entendus ! Tu m'as toi aussi directement intégré au sein de votre famille, merci !

#### *A mes amis :*

Aux membres du **Big 4** : Bientôt 20 ans que je vous ai rejoint ! Cette amitié que je chéris tant est comme un pilier. C'est quelque chose sur laquelle je sais que je pourrai toujours me reposer ! De nos louns pendant la récréation, aux sorties au parc à 16h, à nos rendez-vous du vendredi midi, à nos voyages tous plus beaux les uns que les autres, tous ces moments sont si précieux pour moi. **Simon**, mon frère : toujours le mot juste, toujours à l'écoute, toujours le mot pour rire. On en a parcouru du chemin ! Je suis fier d'être si proche de toi et rassuré de te savoir toujours disponible en cas de problème. Avec toi, impossible de s'ennuyer, impossible de déprimer. **Quentin**, tu es une des personnes les plus drôles que je connaisse. Tu te bats pour ce que tu aimes, tu te moques de ce que pensent les autres. Ta timidité n'a d'égal que ta gentillesse. J'aime tous les moments que je passe avec toi, et je suis sûr que je continuerai à aimer les futurs pour les nombreuses années à venir ! **Meidi** : gentillesse, humour, finesse d'esprit, trafic et vélo, le tout avec un soupçon d'hyperactivité sont les ingrédients d'un

Sakhraouidien réussi ! Peu importe ce qu'il se passe autour, tu maintiens le cap. S'il y a bien une personne pour laquelle je me fais pas de soucis c'est bien toi ! Pour les bons moments passés et à venir, merci.

**Arthur** : Du premier au dernier jour de ces belles années d'études nous étions inséparables. J'ai eu une chance immense d'avoir déjà pu te faire une déclaration d'amitié lors de ton mariage, qui était magnifique. Ta droiture, ton humour et ta sincérité font de toi cet ami dont je ne me lasserai jamais. Tu m'a fait rencontrer **Pauline**, ta femme, avec qui je me suis lié d'une grande amitié. Je chéris chaque moment passé avec vous, en sachant qu'il y en aura encore bien d'autres. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir montré votre confiance en faisant de moi le parrain de votre fils : **Gaspard**. J'ai craqué tout de suite, vous le savez, et j'espère bien continuer à craquer de très nombreuses années en votre présence à tous les 3. Merci pour tout !

A mes potes de la fac : **Valiz**, tes blagues plus que douteuses me font rire à chaque fois ! Celles-ci cachent en réalité un homme gentil et tendre. Je n'oublie pas aussi **Gab, David, Kévin, Mouf et Antoine** avec qui on en a passé de bons moments !

*Aux internes :*

**Steven** : Je pense avoir la chance de faire partie de ceux qui se rendent compte que tu es un être d'exception. Ton humour dévastateur y est pour beaucoup, mais ta vivacité d'esprit, ta gentillesse et ta discussion n'en sont pas moins un régal. Change pas trop stp (juste va plus souvent chez le coiffeur quand même). Bises Steevy !

**Etienne** : Quelle joie, quel parcours, et quel homme ! Tu es de ceux que l'on ne peut que respecter. Ta franchise, ta simplicité et ta gentillesse font de toi cet ami auquel on pense directement à se confier. Avec toi on ne peut passer que de bons moments. J'espère qu'avec nos **Sarah**, nous continuerons à en passer de nombreux autres pendant de nombreuses années !

**Grégoire** : Mon cher Grégou ! Toujours présent pour mon plus grand plaisir. Travailleur infatigable, randonneur insaisissable, baby-footeux insatiable, tu éblouies par ta bonté et ta générosité. Parasitologue endurci et en devenir, ne laisse personne t'empêcher de devenir ce Professeur qui suscitera l'admiration de tous ! Merci d'être ce que tu es ! PS : va en défense quand même parfois !

**Thomas R** : Mon Toto ! Mon début d'internat n'aurait pas été le même sans toi. J'ai pu compter sur toi dès le début, pour les bons et les moins bons moments. Ta musculature légendaire m'a carrément sauvé d'un ballon !! Même si on se voit moins qu'avant, c'est comme si on s'était vus la veille à chaque fois ! A tous nos bons moments et à ceux à venir (beer-pong !!), merci !

**Mehdi** : Presque une décennie que je connais ce beau sudiste brun aux bouclettes plus ou moins longues. Posé, non stressé, intelligent, tu auras toujours ce que tu veux ! Et ça commence plutôt bien : bientôt jeune propriétaire, jeune biologiste, jeune Millavois, jeune parapentiste... Ta bonne humeur n'a d'égal que ton attrait pour le pastis ! Merci ! PS : Pense juste à mettre tes réveils 1h ou 2 avant un évènement stp.

**Charlie** : Mon assistante préférée ! Compagnonne de cafés, d'afterworks et de soirées, je te remercie pour tous ces bons moments. Derrière ta timidité se cache une grande bactériologiste infatigable. Aie confiance en toi t'es au top ! Tu m'a fait découvrir **Antoine**, qui tel Nadal, a un lift du gauche qui ferait pâlir n'importe quel négatif ! Merci à vous 2 pour tout. PS : arrêtez de fumer.

**Martin** : Marrrtiiiiinnne ! Je ne me lasserai jamais de ton rire communicatif, de ton humour, de ton revers solide et de tes conseils avisés ! Ta droiture et ta finesse font de toi quelqu'un sur qui on peut compter et quelqu'un dont on sait que tout se passera bien pour lui ! Je te souhaite le meilleur à toi et ta femme **Axel**, dont votre amour brille encore plus que les feux d'artifice du dessert de votre mariage.

**Nassim** : Que de bons moments passés en ta présence ! De ton aide précieuse de bactériologiste, aux conseils footballistiques, en passant par ta convivialité naturelle pendant les repas à l'internat, je te dis merci !

**Léo** : Mon rouquin préféré ! On en a partagé des choses tous les deux. Ton humour et ta petite touche d'hyperactivité font que l'on ne risque pas de s'ennuyer à tes côtés ! Merci pour tous ces bons moments qui nous ont permis de faciliter certaines journées un peu trop longues ! PS : Bois un peu moins d'eau avant de te coucher quand même !



**Tristane** : La narbonnaise ! Si je fais cette thèse c'est quand même un peu grâce à toi. Merci pour tes conseils avisés durant mon parcours, ta bonne humeur et ton énergie. Je ne sais pas où le futur te mènera, mais je sais que tout se passera pour le mieux. Merci encore.

**Victor** : Ma princesse adorée ! On s'est moins côtoyés que ce que j'aurais voulu pendant ce parcours, mais on aura quand même bien rigolé !

**Valentin** : On n'aura pas partagé de semestre, mais on est toujours sur la même longueur d'onde toi et moi. On ne passe que des bons moments avec toi ! PS : Pense à me demander si tu veux une pizza au kebab !

**Clément** : Mon poulain ! Ce BG bourrin une canne à la main. Tu as du dormir 2h par nuit en moyenne ce semestre, et pourtant tu es toujours présent pour mettre la bonne humeur ! J'ai été ravi de faire ce semestre avec toi !

**Mathilda** : Des années de fac à se côtoyer trop peu, mais on a réussi à se rattraper pour mon plus grand plaisir ! Plein de bonheur vers Avignon avec ton mari (ou copain je ne sais plus ;).

**Luke** : Je sais qu'on est « juste collègues » toi et moi, mais avec toi l'expression « qui aime bien, châtie bien » prend tout son sens. Ton parcours et ta personnalité sont une source d'inspiration ! Avec ta femme **Blandine**, vous ne méritez que le meilleur ! Merci.

A tous les autres internes que je n'oublie pas : **Mathias** le vrai SAM, **Ahmed** mon grand défenseur préféré ! **Guilhem** le gars sûr, **Margot** l'artiste, **Pauline** la joyeuse, **Nicolas** le forceur, **Kelly** et **Maëli**s.

**Yann** : L'estomac ambulante ! Je n'oublierai pas tes angles magnifiques de la défense au baby-foot. Merci pour ta disponibilité au quotidien et d'avoir partagé ton savoir durant mes 2 semestres de bactériologie.

**Lucas** : Tu es l'efficacité à l'état pur, même au baby ! Merci d'avoir eu toujours la porte de ton bureau ouverte lors de mes nombreuses questions. Pour ça et nos nombreux moments conviviaux à l'internat je te remercie.

Et je n'oublie pas : **Michel** avec nos parties de golfs magnifiques, et tes poulets au curry succulents ! **Thomas L** et notre décennie de collaboration studieuse et moins studieuse passionnante ;)

*Aux Biterrois :*

**Julien** : Le grand chef ! Je suis tellement ravi de continuer l'aventure avec toi ! Merci pour tout : tes jeux de mots, ton écoute, ton temps, ta gentillesse... J'ai hâte de la suite !

**Delphine** et **Isabelle** : Merci à toutes les deux pour votre temps et votre douceur au quotidien. Je me sens très privilégié de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

Le reste de l'équipe du laboratoire de Béziers : à **Sylvain**, **Delphine**, **Johanna**, **Amandine** et tous les autres que je n'oublie pas : merci de m'avoir intégré à cette belle équipe, et à bientôt !

*A Sarah* : Mon ange. Je pourrais te donner tous les surnoms les plus mignons du monde, aucun ne se rapproche de l'admiration que j'éprouve pour toi. Derrière cette thèse se cache un concentré de 161,5 cm de lumière et de douceur. Je ne te dirai jamais assez merci pour tout ce que tu es et me donnes au quotidien. Ton grand cœur n'a d'égal que mon envie de continuer de l'explorer. Je t'aime.

*À Papily,*

# Table des matières

Remerciements .....	1
Table des figures.....	10
Table des tableaux.....	11
Table des abréviations .....	12
<b>Partie 1 : Introduction .....</b>	<b>13</b>
<b>I. Epidémiologie .....</b>	<b>13</b>
1. Evolution de la terminologie.....	13
2. Epidémiologie de l'HLH .....	14
<b>II. Les principales formes de HLH.....</b>	<b>15</b>
1. La forme primaire .....	15
2. La forme secondaire .....	20
<b>III. Les signes clinico-biologiques .....</b>	<b>25</b>
1. Les signes cliniques.....	26
2. Les signes biologiques.....	27
<b>IV. Les scores diagnostiques .....</b>	<b>32</b>
1. Le score HLH-2004.....	32
2. Le HScore .....	33
<b>V. Marqueurs pronostiques.....</b>	<b>36</b>
<b>VI. La prise en charge.....</b>	<b>37</b>
1. La forme primaire .....	37
2. La forme secondaire .....	40
<b>Partie 2 : Article original .....</b>	<b>43</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>44</b>
<b>I. Introduction .....</b>	<b>45</b>
<b>II. Matériel et méthodes .....</b>	<b>47</b>
1. Patients et méthodes .....	47
2. Recueil des données clinico-biologiques .....	47
3. Analyse statistique .....	48
<b>III. Résultats .....</b>	<b>49</b>
1. Caractéristiques des patients.....	49
2. Etiologies.....	49
3. Données clinico-biologiques .....	50

4. Analyse des données selon l'évolution des patients .....	51
5. Prise en charge .....	52
IV. Discussion .....	53
V. Conclusion.....	56
Références.....	57
Déclaration de lien d'intérêts.....	59
Figures et tableaux.....	60
Partie 3 : Conclusion .....	67
Bibliographie.....	68

# **Table des figures**

## **Partie 1 : Introduction**

Figure 1 : Mécanisme immunologique de l'HLH [13].....	16
Figure 2 : Image d'hémophagocytose.....	30
Figure 3 : Protocole thérapeutique HLH-94 [87] .....	38

## **Partie 2 : Article original**

Figure 1 : Organigramme de l'étude .....	60
Figure 2 : Etiologies des cas de HLH secondaires .....	60

# **Table des tableaux**

## **Partie 1 : Introduction**

Tableau 1 : Terminologie de la lymphohistiocytose hémophagocytaire [6] .....	14
Tableau 2 : Mutations responsables des FHL [7].....	18
Tableau 3 : Principales mutations retrouvées dans les déficits immunitaires héréditaires responsables de HLH .....	19
Tableau 4 : Etiologies infectieuses des HLH secondaires.....	21
Tableau 5 : Etiologies néoplasiques des HLH secondaires .....	22
Tableau 6 : Etiologies auto-immunes des HLH secondaires.....	23
Tableau 7 : Autres étiologies des HLH secondaires .....	24
Tableau 8: Signes cliniques de l'HLH .....	26
Tableau 9: Signes hématologiques de l'HLH .....	27
Tableau 10 : Signes biochimiques de l'HLH .....	28
Tableau 11 : Score de Henter 2004 [71] .....	32
Tableau 12: Paramètres du HScore .....	34
Tableau 13: Probabilité de HLH en fonction du HScore[73].....	35
Tableau 14: Prise en charge des HLH secondaires .....	42

## **Partie 2 : Article original**

Tableau 1 : Paramètres du Hscore .....	61
Tableau 2 : Données épidémiologiques des patients de l'étude.....	62
Tableau 3 : Détails des étiologies des HLH secondaires et fréquence des décès par étiologie	63
Tableau 4 : Autres étiologies des HLH secondaires et fréquence des décès par étiologie .....	64
Tableau 5 : Caractéristiques cliniques des patients .....	64
Tableau 6 : Caractéristiques biologiques des patients.....	65
Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques des patients des groupes 1 et 2.....	66

## Table des abréviations

AJI	Arthrite juvénile idiopathique
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
BiTE	<i>Bispecific T-cell engagers</i>
CAEBV	Infection chronique active à l' Epstein-Barr Virus
CAR-T cells	<i>Chimeric antigen receptor T cells</i>
CHIP	Hématopoïèse clonale de signification indéterminée
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	Cytomegalovirus
CRP	<i>Protéine-C-reactive</i>
CRS	Syndrome de relargage des cytokines
CSA	Ciclosporine A
CSH	Cellule souche hématopoïétique
DXM	Dexaméthasone
EBV	Epstein-Barr Virus
FHL	Lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales
HDL	<i>High Density lipoproteins</i>
HLH	<i>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>
HSV	<i>Herpes Simplex Virus</i>
IFN	Interféron
IL	Interleukine
LAL	Leucémie aigüe lymphoblastique
LCR	Liquide céphalo rachidien
LDH	Lactate déshydrogénase
LES	Lupus érythémateux systémique
NK	<i>Natural Killer</i>
PAL	Phosphatase alcaline
PIB	Produit intérieur brut
PNN	Polynucléaire nucléaire neutrophile
SAM	Syndrome d'activation macrophagique
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TP	Temps de prothrombine
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	<i>Very low density lipoproteins</i>
VP16	Etoposide
XLP	Maladie lymphoproliférative liée à l'X

# **Partie 1 : Introduction**

## **I. Epidémiologie**

### **1. Evolution de la terminologie**

Le Syndrome d'activation macrophagique (SAM), aussi appelé *hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH) (lymphohistiocytose hémophagocytaire en français) ou syndrome hémophagocytaire, est la conséquence d'une dérégulation incontrôlée du système immunitaire. En résulte une activation aberrante des systèmes macrophagique et lymphocytaire responsable d'une tempête cytokinique associant des atteintes multiviscérales et des destructions tissulaires. Le pronostic vital peut être engagé.

L'HLH a été décrite pour la première fois en 1939 par *Scott et Robb-Smith* [1]. Elle était alors connue sous le nom de « réticulose médullaire histiocytaire » (*histiocytic medullary reticulosis*), et l'on pensait qu'il s'agissait d'une forme atypique du lymphome de Hodgkin. Ces quatre premiers cas rapportés concernaient des patients adultes présentant des signes cliniques similaires (fièvre, hépatosplénomégalie, adénopathie), des cytopénies et des images médullaires d'hémophagocytose lors de l'examen post mortem. D'autres cas ont ensuite été décrits par *R. G. Anderson* (1944) puis par *R. Asher* (1946) [2] [3]. Ce n'est que 13 ans plus tard qu'ont été retrouvés les premiers cas de forme héréditaire (« *Familial hemophagocytic reticulosis* ») par *Farquhar et Claireaux* (1952) [4]. Il s'agissait de deux enfants écossais, frère et sœur, qui avaient des tableaux cliniques comparables avec fièvre, hépatosplénomégalie et cytopénies. Sans prise en charge efficace à l'époque, ils sont décédés en quelques semaines. Des images médullaires d'hémophagocytose avaient été retrouvées à l'autopsie. C'est finalement en 1991 que la société histiocytaire (Histiocyte Society) propose le nom d'« *hemophagocytic lymphohistiocytosis* » [5].

De nos jours, plusieurs formes coexistent et renvoient à des terminologies différentes. Celles-ci sont regroupées dans le tableau 1.



Terme	Abréviation	Signification
<b>Hemophagocytic lymphohistiocytosis</b>	HLH	Syndrome général
<b>HLH primaire</b>	-	HLH due à des erreurs génétiques <b>innées</b> de l'immunité
<b>HLH secondaire</b>	-	HLH principalement due à des mécanismes environnementaux, <b>acquis</b> (infection, lymphome...)
<b>HLH familiale</b>	FHL	HLH primaire provoquée par des défauts génétiques sur PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2
<b>Syndrome d'activation macrophagique</b>	SAM-HLH	HLH due à une maladie rhumatismale ou à une mutation auto-immune (souvent associée à un taux élevé d'IL-18)
<b>Syndrome de relargage des cytokines (CRS)</b>	CRS-HLH	HLH due à une thérapie par CAR T cells ( <i>Chimeric antigen receptor T cells</i> ) ou BiTE ( <i>bispecific T-cell engagers</i> )

*Tableau 1 : Terminologie de la lymphohistiocytose hémophagocytaire [6]*

Le terme SAM est donc souvent utilisé à tort dans des situations médicales où le terme HLH serait en fait plus approprié. Les formes génétiques d'HLH dites primaires auraient pour cause des déficits immunitaires héréditaires touchant la lignée des cellules NK ainsi que celle des LTCD8 cytotoxiques [7]. La forme secondaire, plus fréquente, fait suite à des affections multiples et variées telles que les infections virales et les hémopathies par exemple.

## 2. Epidémiologie de l'HLH

En 2019, une large étude portant sur 1445 cas de HLH a été réalisée dans 31 provinces de Chine (*China HLH registration network*) [8]. Toutes les formes de HLH étaient ici étudiées. Le sexe ratio était proche de 1 (53% d'hommes pour 47% de femmes). L'âge médian était de 8 ans, avec une répartition très hétérogène (de 0 à 90 ans), la proportion d'enfants représentant 65%. Concernant les formes primaire, 90% des patients avait un âge < 2 ans [8].

En 2015, une étude suédoise rétrospective menée sur 20 ans par *Meeths et al.* portant sur la forme primaire a mis en évidence une incidence annuelle de 0,12 cas pour 100 000 enfants

de moins de 15 ans, avec un âge médian de 5,1 mois [21 jours-14,7 ans] et une discrète prédominance masculine (55% de garçons) [9].

Pour la forme secondaire, une revue de littérature a été publiée en 2014 recensant 2197 cas adultes entre 1974 à 2011 [10]. Le Japon était le plus grand pourvoyeur de cas (presque la moitié), suivi de la France. Les données épidémiologiques de 775 cas ont pu être exploitées donnant un âge médian au diagnostic de 49 ans, avec 37% de femmes versus 63% d'hommes.

Il semble donc y avoir une légère prépondérance masculine, que ce soit dans la forme primaire ou secondaire. Concernant l'âge, tous les âges sont représentés, et c'est dans les premiers mois de vie que la proportion de cas de forme primaire est la plus importante.

Il y a moins de 40 ans, il n'y avait alors aucune prise en charge efficace, le pourcentage de décès de la maladie était de 95% [11]. Même si aujourd'hui des thérapeutiques efficaces existent, le pronostic de la maladie reste très sombre avec une mortalité dépassant les 40% dont la moitié dans le mois suivant le diagnostic [12].

## **II. Les principales formes de HLH**

### **1. La forme primaire**

La forme primaire de HLH touche les nourrissons et les très jeunes enfants qui présentent des mutations de gènes impliqués dans la fonction cytotoxique, responsables de déficits immunitaires. Toutes ces mutations sont de transmission autosomique récessive (exceptés les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X (XLP) de type 1 et 2) et à pénétrance incomplète (c'est-à-dire que le patient porteur de la mutation n'exprime pas forcément la maladie).

### a. Mécanisme physiopathologique

Le mécanisme physiopathologique de la forme primaire de HLH est illustré par la figure 1.

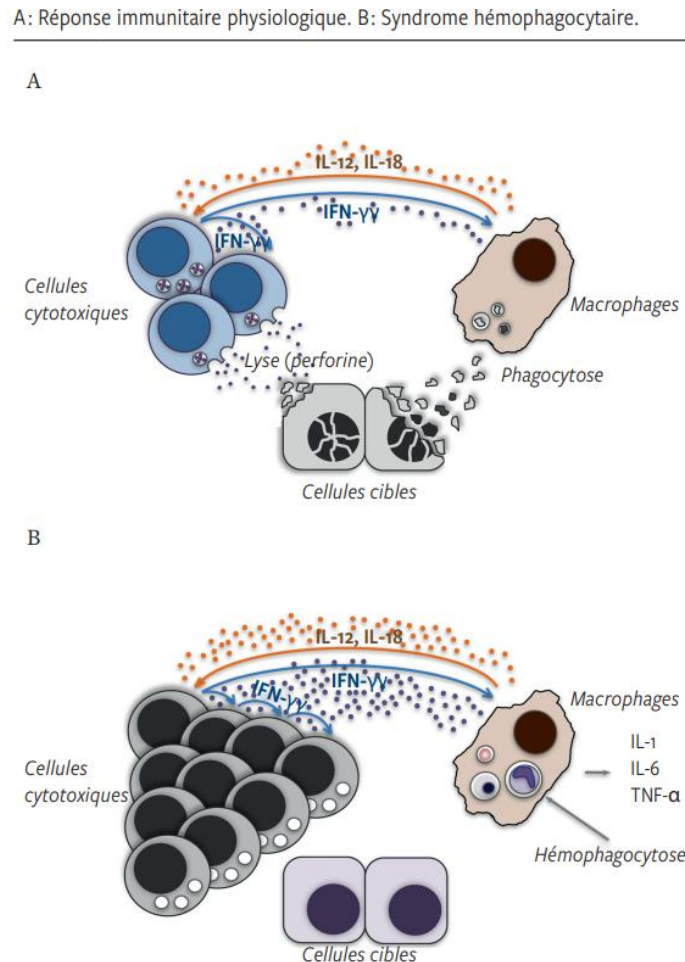


Figure 1: Mécanisme immunologique de l'HLH [13]

Les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques éliminent les cellules cibles (cellules infectées par un virus ou cellules malignes) à l'aide de divers mécanismes, dont certains dépendent de la libération des granules cytotoxiques. L'entrée dans la cellule cible de ces granules est médiée par la perforine, ce qui induit l'apoptose de la cellule cible. Les macrophages ont pour rôle de phagocytter les débris cellulaires et les agents pathogènes.

En situation physiologique (A), les lymphocytes T de type 1 (cellules NK, Th1, CD8) induisent l'apoptose des macrophages, via l'interféron  $\gamma$ , pour mettre fin à leur activation afin de réguler ce système [6].

Chez les patients atteints de HLH familiale (B), les mutations génétiques altèrent la cytotoxicité médiée par les granules par un mécanisme complexe [14]. Cette perte d'efficacité de la granulation/dégranulation conduit à une augmentation de la synthèse des cytokines par les cellules cytotoxiques qui recrutent davantage de macrophages, qui eux-mêmes synthétisent également des cytokines pro-inflammatoires. Le temps pour la mort de la cellule cible par les cellules cytotoxiques s'en trouve ainsi allongé avec une augmentation de granulations dans l'espace synaptique entre les cellules cytotoxiques. Cela entraîne alors une augmentation de la synthèse réactionnelle des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IFN  $\gamma$ , IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12 et IL-18) pour recruter plus de cellules cytotoxiques et de macrophages. On parle alors d'expansion clonale dérégulée : les cytokines activent ainsi les macrophages mais les LITCD8 défectueux vont moins bien les réguler. Au final, il y a une suractivation de ces macrophages et une synthèse excessive des cytokines pro-inflammatoires. C'est ce que l'on appelle la tempête cytokinique [6].

Concernant la classification des HLH primaires, deux formes sont à distinguer : les Lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales et les déficits immunitaires héréditaires.

#### ***b. Les Lymphohistiocytoses hémophagocytaires familiales (FHL)***

Lorsque l'HLH est la seule manifestation clinique d'une modification génétique, on parle alors de « *Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale* » (FHL). Bien que certaines mutations génétiques impliquées soient encore inconnues, plusieurs ont pu être décrites. A ce jour, cinq FHL ont été mises en évidence avec cinq mutations différentes, dont quatre ont pu être identifiées. Elles sont regroupées dans le tableau 2.

HLH familiales (FHL)	Gène	Protéine	Fonction	Proportion des formes primaires [15]
<b>FHL-1</b>	Non connu	Non connue	Non connue	Rare
<b>FHL-2</b>	PFR1	Perforine	Formation des pores	37%
<b>FHL-3</b>	UNC13D	Munc13-4	Amorçage des granules	33%
<b>FHL-4</b>	STX11	Syntaxine11	Fusion des granules	Rare
<b>FHL-5</b>	STXBP2 (UNC18B)	Munc18-2	Fusion des granules	5%

*Tableau 2 : Mutations responsables des FHL [7]*

Ces mutations génétiques jouent toutes un rôle dans le bon mécanisme de granulation cytotoxique.

La première mutation à avoir été décrite touche le gène de la perforine (*PFRI*) en 1999 [16]. On estime jusqu'à 58% la proportion de cas de FHL causés par cette mutation [7]. Le début de ce type de FHL est très précoce avec un âge médian de 3 mois [17]. Il est aussi à noter qu'un polymorphisme commun de la perforine (C272T (A91V)) a été retrouvé dans des cas de FHL à début tardif [7]. Ces modifications de la perforine seraient également liées aux tumeurs malignes lymphoïdes [18].

Concernant les gènes mutés dans les FHL 3 à 5, ils sont impliqués dans l'exocytose des granules cytotoxiques. Dans ce cas, le contenu des granules n'est pas libéré dans la synapse immunologique et les cellules cibles ne peuvent pas être détruites.

### *c. Les déficits immunitaires héréditaires*

L'HLH peut également être le signe d'un tableau clinique plus complet dans un contexte de déficits immunitaires héréditaires. Les déficits identifiés sont de pénétrance incomplète, bien qu'il puisse fréquemment être observé avec la manifestation initiale de la maladie ou plus tard dans l'évolution clinique. Les mutations retrouvées sont décrites dans le tableau 3.

Déficit immunitaire	Gène	Protéine	Proportion des formes primaires [15]
<b>GS-2</b>	RAB27A	Rab27a	5%
<b>CHS</b>	LYST	Lyst	2%
<b>HP-2</b>	AP3B1	AP3B1	Rare
<b>XLP-1</b>	SH2D1A	SAP	7%
<b>XLP-2</b>	BIRC4	XIAP	2%

*Tableau 3 : Principales mutations retrouvées dans les déficits immunitaires héréditaires responsables de HLH*

Le syndrome de Griscelli (GS-2) et le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) sont parmi les plus fréquents. Ils sont responsables, avec le syndrome d'Hermansky-pudlak de type 2 (HP-2) [19], de troubles pigmentaires à type d'albinisme [19]. Dans ces syndromes, un défaut plus généralisé des granules est retrouvé, ce qui peut aussi affecter les plaquettes et polynucléaires neutrophiles. On retrouve par exemple de volumineuses inclusions gris-bleu ou rosées dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles et des plaquettes. Des tendances hémorragiques et infectieuses peuvent alors être présentes.

Les maladies lymphoprolifératives liées à l'X (XLP) sont des déficits immunitaires rares caractérisés par une extrême vulnérabilité à l'infection par l'Epstein-Barr Virus (EBV) [20]. Ces XLP sont causées par des mutations sur d'autres gènes situés sur le chromosome X essentiels aux fonctions immunitaires des lymphocytes T. Citons par exemple le syndrome de Purtilo qui est dû à une mutation dans le gène SH2D1A.

D'autres mutations sont également associées à une sensibilité accrue à l'HLH liée aux infections à l'EBV : *NLRC4*, *CDC42*, *MAGT1*, *ITK*, *CD27*, *CD70*, *CTPS1*, *RASGRP1*. Plusieurs d'entre elles provoquent un déficit en *Invariant natural killer T cells* (iNKTs). Cette cellule est immunomodulatrice sur les cellules T en permettant de stimuler la production de cellules T régulatrices [21]. Ces mutations provoquent une altération de la cytotoxicité des cellules T, cytotoxicité pourtant indispensable à la destruction des cellules infectées par l'EBV. Dans ce cas l'infection ne peut plus être contrôlée et l'on parle alors d'EBV-HLH.

#### ***d. Données épidémiologiques***

Plusieurs études ont tenté d'estimer la proportion des prédispositions génétiques de l'HLH primaire.

En 2016, une étude sur 500 patients italiens atteints de HLH a mis en évidence une mutation bi-allélique de forme primaire chez 34% d'entre eux [15]. Cette proportion augmente si l'on prend exclusivement les sujets âgés de moins de 1 an (64%).

En 2018, *Chinn et al.* ont étudié 122 patients du Texas Children's Hospital aux USA entre 1999 et 2016, avec un âge médian de 6,07 ans [22]. 101 de ces patients ont bénéficié d'une étude génétique : 19 % avaient une mutation génétique responsable de FHL, 22% avaient une mutation retrouvée dans les déficits immunitaires héréditaires responsables de HLH et 5% avaient une autre anomalie génétique. Pour les patients atteints de FHL, l'âge médian au diagnostic était de 6 mois, la survie de 54% et un facteur déclencheur (infection ou hémopathie) a été retrouvé dans 42% des cas. Pour les patients atteints de déficit immunitaire, l'âge médian au diagnostic était plus élevé (8,73 et 10,96 ans) ainsi que le pourcentage de survie (de 67 à 88%). De plus, la fréquence des mutations génétiques serait inversement corrélée à l'âge d'apparition de la maladie puisque 45 % des patients de moins de 1 mois présenteraient une mutation FHL contre 6 % de ceux de plus de 2 ans [23].

Si la FHL est bien retrouvée dans la population pédiatrique, elle reste méconnue chez les adultes. En 2011, *Zhang et al.* ont étudié 1531 patients ayant un diagnostic de HLH [24]. Sur ces 1531 patients, 175 avaient plus de 18ans. Une mutation de FHL a été mise en évidence chez 14% d'entre eux. De plus, il a été retrouvé dans l'étude de *Cetica et al.* que sur les 281 patients adultes qui avaient été classés en HLH sporadique, 43 étaient en réalité porteurs d'une mutation mono-allélique sur un gène de la forme primaire [15]. Une FHL à apparition tardive serait donc plus fréquente que ce que l'on soupçonnait auparavant. L'évolution silencieuse de la maladie jusqu'à l'âge adulte s'expliquerait par la présence de mutations hypomorphes (c'est-à-dire que le produit du gène a la même fonction mais moins forte ou en moins grande quantité) dans les gènes responsables de la FHL [15].

## **2. La forme secondaire**

La forme secondaire peut apparaître à n'importe quel âge et est bien plus fréquente que la forme primaire. Elle représenterait 88 à 98% des HLH selon les études [8].

Il existe le plus souvent une condition prédisposante associée à un dérèglement immunitaire, telle qu'une tumeur maligne, une immunodéficiência ou une maladie auto-immune, ainsi qu'un déclencheur (une infection le plus souvent).

En 2014, une étude espagnole a recensé plus de 2000 cas de HLH chez l'adulte [10] dont les différentes étiologies ont été triées. Ces résultats sont présentés dans les tableaux suivants.

#### *a. Etiologie infectieuse*

Agents infectieux	Quantité (% des cas totaux)
<b>Virus</b>	<b>762 (34,7)</b>
EBV	330 (15,0)
VIH	173 (7,9)
HSV	74 (3,4)
CMV	69 (3,1)
Autres	116 (5,3)
<b>Bactéries</b>	<b>206 (9,4)</b>
<i>M. tuberculosis</i>	78 (3,6)
Autres	128 (5,8)
<b>Parasites</b>	<b>53 (2,4)</b>
<b>Fongiques</b>	<b>37 (1,7)</b>
<b>Non spécifié</b>	<b>50 (2,3)</b>

*Tableau 4 : Etiologies infectieuses des HLH secondaires*

Les infections représenteraient environ la moitié des étiologies de HLH secondaire, avec une prédominance des infections virales, notamment le virus d'Epstein-Barr (EBV).

L'EBV-HLH peut notamment se développer sans désordre immunitaire sous-jacent, on parle alors d'EBV-HLH idiopathique [25]. Dans ce cas, les cellules infectées sont principalement les Lymphocytes TCD8, entraînant une sous-expression du marqueur pan-TCD5 et une surexpression de l'Ag leucocytaire humain HLA-DR [25]. Alors qu'elles n'expriment normalement pas de protéines hautement immunogènes, les cellules infectées vont dans ce cas exprimer à leur surface une protéine de latence (LPM1) ce qui leur permet d'échapper aux autres cellules cytotoxiques. Elles ont aussi la capacité de produire des



cytokines pro-inflammatoires via la voie de signalisation LPM1-NFκB (nuclear factor kappa B) [25]. La conséquence d'une surproduction de ces cytokines serait un recrutement accru de macrophages et de cellules cytotoxiques. Si la physiopathologie de l'EBV-HLH reste encore méconnue, le polymorphisme dans des gènes liés à ces cytokines serait associé à une susceptibilité accrue à cette maladie [26].

Il est à noter que l'EBV-HLH peut également se développer en cas d'infection EBV chronique active (CAEBV) [27].

Au Japon et en Chine, l'EBV-HLH est le principal sous-type de HLH secondaire (45% en Chine et 40% au Japon) [28] [8]. Ceci pourrait-être en lien avec la forte prévalence de l'EBV dans ces régions [8]. La proportion d'infection à l'EBV dans les cas de HLH est plus élevée chez les enfants (49,6%) que chez les adultes (33,4%) [8].

Pour ce qui est des infections bactériennes, le principal germe responsable d'HLH secondaire est l'agent de la tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*. Ce pathogène intracellulaire déclenche une cytotoxicité médiée par les cellules Th1 qui sécrètent l'IFNγ favorisant une suractivation des macrophages [29] [30]. D'autres germes comme *Rickettsia spp.* ou *Staphylococcus aureus* sont également présents de façon récurrente.

La leishmaniose, le paludisme, la toxoplasmose et l'histoplasmosse sont des parasites et des champignons identifiés comme déclencheurs de HLH dans l'étude de *Ramos et al.* [10].

### ***b. Etiologie néoplasique***

Type de néoplasie	Quantité (% des cas totaux)
<b>Hématologiques</b>	<b>981 (44,7)</b>
Lymphome T ou NK	369 (16,8)
Lymphome B	333 (15,2)
Leucémie	67 (3,1)
Lymphome de Hodgkin	61 (2,8)
Lymphome non spécifié	35 (1,6)
Maladie de Castleman	22 (1,0)
Autres	94 (4,3)
<b>Solides</b>	<b>32 (1,5)</b>
<b>Non spécifiés</b>	<b>34 (1,6)</b>

Tableau 5 : Etiologies néoplasiques des HLH secondaires

Les néoplasies sont la deuxième étiologie responsable de HLH secondaires. Chez l'adulte, le lymphome est le déclencheur le plus fréquent (principalement au début de la maladie) [10]. 11,4% des lymphomes T/NK déclencheraient une HLH d'après *Jia et al.* [31]. On constate sur le tableau 5 que le nombre de cas de HLH imputable aux lymphomes B est proche de celui des lymphomes T/NK alors que l'incidence de ces derniers est bien plus faible que celle des lymphomes B (12 % contre 88% pour les lymphomes B) [32].

Le lien entre lymphome et HLH a très souvent été décrit, mais son mécanisme n'a pas totalement été élucidé. Cela viendrait des cytokines produites par les cellules du lymphome. Elles activeraient les cellules cytotoxiques, les cellules NK et les macrophages. Il a également été décrit des cas de lymphomes liés aux mutations des FHL (PRF1 [33], et Munc13 [34]).

### *c. Etiologie auto-immune*

Type d'affection auto-immune	Quantité (% des cas totaux)
<b>Systémiques</b>	<b>244 (11,1)</b>
Lupus ES	133 (6,1)
Maladie de Still	54 (2,5)
Autres ou non spécifié	57 (2,6)
<b>Spécifiques d'organes</b>	<b>32 (1,5)</b>

*Tableau 6 : Etiologies auto-immunes des HLH secondaires*

Chez l'adulte et l'enfant, les maladies auto-immunes/auto-inflammatoires (en particulier les maladies rhumatologiques) sont souvent rencontrées dans l'HLH (3<sup>ème</sup> cause chez l'adulte et 2<sup>ème</sup> cause chez l'enfant). L'arthrite juvénile idiopathique serait fréquemment retrouvée dans des cas de HLH. La faible activité des cellules NK observées dans cette atteinte serait en cause dans le développement de la maladie [35]. Comme pour les autres cas de HLH, la maladie s'associe bien souvent à une activité cytotoxique altérée.

#### d. Autres étiologies

Etiologie	Quantité (% des cas totaux)
<b>Transplantation</b>	<b>95 (4,3)</b>
<b>Idiopathiques ou inconnues</b>	<b>81 (3,7)</b>
<b>Autres</b>	<b>76 (3,5)</b>

*Tableau 7 : Autres étiologies des HLH secondaires*

L'hypersensibilité médicamenteuse peut être une cause d'HLH [25] [36]. Certains antibiotiques (penicilline, vancomycine, cotrimoxazole) ont été décrits [37]. Des antiépileptiques (lamotrigine, phénobarbital et phénytoïne) ainsi que certains anticorps monoclonaux (rituximab, etanercept) sont aussi connus pour cette hypersensibilité [37].

L'HLH post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est également une étiologie possible. Selon les études, entre 4,3 et 16,8% des patients présenteraient une HLH après un tel traitement [38]. Une hypercytokinémie serait en cause, elle pourrait être induite par de multiples facteurs : production de cytokines à partir de cellules hématopoïétiques, interactions immunologiques entre les cellules présentatrices d'Ag de l'hôte et les cellules du donneur, réactivation d'un virus latent. La médiane de survenue de la HLH serait entre 9 et 33 jours [39]. Dans ces cas, une HLH est souvent suivie par un échec de la greffe [40].

Un nombre relativement important de HLH chez les patients traités par CAR-T cells (*Chimeric Antigen Receptor T*) a été décrit. *Hines et al.* ont réalisé en 2021 une étude prospective sur 27 enfants/jeunes adultes atteint de LAL (leucémie aigüe lymphoblastique) CD19+ [41]. Dans cette étude, 14,8% des patients ont développé une HLH (carHLH), 7 à 12 jours après l'injection. Dans une autre étude portant sur 58 patients atteints de LAL B recevant des CAR-T cells ciblés sur le CD22, 32,8% ont présenté une HLH [42]. Le mécanisme toxique en jeu n'est pas totalement élucidé. Cette thérapie provoquerait un syndrome de relargage des cytokines (CRS) qui déclencherait une HLH [43]. En effet, dans l'étude de *Hines et al.*, tous les patients ayant déclenché une HLH avait également un CRS. Il a été montré que l'utilisation d'anakinra permettrait de réduire cette toxicité [42].

### *e. La génétique et la forme secondaire*

La prédisposition génétique aux HLH secondaire reste très méconnue. Néanmoins, un lien entre l'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) et l'HLH aurait été montré [44].

La CHIP est définie par la présence d'une ou plusieurs mutations somatiques dans les cellules hématopoïétiques, sans maladie hématologique associée. Certaines de ces mutations ont été identifiées dans des hémopathies malignes (myéloïdes et lymphoïdes), c'est le cas des mutations sur les gènes DNMT3, TET2, ASXL1 [44]. Par exemple, les macrophages portant la mutation TET2 auraient une réponse hyper-inflammatoire aux signalements des récepteurs de type Toll (TLR). Les TLR ont un rôle dans l'immunité innée en reconnaissant les motifs moléculaires associés aux agents pathogènes. Par le recrutement de molécules adaptatrices spécifiques, ils permettent l'activation des facteurs de transcription (NF- $\kappa$ B et IRF) [45]. Le TLR9 est le récepteur du virus EBV encodé. Il a été observé qu'avec une délétion sur le gène TET2 des macrophages, la stimulation par un agoniste du récepteur TLR9 engendre une augmentation de l'incidence de la maladie. Cela s'expliquerait par une augmentation significative de la synthèse de plusieurs cytokines pro-inflammatoires, et donc une réponse exagérée à une infection à l'EBV [45].

Aussi, comme décrit précédemment, des mutations hypomorphes sur des gènes de la FHL ont été retrouvées chez de nombreux patients adultes atteints de HLH [24]. Néanmoins ce lien reste controversé puisque d'autres études ont essayé de trouver un lien entre des variants sur les gènes responsables de la FHL et l'HLH chez l'adulte [46]. Aucune différence significative n'a été démontrée chez les patients porteurs d'un variant sur le gène *PRF1* notamment.

## **III. Les signes clinico-biologiques**

Le taux de mortalité élevé de la HLH rend essentielle la rapidité de reconnaissance et de traitement de cette maladie (42% de décès dont 20% dans le mois suivant le diagnostic [12]). Malheureusement son diagnostic est difficile, et repose sur de nombreux critères cliniques et biologiques, dont nous allons étudier ci-dessous les détails.

## 1. Les signes cliniques

Les signes cliniques retrouvés dans l'HLH sont nombreux et non spécifiques. Leur installation se fait généralement de manière aiguë.

*Ramos-Casals et al.* [10] ont recensé en 2014 les caractéristiques cliniques des 775 patients étudiés. Ces éléments sont regroupés dans le tableau 8.

Signes cliniques	Proportions de patients (%)
<b>Fièvre</b>	524/546 (96)
<b>Splénomégalie</b>	420/609 (69)
<b>Hépatomégalie</b>	389/580 (67)
<b>Troubles pulmonaires</b>	61/145 (42)
<b>Adénopathies périphériques</b>	91/277 (33)
<b>Troubles neurologiques</b>	41/161 (25)
<b>Lésions de la peau</b>	63/250 (25)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	27/149 (18)
<b>Troubles rénaux</b>	9/56 (16)
<b>Encéphalopathie</b>	9/102 (9)

*Tableau 8: Signes cliniques de l'HLH*

Un tableau fébrile ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ) est un signe quasi constant. Une hépato-splénomégalie est également retrouvée dans 2/3 des cas, alors que des adénopathies ne sont présentes que dans 1 cas sur 3. L'atteinte des organes internes est fréquente et peut conduire à une défaillance multiviscérale progressive. L'hypercytokinémie qui entraîne une suractivation des cellules cytotoxiques provoque ces lésions tissulaires [47], lésions qui nécessitent une prise en charge en services de soins intensifs chez près de la moitié des patients [48]. Le foie est l'organe le plus souvent touché avec une intensité variable. L'atteinte pulmonaire est relativement fréquente (42% des cas) allant d'une simple toux persistante à l'insuffisance respiratoire. Les troubles cutanés (rash maculo-papuleux, pétéchies, purpura) et neurologiques (déficit focal, encéphalopathie, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma) sont retrouvés dans 1/4 des cas. Les signes digestifs à type de diarrhées, vomissement, nausées et douleurs abdominales sont inconstants et non spécifiques. Il est à noter que des hémorragies digestives et des pancréatites ont aussi été décrites [10]. Enfin, d'autres troubles, liés bien souvent à des désordres biologiques, ont été rapportés comme des œdèmes ou des purpuras.

Du fait du manque de spécificité clinique, l'HLH est bien souvent difficile à différencier d'un sepsis typique, d'une maladie inflammatoire ou encore d'un syndrome de défaillance multi-organes. C'est l'association de ces signes cliniques à des signes biologiques qui va permettre de suspecter et de poser le diagnostic de HLH.

## 2. Les signes biologiques

Au même titre que la symptomatologie, les signes biologiques évocateurs de HLH ne sont pas spécifiques.

En 2014, une équipe de l'Hôpital Saint Antoine (*S. Rivière et al.*) a réalisé une étude rétrospective sur 162 patients [12]. Les résultats biologiques de ces patients, ainsi que de ceux retrouvés dans l'étude de *M. Ramos-Casals et al.* sont regroupés dans les tableaux 9 et 10 [10].

### a. Les marqueurs hématologiques

Paramètres	Taux selon <i>S. Rivière et al.</i> (n=162)	Taux selon <i>M. Ramos-Casals et al.</i>
<b>Leucocytes (<math>10^9/L</math>)</b>	3,1	< 4 pour 198/285 (69%)
<b>Polynucléaires neutrophiles (<math>10^9/L</math>)</b>	2,15	< 1 pour 61/144 (42%) < 0,5 pour 15/64 (23%)
<b>Hémoglobine (g/L)</b>	83	< 90 pour 122/181 (67%) < 69 pour 33/151 (22%)
<b>Plaquettes(<math>10^9/L</math>)</b>	59	< 100 pour 178/227 (78%) < 10 pour 10/168 (6%)
<b>TP (%)</b>	70	-
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	3.8	< 1,5 pour 39/81 (48%)
<b>CIVD</b>	-	40/101 (40%)
<b>Image d'hémophagocytose dans la moelle osseuse</b>	114 (70,4%)	257/304 (85%)

*Tableau 9: Signes hématologiques de l'HLH*

L'atteinte des lignées hématopoïétiques est un élément clé du diagnostic, les cytopénies étant quasi constantes dans l'HLH. On retrouve ainsi une anémie normochrome, normocytaire, peu ou pas régénérative fréquemment associée à une thrombopénie. La neutropénie est

inconstante et plus tardive. Une pancytopenie peut être retrouvée. L'absence de cytopénie devrait faire douter d'un diagnostic d'HLH [49].

Des troubles de l'hémostase peuvent être retrouvés. Ils peuvent être associés à une baisse du taux de fibrinogène (pouvant être masquée à la phase initiale par un syndrome inflammatoire) et une augmentation des D-dimères, avec un risque d'évolution en CIVD.

### b. Les marqueurs biochimiques

Paramètres	Taux moyen selon S. Rivière et al. (n=162)	Taux selon M. Ramos-Casals et al.
<b>Ferritine (ng/mL)</b>	5139	> 1123,5 pour 178/198 (90%) > 2247 pour 164/230 (71%) > 22470 pour 40/170 (24%)
<b>Triglycérides (mmol/L)</b>	3,06	> 1,7 pour 132/192 (69%) > 3,0 pour 42/100 (42%)
<b>Natrémie (mmol/L)</b>	133	< 135 pour 57/73 (78%) < 130 pour 10/17 (59%)
<b>ASAT (UI/L)</b>	69	-
<b>PAL (UI/L)</b>	135	-
<b>Bilirubine totale (µmol/L)</b>	24	-
<b>CRP (mg/L)</b>	135	-
<b>LDH (UI/L)</b>	908	-

*Tableau 10 : Signes biochimiques de l'HLH*

#### o La ferritine

La ferritine est une protéine cytosolique de stockage et de détoxification du fer principalement intracellulaire. L'évaluation de la ferritine sérique est le plus souvent utilisée pour estimer les réserves de fer dans l'organisme [50]. Chez l'adulte, une élévation modérée du taux de ferritine peut s'observer en cas de surcharge en fer, d'insuffisance hépatique, de néoplasie, d'infection, ou encore d'insuffisance rénale notamment [51].

Le taux de ferritine étant également particulièrement élevé dans les macrophages, les cellules de la lignée érythrocytaire et le foie [52], des concentrations sériques très élevées peuvent faire suspecter une HLH du fait d'un relargage par les macrophages et les hépatocytes et lors de la phagocytose des éléments figurés du sang [53]. *Allen et al.* ont ainsi réalisé une

analyse rétrospective au Texas Children's Hospital et ont démontré qu'un niveau de ferritine  $\geq 10\ 000\ \mu\text{g/L}$  avait une sensibilité de 90% et une spécificité de 96% pour le diagnostic de HLH dans la population pédiatrique [54]. Si l'on ajoute la fièvre, la spécificité atteint même les 98%. Un même type d'étude a été réalisé chez l'adulte par *Shram et al.* en 2015 [53]. Ici, un seuil de  $50\ 000\ \mu\text{g/L}$  a été pris. Sur les 111 patients identifiés, seul 17% avaient une HLH. Au contraire de l'enfant, un seuil très élevé de ferritine ne serait donc pas spécifique d'HLH chez l'adulte.

Dans les cas où un SAM est suspecté sans hyperferritinémie majeure ( $> 5000\ \mu\text{g/l}$ ), un taux de ferritine glycosylée abaissé ( $< 20\%$ ) est un argument en faveur du diagnostic [55].

- La CRP

Bien que non spécifique, la CRP, marqueur de l'inflammation est élevée dans la majorité des cas avec un taux moyen de  $135\ \text{mg/L}$  chez les patients atteints d'HLH, comparativement au taux de  $72\ \text{mg/L}$  chez les patients dont le diagnostic n'avait pas été retenu dans l'étude de *Rivière et al.* [12].

- L'ASAT

Une augmentation de l'ASAT est retrouvée dans près de 90% des cas, ce qui signe une cytolyse hépatique [47]. Une cholestase plus tardive pouvant s'aggraver en une insuffisance hépatocellulaire est également retrouvée [34] [44]. L'élévation de l'IFN- $\gamma$  serait à l'origine de cette atteinte hépatique ainsi que de ces perturbations biologiques [47].

- Les LDH

Une augmentation des LDH est retrouvée dans près de 98% selon les études [56]. De la même manière que les transaminases, l'augmentation de la LDH serait en lien avec l'élévation de l'IFN- $\gamma$  [47].

- La natrémie

Une hyponatrémie secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique est également retrouvée de façon significative [12] [57].



- La triglycémie

Une hypertriglycémie sans hypercholestérolémie, causée par l'inhibition de la lipoprotéine lipase, est retrouvée dans environ 2/3 des cas [58]. Le taux de triglycérides et sa diminution sous traitement peuvent également être un outil pour évaluer la réponse au traitement [58].

- Le CD25

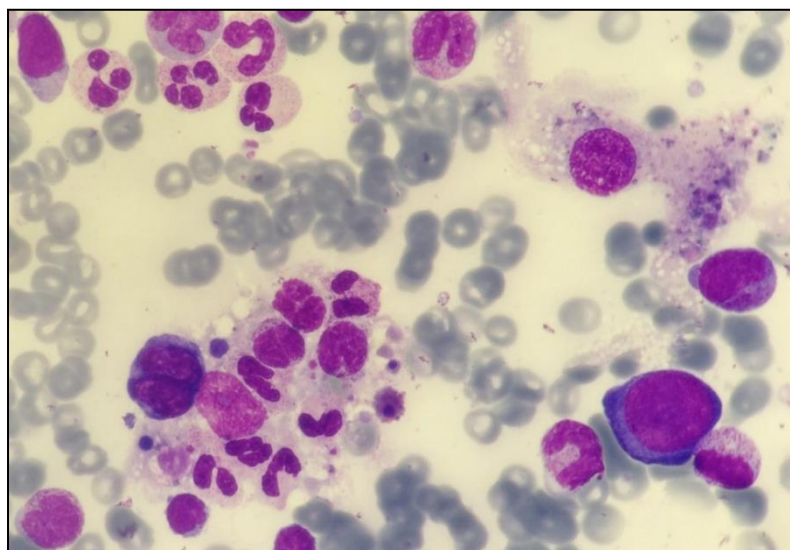
Il s'agit du récepteur de l'interleukine 2 (IL-2). Son dosage plasmatique se fait via la forme soluble de la chaîne  $\alpha$  (sCD25) [57]. Un taux élevé de CD25 est en faveur d'HLH mais son dosage est peu accessible en pratique [59] [60].

- L'IL-18

*Debaugnies et al.* ont étudié en 2020 plusieurs biomarqueurs. Il en résulte que l'IL-18 aurait une bonne sensibilité et spécificité pour prédire l'HLH (spécificité de 79% pour une sensibilité de 85%). Son augmentation chronique serait un facteur de risque de susceptibilité de HLH chez les patients atteints de néoplasie ou d'infection. L'IL-18 serait donc un biomarqueur précoce de la forme secondaire de HLH qui pourrait être utilisé en complément des autres paramètres biologiques [61].

### *c. Le myélogramme*

*Image du Laboratoire  
d'hématologie CHU  
de Montpellier  
(objectif x100)*



*Figure 2 : Image d'hémophagocytose*

Le myélogramme est un élément clé du diagnostic d'HLH, bien qu'il ne soit ni nécessaire ni suffisant au diagnostic. Il permet de mettre en évidence la présence anormale d'images d'hémophagocytose, c'est-à-dire la phagocytose par les macrophages de cellules hématopoïétiques, conséquence d'une stimulation inappropriée des lymphocytes cytotoxiques et des macrophages. Les images d'hémophagocytose sont présentes dans 70% à 85% des myélogrammes et 64% des BOM des patients atteints d'HLH [10].

A ce jour, aucun consensus n'a été établi sur le nombre d'images d'hémophagocytose à observer sur un myélogramme. Un seuil de 2% de cellules nucléées phagocytées dans une moelle de richesse cellulaire conservée a été évoqué par certains auteurs [62]. Pour d'autres, une quantité élevée de macrophages (> 3% des cellules nucléées) pourrait être un critère diagnostique d'HLH [63]. Ce qui semble toutefois controversé puisque pour *C. Ho et al.*, la quantité d'image d'hémophagocytose ne serait pas corrélée avec la probabilité de maladie (présence de moins de 5 images d'hémophagocytose par lame chez des patients ayant une forte probabilité d'HLH) [64]. Par ailleurs, le nombre d'images d'hémophagocytose ne reflète pas non plus l'activité clinique de la maladie [65].

La présence d'images d'hémophagocytose aide ainsi à poser le diagnostic d'HLH, mais doit être interprétée avec le contexte clinico-biologique. En effet, elles peuvent s'observer dans certaines situations comme lors de transfusions sanguines, les infections, les maladies auto-immunes et d'autres affections avec destruction des globules rouges et insuffisance médullaire. Il est donc possible de retrouver des images d'hémophagocytose dans la moelle osseuse sans avoir d'HLH. Il est malheureusement très compliqué de différencier les processus physiologiques de celui qui est pathologique [65].

En cas d'HLH, le myélogramme montre habituellement une moelle riche infiltrée par des histiocytes-macrophages sans anomalies morphologique, d'aspect souvent activé [66]. Une érythroblastose réactionnelle est fréquente. La phagocytose des éléments des 3 lignées hématopoïétiques est possible.

Les images d'hémophagocytose peuvent être initialement absentes et pourront apparaître plus tard lors de l'évolution de la maladie [65]. C'est pour cela qu'en cas de forte suspicion d'HLH, le myélogramme doit être à nouveau réalisé à distance du premier. L'hémophagocytose peut également rester confinée à un organe isolé, notamment après une intervention chirurgicale, et même se retrouver dans les organes réticulo-endothéliaux (ganglions, rate et foie notamment) [67].

Du fait de sa présentation clinique et biologique peu spécifique et de la difficulté diagnostique, des scores diagnostiques ont été mis au point.

#### IV. Les scores diagnostiques

##### 1. Le score HLH-2004

En 1991, l'Histiocyte Society a présenté le premier ensemble de directives diagnostiques pour l'HLH, basé sur des résultats cliniques, biologiques et histologiques [68]. Ces critères étaient au nombre de 5 : fièvre, splénomégalie, cytopénies sur au moins 2 lignées, hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie, images d'hémophagocytose. Ces critères sont développés chez l'enfant, et ne sont pas validés chez l'adulte. En 2004, devant l'évolution atypique chez certains patients chez qui tous les critères n'étaient pas forcément réunis, et l'apparition parfois tardive de ces mêmes critères, les directives de 1991 ont été révisées, donnant naissance au score de Henter qui comprend 3 nouveaux critères : diminution ou absence d'activité des cellules NK, hyperferritinémie, niveau élevé de sIL-2R (= récepteur soluble d'Interleukine 2 (CD25)) [69]. Le diagnostic est ainsi posé si au moins 5 des 8 critères sont présents, ou si le diagnostic moléculaire est cohérent avec une HLH, c'est-à-dire si la présence de l'une de ces mutations est retrouvée : *PRF1*, *UNC13D*, *STXBP2*, *Rab27a*, *STX11*, *SH2DIA* ou *XIAP* [70] [71]. Le score de Henter de 2004 est présenté dans le tableau 8.

1) Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	
2) Splénomégalie	
3) Cytopénie (sur au moins 2 lignées)	Hémoglobine $< 90\text{g/L}$
	Plaquettes $< 100\text{ G/L}$
	PNN $< 1,0\text{ G/L}$
4) Triglycérides $\geq 3,0\text{mmol/L}$ et/ou Fibrinogène $\leq 1,5\text{g/L}$	
5) Images d'hémophagocytose	
6) Diminution ou absence d'activité des cellules NK	
7) Ferritine $\geq 500\mu\text{g/L}$	
8) CD25 soluble $\geq 2,400\text{ U/mL}$	

*Tableau 11 : Score de Henter 2004 [71]*

Dans ces recommandations de 2004 (également appelées HLH-2004), il est aussi précisé que :

- Si l'activité hémophagocytaire n'est pas prouvée, il est recommandé de réitérer la recherche.
- D'autres résultats peuvent fournir des preuves supplémentaires au diagnostic : pléiocytose du LCR, images histologiques du foie ressemblant à une hépatite chronique à la biopsie
- Les autres résultats clinico-biologiques compatibles avec le diagnostic sont : syndrome méningé, adénopathies, ictère, œdème, éruptions cutanées, anomalies des transaminases, hypoprotéïnémie, hyponatrémie, augmentation des VLDL et diminution des HDL.

Ces lignes directrices de diagnostic HLH-2004 sont encore d'actualités et restent largement utilisées.

## 2. Le HScore

La mise en place du Hscore a été motivée par les limites évidentes des autres outils diagnostiques. Par exemple, dans le score de Henter, l'activité des cellules NK et le niveau de récepteur soluble à l'IL-2 sont de moins grand intérêt dans la forme secondaire et ne peuvent pas être mesurés en pratique courante. Il existe également un score développé par *Ravalli et al.* en 2005, établi sur une population pédiatrique atteinte d'arthrite juvénile idiopathique, non adapté pour des formes secondaires [72].

En 2014, une équipe de l'hôpital de St. Antoine à Paris, a réalisé en 2012 une étude sur 312 patients. Ces patients ont été choisis de façon rétrospective entre juin 2006 et Décembre 2011. Ont été retenus les patients ayant une aspiration de moelle osseuse avec une suspicion de HLH et ceux où l'aspiration de moelle osseuse a amené au diagnostic de HLH. Sur ces 312 patients, 162 ont été diagnostiqués avec une HLH, 104 ont été jugés ne pas avoir de HLH, et 46 dont le diagnostic a été jugé comme indéterminé. 10 variables ont été évaluées pour leur association avec l'HLH, et une régression logistique a été utilisée afin de calculer le poids de chaque critère inclus dans le score [73]. Le choix de ces critères a été effectué à l'aide d'une étude de consensus DELPHI [60]. Dans cette étude 26 critères avaient préalablement été choisis, puis 24 experts en ont sélectionnés 7 qu'ils ont considérés d'intérêt important (= « consensus positif ») : cytopénie, hémophagocytose, fièvre, organomégalie, maladie sous-jacente prédisposante, LDH élevée, ferritine élevée. 13 critères ont été jugés non importants, ou difficilement utilisables en routine (= « consensus négatif »). 4 critères n'avaient aucun consensus : transaminases élevées, triglycérides élevées, fibrinogène bas et taux faible de ferritine glycosylée. Pour le HScore, 6 des 7 critères importants ont été retenus (la LDH a été jugée pas assez spécifique), et 3 des 4

critères sans consensus (la ferritine glycosylée n'étant pas utilisable facilement en routine) [73]. Chaque variable a ensuite été analysée, et la valeur seuil de chaque paramètre a été basée sur une analyse de la courbe ROC retenant la valeur pour laquelle la sensibilité et la spécificité étaient maximisées. Des coefficients résultants de cette analyse ont ensuite été utilisés afin d'attribuer des points à chaque paramètre. Le score total qui en résulte sera ensuite converti en probabilité d'avoir une HLH. Le HScore est résumé dans le tableau 9.

Paramètres	Nombre de points selon le critère
<b>Immunosuppression sous-jacente connue*</b>	0 (non)
	18 (oui)
<b>Fièvre</b>	0 (< 38,4°C)
	33 (38,4-39,4°C)
	49 (> 39,4°C)
<b>Organomégalie</b>	0 (aucune)
	23 (Hépatomégalie OU Splénomégalie)
	38 (Hépatomégalie ET splénomégalie)
<b>Nombre de cytopénies**</b>	0 (0 ou 1 lignée atteinte)
	24 (2 lignées)
	34 (3 lignées)
<b>Ferritine (ng/mL)</b>	0 (< 2000)
	35 (2000-6000)
	50 (> 6000)
<b>Triglycérides (mmol/L)</b>	0 (< 1,5)
	44 (1,5-4)
	64 (> 4)
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	0 (>2,5)
	30 (≤ 2,5)
<b>ASAT (UI/L)</b>	0 (< 30)
	19 (≥ 30)
<b>Images d'hémophagocytose</b>	0 (non)
	35 (oui)

\* : patient positif au VIH ou recevant des immunosuppresseurs au long terme

\*\* : défini pour un taux d'Hb ≤ 92g/L, de leucocytes ≤ 5G/L, de plaquettes ≤ 110 G/L

Tableau 12: Paramètres du HScore

Le tableau 10 représente la probabilité de HLH en fonction du score.

<b>HScore</b>	<b>Probabilité de HLH (%)</b>
<b>90</b>	< 1
<b>100</b>	1
<b>110</b>	3
<b>120</b>	5
<b>130</b>	9
<b>140</b>	16
<b>150</b>	25
<b>160</b>	40
<b>170</b>	54
<b>180</b>	70
<b>190</b>	80
<b>200</b>	88
<b>210</b>	93
<b>220</b>	96
<b>230</b>	98
<b>240</b>	99
<b>250</b>	> 99

*Tableau 13: Probabilité de HLH en fonction du HScore[73]*

169 serait selon *Fardet et al.* la meilleure valeur seuil, avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 86% pour une classification précise des patients dans 90% des cas [73]. Lors de la validation du HScore, le score médian des patients positifs était de 222, et pour les patients négatifs de 129.

Le HScore est le premier score validé consacré aux HLH secondaire. Comme vu précédemment, la HLH peut-être difficile à distinguer d'une septicémie grave ou d'une poussée d'une maladie sous-jacente [49] [74]. D'autres études prospectives ont ensuite permis de confirmer la validité de ce score [30]. La disponibilité d'un score simple pour prédire la probabilité qu'un patient soit atteint ou non d'HLH a constitué une avancée majeure permettant aux cliniciens de prendre des décisions thérapeutiques rapides. Le HScore est notamment l'outil diagnostique largement majoritaire au CHU de Montpellier.

Une des limites du HScore est que l'approche diagnostique de l'HLH n'est pas liée à la maladie sous-jacente. Chaque maladie étant associée à des anomalies biologiques particulières (ex : la ferritine est augmentée dans la Maladie de Still). Idéalement, un score aurait dû être réalisé en regroupant les patients par maladie sous-jacente. Mais cela reste difficilement réalisable du fait de la rareté de la pathologie.

## V. Marqueurs pronostiques

Ces dernières années, plusieurs études ont tenté de découvrir des marqueurs de bon ou mauvais pronostic. Ainsi des niveaux élevés de CRP ont été corrélés avec un pourcentage élevé d'infection et de mortalité globale dans l'HLH d'après plusieurs études, et serait un indice de sévérité de la maladie [75] [76].

De la même manière, une élévation importante des LDH  $\geq 1\ 000$  U/L serait liée à un risque plus élevé de décès [56]. Une hyponatrémie agirait également comme un facteur pronostique négatif [77].

En 2020, *Zhou et al.* affirment que des taux élevés de ferritine et d'ALAT sont également des éléments de mauvais pronostic, tout comme la thrombopénie, due une dysmégacaryopoïèse secondaire à la tempête cytokinique, à une surconsommation ainsi qu'à l'hypersplénisme [78] [79]. A l'inverse, des taux élevés de plaquettes joueraient un rôle positif pour la survie des patients adultes atteints de HLH [78].

Selon *Kaito et al.* les facteurs de risques associés au décès serait un âge supérieur à 30ans, la présence d'une CIVD, l'hyperferritinémie et l'augmentation de la Béta2 microglobuline. L'anémie associée à une thrombocytopénie et un ictère serait également de mauvais pronostic [80].

Des études ont essayé d'évaluer la ferritine comme marqueur pronostique de la HLH. *Lin et al.* en 2011 ont étudié les cas de 60 enfants au Texas Children's Hospital entre 1991 et 2007 [81]. Il a ainsi été observé un lien entre la décroissance de la ferritine après le diagnostic et la mortalité. Les résultats montrent que les patients avec une décroissance de la ferritine  $< 50\%$  de la valeur maximale présentaient un risque de décès 17 fois plus important que ceux dont la décroissance était de plus de 96%. Des taux de ferritine élevés au cours des 3 premières semaines contribueraient également à une probabilité de décès plus importante [81].

Concernant les adultes, une décroissance plus importante de la ferritine après le traitement serait également liée à un pronostic moins sombre d'après *Zhou et al.* en 2020 [82]. En post-traitement, le niveau de ferritine sérique pourrait servir de marqueur pronostique car il serait associé à un décès prématuré [82].

Enfin, la nature de la maladie sous-jacente est également à prendre en compte [83]. En effet, l'HLH associée aux lymphomes serait parmi les pires pronostics [75] [84] [79], notamment l'HLH secondaire au lymphome T serait celle avec le plus mauvais pronostic [85].

## **VI. La prise en charge**

Il y a environ trente ans, la survie à long terme dans les cas d'HLH était de 5% [11]. De nouveaux protocoles de traitement ont permis d'améliorer ce taux [86].

La prise en charge de l'HLH se fait selon 3 axes : le traitement symptomatique, le traitement du facteur déclencheur s'il est identifié, et enfin un traitement spécifique de suppression de l'activation des cellules T. Des protocoles thérapeutiques ont été établis sur la population pédiatrique avant d'être élargis à la population générale dans les formes secondaires.

### **1. La forme primaire**

Le traitement de l'HLH doit commencer dès que la maladie a été identifiée [6]. Les piliers de la prise en charge vont être la chimiothérapie et les traitements immunosuppresseurs. Ils visent à amortir la tempête cytokinique et éliminer les cellules T activées ainsi que les macrophages.

#### ***a. HLH-94 : protocole de traitement de la société histiocyttaire*** [87]

Trois ans après la mise en place du premier score de Henter en 1991, le premier protocole de traitement international a été introduit [87].

Sont éligibles à ce protocole tous les enfants âgés de 15 ans ou moins, diagnostiqués avec le score de Henter de 1991, et n'ayant pas reçu de chimiothérapie ni de ciclosporine A (CSA) préalablement.



La phase initiale du protocole est basé sur de la corticothérapie (Dexaméthasone (DXM) car elle pénètre mieux que la prednisone au niveau du SNC [69]) et l'Etoposide (VP16) durant 8 semaines. Elle est suivie par une phase de continuation toujours composée de l'association DXM et VP16 administrée à intervalles moins réguliers, avec de la ciclosporine A qui permettrait un maintien de la maladie avant de recevoir une allogreffe de moelle osseuse (BMT) lorsqu'un donneur sera identifié. L'introduction de l'allogreffe dans le traitement de l'HLH fut une avancée majeure permettant une rémission stable chez les patients atteints d'HLH primaire [88][89].

Du méthotrexate en intrathécale (I.T. therapy) était également donné chez certains patients ayant des troubles neurologiques ou une pléiocytose du LCR non améliorée lors de la phase d'initiale du traitement.

La durée totale de traitement est de 52 semaines. Ce schéma thérapeutique est résumé dans la figure 3.

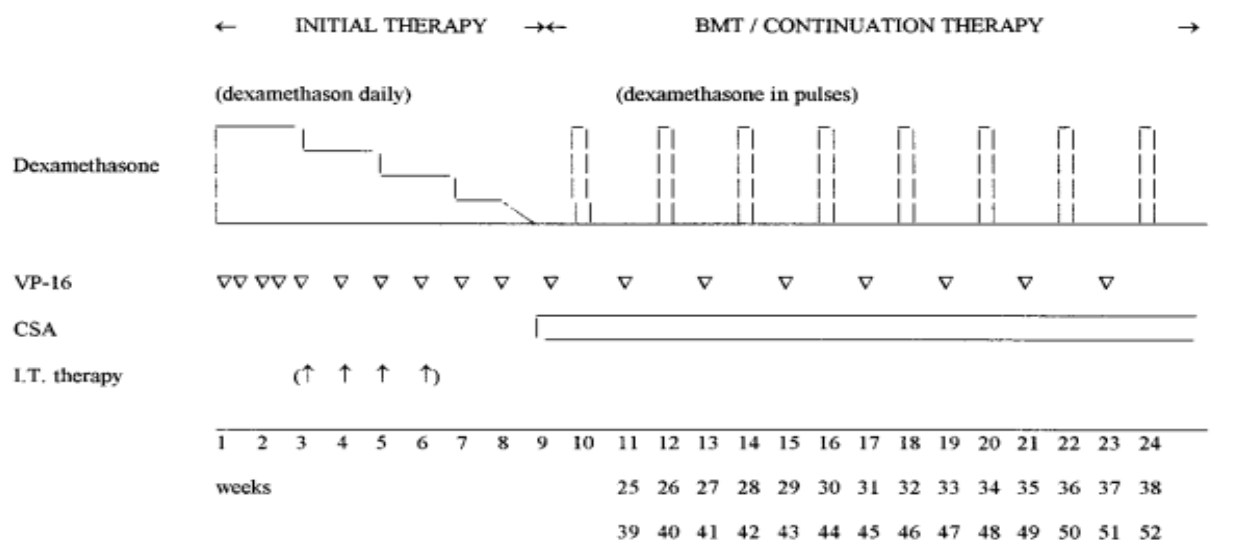


Figure 3 : Protocole thérapeutique HLH-94 [87]

### b. HLH-2004 : révisions du protocole de 1994 [69]

Peu de modifications ont été faites par rapport au protocole initial de la HLH-94. L'administration de la CSA est dorénavant préconisée d'emblée et non au bout de 8 semaines. La raison est la mortalité élevée lors des 8 premières semaines de traitement. La CSA permet donc d'augmenter l'immunosuppression sans augmenter la myélotoxicité [69].

Par ailleurs, pour les patients sans histoire familiale de HLH ni anomalie génétique de la maladie, la phase de continuation n'est préconisée que si la maladie est toujours active après la phase initiale de traitement. Enfin, il a été décidé l'ajout de DXM au Méthotrexate en intrathécale. Dans ces révisions, la durée totale de traitement est diminuée à 40 semaines de traitement.

Le protocole HLH-2004 a été confirmé par plusieurs études. *Bergsten et al.* en 2017 ont confirmé sur 369 patients qu'une majorité peut être sauvé par l'association étoposide/dexaméthasone [86]. Dans les forme primaire d'HLH, la réactivation et/ou la persistance de l'hyper-inflammation est fréquente jusqu'à la réalisation d'une allogreffe de moelle osseuse [90]. La réactivation de la maladie est plus fréquente durant la deuxième moitié de la phase d'induction du protocole (4-8 semaines), lorsque l'étoposide est administré moins fréquemment et que les doses de la DXM sont réduites [23] [87].

Le taux globale de survie à 5 ans avec le protocole HLH-94 était de 54%, et pour le protocole HLH-2004 de 61% [91]. Ces protocoles de traitement ont donc, de manière significative, amélioré le pronostic de la maladie. En revanche, ces protocoles sont destinés aux patients de moins de 15 ans.

### *c. L'étoposide*

C'est un dérivé de la podophyllotoxine. Il agit en inhibant la topoisomérase II, ce qui entraîne la cassure de l'ADN double brin [92]. Il éliminerait sélectivement les LTCD8 pathologiques, et donc provoquerait une suppression efficace de la production des cytokines inflammatoires [93]. Il est efficace en 24 à 48h, et ses bénéfices dans le traitement de l'HLH dépasserait de loin ses effets indésirables qui sont le risque leucémogène et une aggravation transitoire des cytopénies [79]. L'ajout d'un corticoïde, comme la DXM, permettrait de supprimer encore d'avantage l'hypercytokinémie [94].

### *d. L'allogreffe*

C'est en 1986 qu'il a été montré pour la première fois que l'allogreffe de cellules souche hématopoïétique (CSH) pouvait guérir la FHL [88]. L'allogreffe vise à remplacer le système immunitaire et ainsi induire une guérison définitive chez les patients atteints d'une forme familiale, persistante et récurrente [91]. La préparation à l'allogreffe s'effectue à l'aide d'un

protocole à base de busulfan puis de cyclophosphamide et d'étoposide. L'allogreffe est une urgence chez les patients ayant une forme primaire lorsque la rémission est difficile à obtenir, afin d'éviter la progression de la maladie et les séquelles neurologiques [95]. Chez les patients allogreffés, la survie est de 64% sans maladie active. La majorité des patients ne survivant pas décèdent dans l'année suivant l'allogreffe, et ces décès seraient liés à la transplantation [95]. Initialement, seuls les donneurs haplo-identique étaient utilisés, mais étant donné le fait que l'issue de la FHL est fatale sans une allogreffe de CSH réussie, des donneurs non HLA-identiques sont utilisés dans près d'un tiers des cas avec des résultats acceptables [95]. La survie des patients serait meilleure lorsqu'il n'y a pas d'activité de la maladie avant l'allogreffe [95]. L'allogreffe de CSH est, pour les formes primaires, la seule solution permanente en raison de l'immunodéficience héréditaire.

## **2. La forme secondaire**

En raison du peu de données et/ou de l'absence d'études prospectives sur l'HLH adulte, les données pédiatriques sont souvent généralisées pour guider la prise de décision diagnostique, thérapeutique et pronostique chez l'adulte [96] [97]. En général, les adultes ont de moins bons résultats que les enfants, même avec un traitement agressif, avec une survie médiane de 4 mois [97].

Il faut premièrement identifier et traiter le déclencheur de l'HLH. En effet, si une tumeur maligne ou une infection est identifiée, un traitement spécifique doit être initié [98]. Ensuite, les mêmes molécules que dans les formes primaires sont utilisées. En revanche, les patients adultes peuvent avoir des comorbidités chroniques qui les rendent plus vulnérables à des potentielles toxicités (aggravation des cytopénies, risque leucémogène de l'étoposide par exemple). Des réductions de doses et de fréquences d'administration sont à envisager [96].

De nombreux cas de résolution sans traitement spécifique ont été observés [96]. Dans les cas d'HLH modérément actives, la décision de commencer ou non le traitement va dépendre de la clinique. Dans ces cas-là, des corticostéroïdes avec ou sans étoposide peuvent être employés. La décision de traiter ou non le patient par de l'étoposide est clinique. Une indication claire pour son administration immédiate est une HLH sévère présentant une défaillance d'organes [96]. L'administration précoce d'étoposide serait globalement bénéfique. Aussi, chez les patients ayant un EBV-HLH, son utilisation serait significativement bénéfique chez les patients adultes [99], dont l'utilisation est préconisée d'emblée. Une association avec le Rituximab (anti-CD20) serait efficace, et est largement utilisée pour les EBV-HLH [100].

L'utilisation de l'étoposide se heurte néanmoins à de plus en plus d'objections au vu de nombreuses alternatives efficaces étudiées [101]. Le nivolumab par exemple serait un bon traitement en monothérapie chez le jeune adulte atteint de EBV-HLH [102]. C'est un anticorps monoclonale anti PDCD1, qui potentialise les réponses des cellules T. Il permettrait de restaurer l'expression des gènes de dégranulation. Son utilisation restaurerait également une réponse anti-EBV défectueuse chez ces patients-là [102].

L'Anakinra, un antagoniste du récepteur à L'IL-1, associé à de l'immunoglobuline IV et des corticostéroïdes aurait aussi des résultats prometteurs selon *Wohlfarth et al.* [101]. L'utilisation de l'Anakinra serait notamment bénéfique pour les HLH secondaires aux sepsis, selon *Shakoory et al.*[103].

Le Tocilizumab, un anti-IL-6, est quant à lui utilisé en cas de CRS (syndrome de relargage cytokinique), après un traitement par CAR-T cell [96].

De nombreux HLH sont réfractaires aux thérapeutiques couramment utilisées. Un anti-CD52 : l'Alemtuzumab, serait un agent de sauvetage efficace dans ce cas-là, et améliorerait la survie en attente d'une allogreffe de CSH (cellules souches hématopoïétique) [104]. L'allogreffe de CSH n'est pas recommandée pour les patients adultes principalement en raison de l'absence de preuves du bénéfice pour les patients. En effet, les patients adultes recevant une allogreffe de CSH présenteraient un risque accru de mortalité par rapport aux patients plus jeunes [105]. Des études montrent cependant des résultats encourageants pour les adultes avec une forme secondaire, mais il est nécessaire que l'étiologie soit contrôlée et qu'il n'y ai pas d'activité de la maladie [106].

En 2018, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé une seconde ligne de traitement pour l'HLH chez l'enfant : l'Emapalumab [96]. C'est un anti-IFN $\gamma$ . Malheureusement, le nombre d'étude chez l'adulte est insuffisant.

Le traitement du facteur déclencheur reste primordial. Le tableau 11 résume la prise en charge en fonction du déclencheur.

Déclencheur	Traitement immédiat	Traitement prometteur ajouté selon la clinique
<b>Néoplasie/Hémopathie</b>	Corticostéroïde	Etoposide
<b>EBV-HLH</b>	Corticostéroïde, Etoposide, Rituximab	Nivolumab
<b>HIV-HLH</b>	Corticostéroïde, Etoposide	Immunoglobuline en IV
<b>SAM-HLH</b>	Corticostéroïde	CSA, Aninkinra, Etoposide
<b>Post CRS</b>	Corticostéroïde, tocilizumab	Etoposide
<b>HLH réfractaire</b>	Etoposide Corticostéroïde forte doseA Allogreffe de CSH	CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone)[96] Alemtuzumab, Emapalumab

*Tableau 14: Prise en charge des HLH secondaires*

## **Partie 2 : Article original**

### **Lymphohistiocytose hémophagocytaire : analyse rétrospective de 68 patients**

### ***Hemophagocytic lymphohistiocytosis : A retrospective analysis of 68 patients***

L.Thiebaut<sup>1</sup>, G.Pasquier<sup>2</sup>, J.Russello<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire d'hématologie, CHU de Montpellier, 80 Av. Augustin Fliche, 34090 Montpellier, France

<sup>2</sup> Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU de Montpellier, 39 Av. Charles Flahault 34295 Montpellier

---

Mots clés :

*Lymphohistiocytose hémophagocytaire*

*LHH*

*Syndrome d'activation macrophagique*

*SAM*

*Syndrome d'activation lymphohistiocytaire*

---

Keywords :

*Hemophagocytic lymphohistiocytosis*

*HLH*

*Macrophagic activation syndrome*

*MAS*

*Lymphohistiocytic activation syndrome*

---

## **Résumé**

**Contexte :** La Lymphohistiocytose hémophagocytaire est une maladie rare, de pronostic péjoratif, caractérisée par une dérégulation incontrôlée du système immunitaire. La plupart des connaissances de cette maladie est issue d'études prospectives et rétrospectives. La rareté de cette maladie rend difficile l'obtention de cohorte de grande taille. Dans cette étude, nous avons analysé les données de 68 patients.

**Méthodes :** Nous avons conduit une étude rétrospective au CHU de Montpellier de 2015 à 2021. 68 patients avec un diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été retenus et leur dossier médical informatisé a été analysé.

**Résultats :** Sur nos 68 patients, 62% sont des hommes, l'âge moyen est de 50 ans. Le pourcentage de décès est de 44%. Les lymphomes représentent la principale étiologie, suivis des infections, puis des maladies auto-immunes/auto-inflammatoires. Cliniquement, la fièvre, la splénomégalie, l'hépatomégalie, et les défaillances d'organes sont majoritairement retrouvées. Les cytopénies sont fréquentes et une pancytopenie est présente dans 62% des cas. La ferritine, les triglycérides, les LDH et les ASAT sont très augmentés. L'âge avancé, une immunodépression sous-jacente ou un lymphome associé, ainsi que la présence et la sévérité des cytopénies seraient liés à un mauvais pronostic.

**Conclusion :** L'étude des données clinico-biologiques, épidémiologiques et de survie des patients de notre cohorte nous a permis de confirmer des données déjà publiées mais également d'en discuter certaines. Nous avons pu mettre en évidence des marqueurs de bon et mauvais pronostic. La prise en charge thérapeutique non consensuelle à ce jour doit se baser, en plus de l'étiologie, sur ces marqueurs pronostiques.

## **I. Introduction**

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (*hemophagocytic lymphohistiocytosis* (HLH)) a été décrite pour la première fois en 1939 par *Scott et Robb-Smith* [1]. Elle était alors connue sous le nom de « réticulose médullaire histiocytaire » (*histiocytic medullary reticulosis*) et l'on pensait qu'il s'agissait d'une forme atypique du lymphome de Hodgkin. Les quatre premiers cas rapportés concernaient des patients adultes présentant des signes cliniques similaires (fièvre, hépatosplénomégalie, adénopathies), des cytopénies et des images médullaires d'hémophagocytose. Ce n'est que 13 ans plus tard qu'ont été retrouvées les premières formes héréditaires (« *Familial hemophagocytic reticulosis* ») [2]. Il s'agissait de deux enfants écossais, frère et sœur, aux tableaux cliniques comparables et chez qui des images d'hémophagocytose avaient été mises en évidence à l'autopsie. En 1991, la société histiocytaire (Histiocyte Society) proposa le nom d'« *hemophagocytic lymphohistiocytosis* ».

L'HLH est la conséquence d'une dérégulation incontrôlée du système immunitaire entraînant une activation aberrante des systèmes macrophagique et lymphocytaire. Cette sur-activation immunitaire génère une tempête cytokinique responsable d'atteintes viscérales et de lésions tissulaires. Les formes génétiques d'HLH dites primaires auraient pour cause des déficits immunitaires héréditaires touchant les cellules NK et les lymphocytes T CD8 cytotoxiques [3]. La forme secondaire, plus fréquente, fait suite à des affections diverses telles que les infections et les hémopathies.

L'incidence annuelle de la forme primaire serait de 0,12 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans [4] et 90% des patients atteints de cette forme auraient moins de 2 ans [5]. L'âge médian au diagnostic de la forme secondaire serait de 49 ans [6]. En représentant 88% des cas, elle est la plus fréquente [5].

Le taux de mortalité élevé en cas d'HLH rend essentiel la rapidité de reconnaissance et de traitement de ce syndrome. Malheureusement son diagnostic est difficile et repose sur de nombreux critères cliniques et biologiques, qui isolés, ne sont pas spécifiques de la maladie [6]. Parmi ces signes cliniques, nous pouvons citer la fièvre, une hépatomégalie et une splénomégalie. Du fait du manque de spécificité clinique, l'HLH est bien souvent difficile à différencier d'un sepsis typique, d'une maladie inflammatoire ou encore d'un syndrome de défaillance multi-organe. C'est l'association de ces signes cliniques à des signes biologiques qui permettra de suspecter le diagnostic d'HLH [6] [7]. Un myélogramme est alors recommandé



pour objectiver des images d'hémophagocytose. Il s'agit d'un examen clé pour établir le diagnostic.

Devant l'absence de spécificité clinico-biologique, des scores ont vu le jour. En 1991, l'*Histiocyte Society* a présenté le premier ensemble de directives diagnostiques basées sur 5 critères : fièvre, splénomégalie, cytopénies sur au moins 2 lignées, hypertriglycérémie et/ou hypofibrinogénémie, images d'hémophagocytose [8]. En 2004, 3 critères ont été ajoutés pour aboutir au score de Henter (HLH-2004) : diminution ou absence d'activité des cellules NK, hyperferritinémie, niveau élevé de sIL-2R (Récepteur soluble de l'Interleukine 2 (CD25)) [9]. Le diagnostic est retenu si au moins 5 des 8 critères sont présents ou si le diagnostic moléculaire est cohérent avec celui d'une HLH [10] [11]. Ce score comporte néanmoins plusieurs limites : l'activité des cellules NK et le niveau de sIL-2R sont de moins grand intérêt dans la forme secondaire et ne peuvent pas être mesurés en pratique courante. C'est pourquoi, l'équipe de l'AP-HP Saint Antoine a mis au point le HScore en 2014 (tableau 1) reprenant 9 critères clinico-biologiques: immunosuppression sous-jacente, fièvre, organomégalie, nombre de cytopénies, ferritine, triglycérides, fibrinogène, ASAT, images d'hémophagocytose [12]. Le score total qui en résulte est ensuite converti en probabilité d'avoir une HLH.

Il y a environ trente ans, la survie à long terme était de 5 % [13]. Depuis le premier protocole thérapeutique créé en 1994 [14], de nouveaux protocoles de traitement ont permis d'améliorer la survie [15]. La prise en charge de l'HLH se fait ainsi selon 3 axes : le traitement symptomatique, le traitement du facteur déclencheur s'il est identifié et le traitement spécifique de suppression de l'activation des cellules T. Le protocole thérapeutique usuel est basé sur l'utilisation de la corticothérapie (souvent la dexaméthasone (DXM) [9]) et de l'étoposide (VP16). L'ajout d'une autre molécule dépendra de l'évaluation clinique et du type de déclencheur. Dans le cas d'une HLH secondaire, le traitement du déclencheur de la maladie doit être la priorité. Par exemple, dans le traitement des HLH liées à une infection à l'EBV, le nivolumab (anti-PDCD1) [16] et le rituximab (anti-CD20) [17] seraient de bons traitements. L'anakinra (anti-IL1R) associé à des immunoglobulines aurait des résultats prometteurs dans le traitement des HLH secondaires aux sepsis [18]. Enfin, le tocilizumab (anti-IL6) peut être utilisé dans le cas d'un syndrome de relargage des cytokines (CRS) [19]. Lorsque l'HLH est réfractaire aux thérapeutiques couramment utilisées, l'alemtuzumab (anti-CD52) serait un agent de sauvetage efficace et permettrait de pouvoir survivre jusqu'à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [20]. L'introduction de l'allogreffe dans le traitement de

l'HLH fut une avancée majeure permettant une rémission stable chez les patients atteints d'HLH primaire [32] [22].

Le retard diagnostique, la mortalité élevée, la difficulté de prise en charge et la rareté de la maladie rendent indispensable l'étude de cas d'HLH afin de mieux connaître cette pathologie. Dans notre étude, nous décrivons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients ayant eu un diagnostic d'HLH au CHU de Montpellier entre 2015 et 2021. Nous comparerons nos résultats à ceux déjà publiés. Nous essaierons également de trouver de nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques de la maladie.

## **II. Matériel et méthodes**

### **1. Patients et méthodes**

Nous avons étudié rétrospectivement les cas d'HLH diagnostiqués au CHU de Montpellier entre le 01 janvier 2015 et le 31 décembre 2021. Pour cela nous avons extrait du système d'information de laboratoire (SIL) DxLab®, les myélogrammes reçus au laboratoire d'hématologie du CHU de Montpellier sur la période considérée. Nous nous sommes concentrés sur les commentaires descriptifs des myélogrammes, dit commentaires libres, afin de sélectionner les myélogrammes suspects d'HLH. Seuls les commentaires notifiant les termes « image d'hémophagocytose » ou « macrophages activés » ont été retenus. Avec le numéro de séjour médical associé au patient, il a ensuite été possible d'analyser l'ensemble du dossier médical informatisé sur le logiciel DxCare® afin d'identifier ceux chez qui le diagnostic final d'HLH a été retenu.

### **2. Recueil des données clinico-biologiques**

Nous avons analysé les données biologiques suivantes : hémoglobine (Hb), leucocytes, polynucléaires neutrophiles (PNN), plaquettes, fibrinogène, ferritine, triglycérides, Aspartate-Amino-Transférase (ASAT), Phosphatase alcaline (PAL), bilirubine totale, Lactate déshydrogénase (LDH), Protéine-C-réactive (CRP), natrémie et PCR EBV.

De la même manière, ont été extraites les données cliniques suivantes : fièvre, présence de splénomégalie, d'hépatomégalie, d'adénopathies, de troubles neurologiques, de troubles rénaux, de troubles respiratoires, de troubles cutanés, d'œdèmes, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

L'étude du dossier médical a aussi permis de déterminer si une maladie causale était présente et s'il existait une immunodépression sous-jacente. Enfin, nous avons relevé la prise en charge thérapeutique de l'HLH, l'évolution clinique du patient (décès ou non) et la durée d'hospitalisation.

L'ensemble des données recueillies a permis de calculer le score de Saint Antoine (HScore) pour chaque patient (tableau 6) [12].

### **3. Analyse statistique**

Pour l'analyse des données cliniques, les résultats sont qualitatifs (présence/absence). Pour l'analyse des données biologiques, des valeurs seuils ont été appliquées.

Les variables qualitatives sont décrites par leur fréquence et leur pourcentage associé. Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart-type.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel BiostaTGV®. Le seuil de significativité pour toutes les analyses a été fixé à  $p < 0,05$ . Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées par un test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives et par un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

### **III. Résultats**

#### **1. Caractéristiques des patients**

13 300 myélogrammes ont été analysés entre 2015 et 2021, 525 avaient un commentaire évoquant la présence de macrophages activés ou d'images d'hémophagocytose et 68 ont été retenus dans le dossier médical comme compatibles avec une HLH. 5 d'entre eux n'ont pas été suivis au CHU de Montpellier après le diagnostic (figure 1).

Les services d'hématologie, de réanimation et de pédiatrie concentrent plus de la moitié des diagnostics (28%, 19% et 19% respectivement), suivis des services de médecine interne (12%) et de néphrologie (7%). 79,4% des patients (54/68) avaient un diagnostic d'HLH suspecté avant la réalisation du myélogramme.

Les données épidémiologiques sont résumées dans le tableau 2. Sur ces 68 patients, 42 sont des hommes (61,8%) et 26 sont des femmes (38,2%), soit un sex ratio H/F de 1,6. L'âge moyen est de 49,8 ans avec un âge médian de 60 ans. 21% (14/68) des patients ont moins de 18 ans. Le pourcentage total de décès est de 44,4% (28/63), dont 19% (12/63) dans le mois suivant le diagnostic. 2 cas sur 68 ont été identifiés comme des HLH familiales (FHL) : l'un par déficit en Munc 13-4 par mutation du gène UNC13D (FHL-3) et l'autre par délétion dans l'exon 2 du gène PRF1 entraînant un déficit en perforine (FHL-2) [23]. Au moment du diagnostic ils étaient âgés de 6 mois et 1 an respectivement et étaient tous les deux de sexe masculin. Le patient atteint de FHL-2 est décédé, l'autre a survécu grâce à une allogreffe de moelle osseuse 3 mois après le diagnostic. Les 66 autres cas ont été identifiés comme des formes secondaires (97,1%).

#### **2. Etiologies**

Les étiologies des HLH secondaires sont représentées dans la figure 2 et détaillées dans le tableau 3.

Les hémopathies sont la principale étiologie retrouvée dans 34,9% des cas. Dans notre cohorte, il s'agit uniquement de lymphomes, avec 56,5% de lymphomes B, 39,1% de lymphomes T et 4,4% de lymphomes NK. Parmi les 23 cas, 15 ont une co-infection virale associée soit 65% (10 cas d'EBV, 2 de CMV, 3 de Parvovirus B19/HHV6). Dans environ la moitié des cas (12/23),

le diagnostic d'hémopathie a été établi après le diagnostic d'HLH. Les infections sont la seconde cause d'HLH secondaires avec 25,8% des patients. Ces infections sont en premier lieu bactériennes (58,8%) puis virales (29,4%) et enfin parasitaires (11,8%). Les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires représentent 22,7% des étiologies, avec une prédominance du lupus et de la maladie de Still. Les néoplasies solides figurent ensuite parmi les étiologies les moins représentées avec 6,1% des patients. Les intoxications médicamenteuses, les allogreffes et les causes multiples ou inconnues concernent chacune moins de 5% des patients atteints d'HLH dans notre cohorte. Les 2 patients ayant déclenché une HLH après une allogreffe l'ont fait 4 mois après l'allogreffe. Ces 2 patients sont décédés. Parmi les 68 patients de notre cohorte, 4 avaient reçu des CAR-T cells (Chimeric antigen receptor T cells) ou des BiTE (Bispecific T-cell engagers) dans les 8 mois précédant le diagnostic. L'étiologie du Syndrome de Relargage des Cytokines (CRS) comme déclencheur de l'HLH n'avait néanmoins pas été retenue.

### **3. Données clinico-biologiques**

Les données cliniques et biologiques sont résumées dans les tableaux 5 et 6.

La fièvre supérieure à 38,4°C est le signe clinique le plus fréquemment retrouvé (92,5%), suivi de la splénomégalie (67,3%) et de l'hépatomégalie (64,9%). Plus de la moitié des patients présentent des troubles neurologiques, respiratoires, digestifs et des adénopathies.

L'anémie ( $Hb \leq 92$  g/L) et la thrombopénie (plaquettes  $\leq 110$  G/L) sont les signes biologiques les plus fréquents (83,8%), à l'exception d'une élévation des ASAT présente dans 94,1% des cas mais dont le seuil de 30 UI/L (déterminé par le Hscore) n'est pas assez discriminant. Près de 9 patients sur 10 ont 2 voire 3 cytopénies ( $Hb \leq 92$  g/L, plaquettes  $\leq 110$  G/L et leucocytes  $\leq 5$  G/L). Une hyperferritinémie supérieure à 6000 ng/mL a été retrouvée chez plus de la moitié des patients (54,4%) avec un taux moyen de 35864 ng/mL. Chez 25% d'entre eux la ferritinémie était supérieure à 22470 ng/mL. 45,6% des patients présentaient une hypertriglycéridémie supérieure à 4 mmol/L avec un taux moyen de 4,7 mmol/L. Enfin, 60,6% des patients de la cohorte présentaient un taux de LDH supérieur à 600 UI/L avec un taux moyen de 1523 UI/L.

L'Hscore moyen est de 247,74 (92,23%) avec des valeurs allant de 106 (2,12 %) à 337 (99,99%). 83,8 % des patients (57/68) ont une probabilité  $\geq 90\%$  d'avoir une HLH. Pour les 2 cas de FHL, les Hscore étaient de 288 (99,94%) et 273 (99,85%).

#### 4. Analyse des données selon l'évolution des patients

Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients ayant survécu (groupe 1, n= 35) ont été comparées à celles des patients décédés (groupe 2, n= 28). Ces données sont conciliées dans le tableau 7. Les fréquences de décès par étiologie sont présentes dans le tableau 3.

L'âge au diagnostic est significativement supérieur dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 (61,4 vs 40,3). Alors que le taux de mortalité chez les hommes (53,9%) n'est pas significativement différent de celui des femmes (29,2%) ( $p\text{-value}=0,0556$ ). Il existe davantage de patients présentant une immunodépression (par traitement au long court par un immunosuppresseur ou du fait d'une infection par le VIH) dans le groupe 2 (39,3% vs 17,1%) ( $p\text{-value}=0,0491$ ).

Les HLH secondaires aux cancers concentrent le plus fort taux de mortalité : 75% (3/4) en cas de néoplasies solides et 70% en cas d'hémopathies, en particulier le lymphome T enregistre 83,3% de décès. Les infections et les maladies auto-immunes/inflammatoires représentent une proportion moindre de décès (23,5% et 21,4% respectivement).

50% des patients du groupe 2 sont décédés d'une HLH secondaire à un lymphome, ce qui est significativement plus élevé que dans le groupe 1 ( $p\text{-value}=0,0054$ ) et en fait ainsi une étiologie de mauvais pronostic. Au contraire, les patients ayant survécu présentaient plus d'infections et de maladies auto-immunes/inflammatoires ( $p\text{-value}=0,0423$  et  $0,0494$  respectivement).

A propos des données cliniques, la proportion des troubles respiratoires et des troubles rénaux est significativement plus élevée chez les patients décédés ( $p\text{-value}=0,0331$  et  $0,0081$  respectivement). A noter que les patients avec une CIVD sont plus nombreux dans le groupe 1, différence qui n'est toutefois pas significative entre les deux groupes, les patients du groupe 1 étant plus nombreux.

Concernant les données biologiques, les cytopénies sont significativement plus présentes dans le groupe 2. Une pancytopénie est présente chez 81,5% des patients du groupe 2 contre 48,6% de ceux du groupe 1 ( $p\text{-value}=0,0057$ ). Isolément, les taux d'Hb, de PNN et de plaquettes sont significativement plus bas dans le groupe 2 ( $p\text{-value} = 0,0091 ; 0,0003 ; 0,0166$  respectivement). De plus, en prenant les seuils de 80 g/L pour l'Hb, de 1,5 G/L pour les PNN et de 70 G/L pour les plaquettes, les proportions de cytopénies inférieures à ces seuils sont

significativement plus élevées dans le groupe 2 ( $p$ -value = 0,0005 ; 0,0003 ; 0,0055 respectivement). En revanche la ferritine, les triglycérides, le fibrinogène, la CRP, et le HScore moyen n'étaient pas significativement plus élevés dans le groupe 2.

## 5. Prise en charge

6 patients n'ont reçu aucune prise en charge spécifique, principalement en raison d'un état trop dégradé. Leur prise en charge était palliative.

9 patients ont reçu une prise en charge uniquement étiologique, 7/9 (77,7%) ont survécu.

Parmi les molécules spécifiques utilisées, 12 patients ont reçu une corticothérapie isolée, 91,6% d'entre eux ont survécu. L'Etoposide a été administré, seul ou en association, chez 24 patients dont 58,3% (14/24) sont décédés. 6 patients ont été traités par cyclophosphamide dont 4 sont décédés (66,7%). En ce qui concerne les anticorps monoclonaux, 3 différents ont été utilisés : rituximab, anakinra et alemtuzumab. Leur administration a concerné 7 patients, dont 3 sont décédés (42,9%). Devant la non-amélioration clinique de 10 patients, une modification de la prise en charge a eu lieu, principalement des ajouts d'autres molécules à une corticothérapie isolée. 50% ont finalement survécu.

Les traitements diffèrent en fonction de l'étiologie retrouvée. En effet, l'etoposide a été administré pour 16 cas sur 23 (69,6%) lorsque le déclencheur était une hémopathie contre 2/17 (11,7%) pour les infections. Sur les 29 patients ayant une PCR EBV positive, 11 ont été traités par de l'étoposide (37,9%).

Sur les 2 patients ayant une FHL, l'un des deux a eu une allogreffe de moelle osseuse phéno-identique 10/10 environ 3 mois après le diagnostic. Son état avait été stabilisé à l'aide de corticothérapie, ciclosporine et alemtuzumab avant son allogreffe. Le deuxième patient est malheureusement décédés 6 jours après son hospitalisation et n'a pas eu le temps de recevoir une allogreffe.

#### IV. Discussion

L'étude des données cliniques, biologiques, épidémiologiques et de survie des 68 patients de notre cohorte nous a permis de confirmer un certain nombre de données de la littérature. La prédominance masculine de l'HLH (62% pour notre étude) est en effet très décrite [6] [4] [5], tout comme l'âge moyen au diagnostic de 50 ans, très proche de celui retrouvé dans les plus grandes études rétrospectives (48 et 49 ans) [7] [6]. La proportion de décès observée de 44% est également très similaire à ces mêmes études (42% de décès dont 20% dans le mois suivant le diagnostic) [7]. Les données cliniques que nous avons relevées, à savoir la présence de fièvre dans 94% des cas, une hépatomégalie ou splénomégalie dans 2/3 des cas, ou encore la présence d'adénopathies chez 56% des patients, sont des proportions également retrouvées dans les différentes cohortes [6] [7]. De même, notre étude retrouve une perturbation des mêmes marqueurs biologiques en cas d'HLH que ceux décrits dans les différentes études : bi- ou pancytopenie, hyperferritinémie, hypertriglycémie et augmentation des Lactates Déshydrogénase (LDH) [24] [25]. Ainsi, les cytopénies sont quasi constantes dans l'HLH. L'hyperferritinémie s'explique par sa concentration particulièrement élevée dans les macrophages, la rate et le foie, alors que l'hypertriglycémie, sans hypercholestérolémie, est causée par l'inhibition de la lipoprotéine lipase [26] [27]. Les LDH ont un taux élevé dans l'HLH mais sont non spécifiques [28].

Chez l'adulte, le lymphome est décrit comme le déclencheur le plus fréquent [6], ce qui est effectivement le cas dans notre étude, suivi des infections, des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, des transplantations et des causes inconnues [6]. Concernant nos résultats, en cas d'HLH secondaire à un lymphome, 57% font suite à un lymphome B et 43% à un lymphome T ou NK. Cependant l'incidence des lymphome B est bien plus élevée que celle des T et NK (respectivement 88% contre 12%) [29]. Les lymphomes T et NK présenteraient ainsi un risque supérieur d'évoluer vers une HLH. Concernant les étiologies infectieuses, une infection à *Rickettsia* spp a été retrouvée chez 2 patients, ce qui a été déjà décrit par *J. Jia et al.* [30]. La Leishmaniose constitue la seule étiologie parasitaire de notre cohorte (2 cas), c'est en effet une des étiologies parasitaires les plus fréquemment retrouvée [6]. Quant à l'EBV, pourtant connu pour être une des principales causes d'HLH, il ne concerne que 3% des patients de notre étude (2 cas) contre 12% pour l'étude de *Ramos et al.* [6]. Il faut tout de même préciser que dans notre étude, 29 patients avaient une PCR EBV positive au moment du diagnostic, mais cela n'a pas été retenu comme déclencheur.



Ces dernières années, plusieurs études ont tenté de découvrir des marqueurs de bon ou mauvais pronostic. Dans notre cohorte, nous confirmons le caractère péjoratif de la présence de cytopénies en prouvant même un lien entre leur sévérité et le pronostic défavorable. A l'inverse, des taux élevés de plaquettes joueraient un rôle positif pour la survie des patients adultes atteints d'HLH [31]. En effet, sur les 8 patients de notre étude ayant un taux de plaquettes > 120 G/L, 7 ont survécu (87,5%). La nature de la pathologie sous-jacente est également à prendre en compte [32]. En effet, l'HLH associée aux lymphomes serait parmi les pires pronostics [33] [34] [35]. Avec 14 décès pour 20 cas (70%) et une mortalité significativement plus élevée dans le groupe 2 ( $p\text{-value} = 0,0054$ ), nos résultats confirment le mauvais pronostic d'une HLH associée aux lymphomes, et plus particulièrement l'HLH secondaire au lymphome T [36]. A l'inverse, l'HLH secondaire à une étiologie infectieuse serait de moins mauvais pronostic. En 2020, *Zhou et al.* affirment qu'un taux élevé de ferritine serait également de mauvais pronostic [31] [35]. Un autre travail réalisé par *Kaito et al.* donne les mêmes conclusions, et met également en évidence d'autres facteurs de mauvais pronostic comme un âge supérieur à 30 ans et la présence d'une CIVD [37]. Enfin, selon *Li et al.* une hypertriglycéridémie affecterait le pronostic de la maladie [38]. Dans notre étude, l'âge moyen est significativement plus élevé dans le groupe 2 que dans le groupe 1 ( $p\text{-value} = 0,0224$ ), confirmant le lien entre l'âge et la mortalité. En revanche, la ferritine et les triglycérides sont en moyenne plus élevés dans le groupe 2, mais cette différence n'est pas significative ( $p\text{-value} = 0,1493$  et  $0,1041$ ).

Nous mettons en évidence d'autres discordances entre notre cohorte et certaines données de la littérature. Selon *Fukaya et al.*, le taux de CRP semblerait corrélé à la mortalité [33] [39]. Dans notre cohorte, même si la CRP moyenne est plus élevée dans le groupe 2 des patients décédés (176) que dans le groupe 1 (115), cette différence n'est pas significative ( $p\text{-value} = 0,0876$ ). D'ailleurs une HLH secondaire à une infection ou une maladie inflammatoire serait de meilleur pronostic. De même, une immunodépression sous-jacente rendrait le pronostic plus péjoratif chez les patients de notre étude ( $p\text{-value} = 0,0491$ ). Cette donnée est peu décrite dans la littérature. Selon *Arca et al.* une immunodépression sous-jacente liée au VIH serait même en lien avec un meilleur pronostic [35].

Par ailleurs, la majorité de nos patients sont des adultes et ils sont atteints par la forme secondaire de la maladie (97%). En effet seul 2 patients ont une FHL (3%). Cette faible proportion de cas de forme primaire (en comparaison avec les 12% de l'étude de *Yao et al.* [5]), provient peut-être de notre méthode d'inclusion à partir des résultats du myélogramme. En effet, si 90% des formes primaires apparaissent avant l'âge de 2ans, la réalisation d'un myélogramme

à cet âge-là n'est pas systématique [5]. Notre méthode d'inclusion, par la présence d'images d'hémophagocytose au myélogramme, a comme principal défaut de ne pas inclure tous les cas d'HLH diagnostiqués au CHU de Montpellier pendant la période étudiée. En effet, l'hémophagocytose ne constitue qu'un seul élément du diagnostic. Certaines HLH sont donc diagnostiquées sans la nécessité d'avoir un myélogramme. Les images d'hémophagocytose peuvent aussi être absentes ou non vues par le cytologiste si elles sont trop rares ou si le prélèvement est hémodilué.

Une autre différence est la proportion d'atteinte d'organe qui est élevée dans notre cohorte comparé à d'autres études (de 18 à 42% dans l'étude de *Ramos et al.* contre 49 à 57% dans notre étude [6]). A l'inverse, nous ne trouvons pas de différence significative pour la CIVD entre les groupes 1 et 2. La tendance inverse est présente puisque 31% des patients du groupe 1 ont une CIVD contre 14% dans le groupe 2. Cette différence vient peut-être de la mise en place d'une prise en charge rapide et spécifique.

Concernant la prise en charge, le traitement va dépendre de la clinique. De nombreux cas de résolution sans traitement spécifique ont été observés [19]. Chez les patients de notre étude, nous pouvons observer une meilleure survie en cas de traitement étiologique seul ou de corticothérapie isolée (78% et 92% de survies respectivement), ce qui s'explique par un état clinique moins grave que pour les patients devant recevoir un traitement spécifique. Une indication claire pour l'administration immédiate d'Etoposide est une HLH sévère présentant une défaillance d'organe [19]. 23 des 24 patients ayant reçu de l'Etoposide avaient au moins une défaillance viscérale (rénale, hépatique ou respiratoire). Le patient restant avait une CIVD débutante. Il existe de nombreuses alternatives à l'Etoposide [40]. L'anakinra, un antagoniste du récepteur à l'Interleukine-1 (IL-1), aurait des résultats prometteurs lorsqu'il est associé à de l'immunoglobuline (Ig) IV et des corticostéroïdes [40]. Dans notre étude, un patient atteint d'arthrite juvénile idiopathique a survécu après avoir été traité par l'association corticothérapie et anakinra. Deux patients ont reçu l'association corticothérapie-Ig polyvalente, l'un sur un Lupus, et l'autre sur une maladie de Kawasaki, et ont survécu. Au total, 7 patients ont reçu une thérapie à base de stratégies alternatives sans Etoposide. 5/7 (71%) ont survécu. Les 2 patients décédés avaient un lymphome, décrit précédemment comme facteur de mauvais pronostic. Le Rituximab, un anti-CD20, est largement utilisé pour les HLH liées à une infection à l'EBV (EBV-HLH). Son association à l'Etoposide est d'ailleurs largement utilisée dans ce cas-là [17]. Dans notre cohorte, il a été utilisé chez 5 patients. 3 concernaient des primo-infections ou des réactivations à l'EBV dans un contexte de lymphome. Seul le patient avec une primo-infection

à EBV a survécu, les 4 autres sont décédés. Au total, sur les 35 patients ayant reçus une prise en charge spécifique, il y a 14 schémas thérapeutiques différents. Cela témoigne de la prise en charge non consensuel de l'HLH dans notre étude.

## **V. Conclusion**

La taille de notre cohorte, bien que non négligeable, ainsi que la méthode d'inclusion, constituent les deux limites de cette étude. En effet, la présence d'images d'hémophagocytose au myélogramme représente un biais de recrutement, cependant il n'existe aucun registre recensant les HLH diagnostiqués au CHU de Montpellier, provenant d'ailleurs de nombreux services cliniques, ni de traitement protocolaire permettant de faire une extraction à partir des données de la pharmacie. On observe d'ailleurs que malgré les recommandations, il n'existe aucun consensus thérapeutique, les traitements étant choisis en fonction de la gravité du patient et du facteur déclenchant.

Néanmoins, nous avons confirmé dans notre population des données épidémiologiques et diagnostiques déjà largement décrites. Notre cohorte nous a permis de mettre en évidence des marqueurs de bons ou mauvais pronostics, et de discuter certaines données déjà publiées. Afin de confirmer notre travail sur cette pathologie rare, de nouvelles études devraient être menées sur de plus large cohorte afin de valider statistiquement certaines données.

## Références

- [1] R. B. Scott et A. H. T. Robb-Smith, « Histiocytic medullary reticulosis », *Lancet*, vol. 234, n° 6047, p. 194-198, juin 1939, doi: 10.1016/S0140-6736(00)61951-7.
- [2] J. W. Farquhar et A. E. Claireaux, « FAMILIAL HAEMOPHAGOCYTIC RETICULOSIS », p. 8.
- [3] G. E. Janka, « Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Annu. Rev. Med.*, vol. 63, n° 1, p. 233-246, févr. 2012, doi: 10.1146/annurev-med-041610-134208.
- [4] M. Meeths, A. Horne, M. Sabel, Y. T. Bryceson, et J.-I. Henter, « Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden: Incidence of Primary Hemophagocytic Syndromes », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 62, n° 2, p. 346-352, févr. 2015, doi: 10.1002/pbc.25308.
- [5] S. Yao *et al.*, « Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 16, n° 1, p. 342, déc. 2021, doi: 10.1186/s13023-021-01976-1.
- [6] M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, A. López-Guillermo, M. A. Khamashta, et X. Bosch, « Adult haemophagocytic syndrome », *The Lancet*, vol. 383, n° 9927, p. 1503-1516, avr. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [7] S. Rivière *et al.*, « Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients », *Am. J. Med.*, vol. 127, n° 11, p. 1118-1125, nov. 2014, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.034.
- [8] J. I. Henter, G. Elinder, et A. Ost, « Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society », *Semin. Oncol.*, vol. 18, n° 1, p. 29-33, févr. 1991.
- [9] J.-I. Henter *et al.*, « HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 48, n° 2, p. 124-131, févr. 2007, doi: 10.1002/pbc.21039.
- [10] G. E. Janka et E. M. Schneider, « Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis: Review », *Br. J. Haematol.*, vol. 124, n° 1, p. 4-14, janv. 2004, doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04726.x.
- [11] J. I. Henter, C. Tondini, et J. Pritchard, « Histiocyte disorders », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 50, n° 2, p. 157-174, mai 2004, doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.01.002.
- [12] L. Fardet *et al.*, « Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 66, n° 9, p. 2613-2620, sept. 2014, doi: 10.1002/art.38690.
- [13] G. E. Janka, « Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 140, n° 3, p. 221-230, juill. 1983, doi: 10.1007/BF00443367.
- [14] J.-I. Henter *et al.*, « HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 28, n° 5, p. 342-347, mai 1997, doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199705)28:5<342::AID-MPO3>3.0.CO;2-H.
- [15] E. Bergsten *et al.*, « Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study », *Blood*, vol. 130, n° 25, p. 2728-2738, déc. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- [16] P. Liu *et al.*, « Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults », *Blood*, vol. 135, n° 11, p. 826-833, mars 2020, doi: 10.1182/blood.2019003886.

- [17] D. Chellapandian *et al.*, « Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens », *Br. J. Haematol.*, vol. 162, n° 3, p. 376-382, août 2013, doi: 10.1111/bjh.12386.
- [18] B. Shakoory *et al.*, « Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial\* », *Crit. Care Med.*, vol. 44, n° 2, p. 275-281, févr. 2016, doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- [19] P. La Rosée *et al.*, « Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults », *Blood*, vol. 133, n° 23, p. 2465-2477, juin 2019, doi: 10.1182/blood.2018894618.
- [20] R. A. Marsh *et al.*, « Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab: Alemtuzumab for Refractory HLH », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 60, n° 1, p. 101-109, janv. 2013, doi: 10.1002/pbc.24188.
- [21] A. Fischer, F. L. Deist, et G. Schaison, « Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis », *J. Pediatr.*, n° 2, p. 4, 1986.
- [22] K. S. Baker *et al.*, « Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation », *Blood*, vol. 89, n° 10, p. 3857-3863, mai 1997.
- [23] S. W. Canna et R. A. Marsh, « Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood*, vol. 135, n° 16, p. 1332-1343, avr. 2020, doi: 10.1182/blood.2019000936.
- [24] M. B. Jordan *et al.*, « Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 66, n° 11, nov. 2019, doi: 10.1002/pbc.27929.
- [25] A. M. Schram *et al.*, « Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population », *Blood*, vol. 125, n° 10, p. 1548-1552, mars 2015, doi: 10.1182/blood-2014-10-602607.
- [26] P. M. Harrison et P. Arosio, « The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.*, vol. 1275, n° 3, p. 161-203, juill. 1996, doi: 10.1016/0005-2728(96)00022-9.
- [27] M. Okamoto *et al.*, « Analysis of Triglyceride Value in the Diagnosis and Treatment Response of Secondary Hemophagocytic Syndrome », *Intern. Med.*, vol. 48, n° 10, p. 775-781, 2009, doi: 10.2169/internalmedicine.48.1677.
- [28] F. Li *et al.*, « Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, n° 1, p. 20, déc. 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0224-y.
- [29] J. Dupuis et C. Gisselbrecht, « Lymphomes non hodgkiniens T et NK périphériques », *EMC - Hématologie*, vol. 1, n° 4, p. 135-149, nov. 2004, doi: 10.1016/j.emch.2004.08.002.
- [30] V. Cetica *et al.*, « Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 137, n° 1, p. 188-196.e4, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.048.
- [31] J. Zhou, J. Zhou, Z.-Q. Wu, H. Goyal, et H.-G. Xu, « A novel prognostic model for adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 215, déc. 2020, doi: 10.1186/s13023-020-01496-4.
- [32] N. Takahashi *et al.*, « A Clinical Analysis of 52 Adult Patients With Hemophagocytic Syndrome: The Prognostic Significance of the Underlying Diseases », *Int. J. Hematol.*, vol. 74, n° 2, p. 209-213, août 2001, doi: 10.1007/BF02982007.
- [33] X. Yang *et al.*, « Development and Validation of a Nomogram Based on 18F-FDG PET/CT Radiomics to Predict the Overall Survival in Adult Hemophagocytic

- Lymphohistiocytosis », *Front. Med.*, vol. 8, p. 792677, déc. 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.792677.
- [34] B. Li *et al.*, « Clinical Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 21, n° 2, p. e198-e205, févr. 2021, doi: 10.1016/j.clml.2020.10.009.
- [35] M. Arca *et al.*, « Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide », *Br. J. Haematol.*, vol. 168, n° 1, p. 63-68, janv. 2015, doi: 10.1111/bjh.13102.
- [36] E. Ishii *et al.*, « Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan », *Int. J. Hematol.*, vol. 86, n° 1, p. 58-65, juill. 2007, doi: 10.1532/IJH97.07012.
- [37] K. Kaito *et al.*, « Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases », *Eur. J. Haematol.*, vol. 59, n° 4, p. 247-253, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.1997.tb00984.x.
- [38] Q. Li *et al.*, « [Prognostic Factors Analysis of Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis] », *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, vol. 29, n° 6, p. 1957-1962, déc. 2021, doi: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2021.06.046.
- [39] S. Fukaya *et al.*, « Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases », *Rheumatology*, vol. 47, n° 11, p. 1686-1691, août 2008, doi: 10.1093/rheumatology/ken342.
- [40] P. Wohlfarth *et al.*, « Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *J. Intensive Care Med.*, vol. 34, n° 9, p. 723-731, sept. 2019, doi: 10.1177/0885066617711386.

## **Déclaration de lien d'intérêts**

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Figures et tableaux

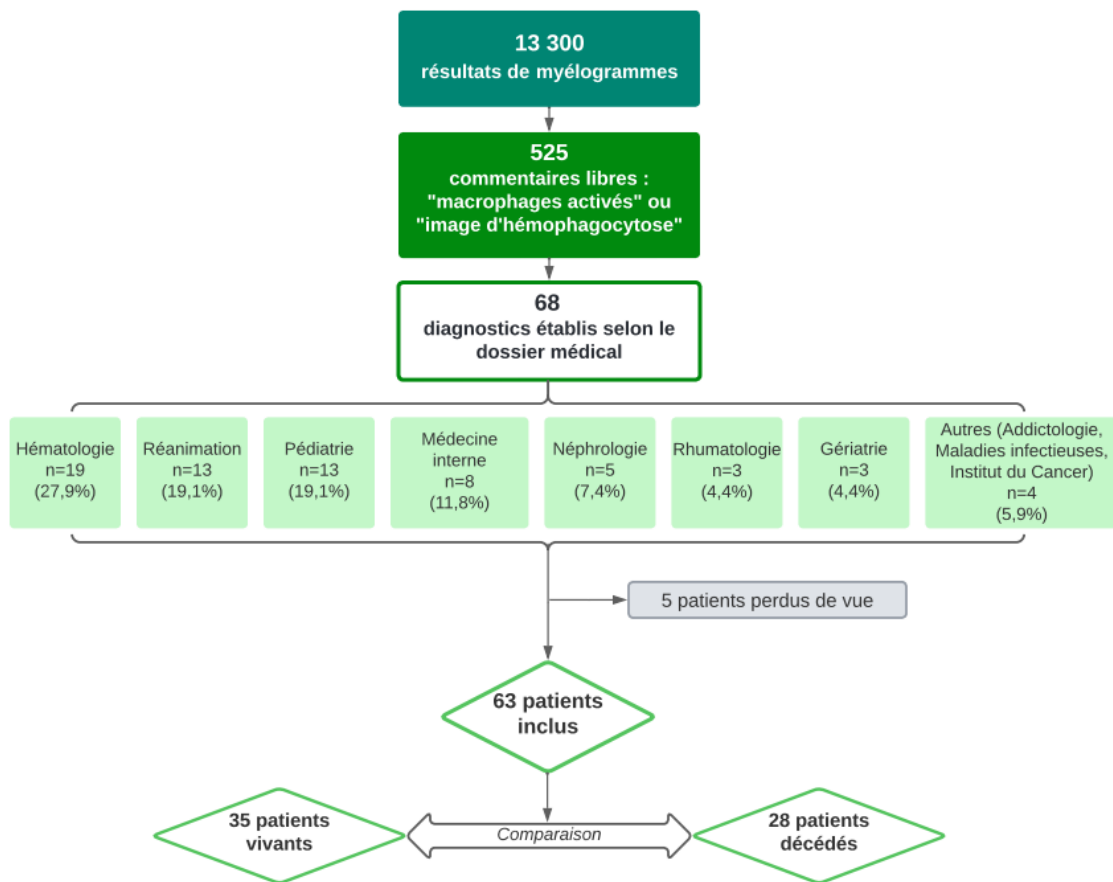


Figure 4 : Organigramme de l'étude

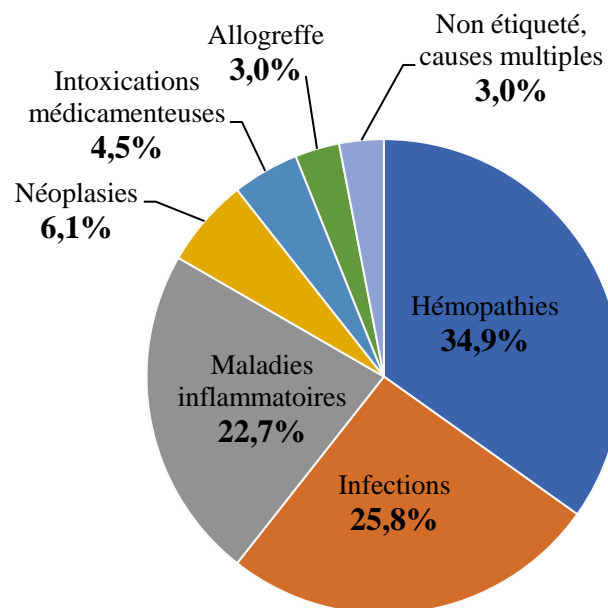


Figure 5 : Etiologies des cas de HLH secondaires

Paramètres	Nombre de points selon le critère
<b>Immunosuppression sous-jacente connue*</b>	0 (non)
	18 (oui)
<b>Fièvre</b>	0 (< 38,4°C)
	33 (38,4-39,4°C)
	49 (> 39,4°C)
<b>Organomégalie</b>	0 (aucune)
	23 (Hépatomégalie OU splénomégalie)
	38 (Hépatomégalie ET splénomégalie)
<b>Nombre de cytopénies**</b>	0 (0 ou 1 lignée atteinte)
	24 (2 lignées)
	34 (3 lignées)
<b>Ferritine (ng/mL)</b>	0 (< 2000)
	35 (2000-6000)
	50 (> 6000)
<b>Triglycérides (mmol/L)</b>	0 (< 1,5)
	44 (1,5-4)
	64 (> 4)
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	0 (> 2,5)
	30 ( $\leq$ 2,5)
<b>ASAT (UI/L)</b>	0 (< 30)
	19 ( $\geq$ 30)
<b>Images d'hémophagocytose</b>	0 (non)
	35 (oui)

\* : patient positif au VIH ou recevant des immunosuppresseurs au long court

\*\* : défini pour un taux d'Hb  $\leq$  92 g/L, de leucocytes  $\leq$  5 G/L, de plaquettes  $\leq$  110 G/L

*Tableau 15 : Paramètres du Hscore*



Variables	Patients n=68
<b>Caractéristiques générales</b>	
Age (en années)	49,8 ± 26,6
Sexe, femme	26/68 (38,2%)
Sex ratio H/F	1,6
Suspicion de HLH avant myélogramme	54/68 (79,4%)
Immunodépression connue *	18/68 (26,5%)
PCR EBV positive	29/68 (42,7%)
Décès	28/63 (44,4%)
Durée d'hospitalisation (jours)**	26,6 ± 17,5
<b>Type de HLH</b>	
Forme primaire	2/68 (2,9%)
Forme secondaire	66/68 (97,1%)
* : infection au VIH ou traitement immunosuppresseur au long court (chimiothérapies non incluses)	
** : pour les patients non décédés	

*Tableau 16 : Données épidémiologiques des patients de l'étude*

Etiologies	Patients n=66	Décès n=27/61*
<b>Hémopathies</b>	<b>23/66 (34,9%)</b>	<b>14/20 (70,0%)</b>
Lymphome B	13/23 (56,5%)	8/13 (61,5%)
Lymphome T	9/23 (39,1%)	5/6 (83,3%)
Lymphome NK	1/23 (4,4%)	1/1 (100%)
<b>Infections</b>	<b>17/66 (25,8%)</b>	<b>4/17 (23,5%)</b>
<b>Bactérienne</b>	10/17 (58,8%)	3/10 (30,0%)
<i>E. coli</i>	2/10 (20,0%)	1/2 (50,0%)
<i>Rickettsia spp.</i>	2/10 (20,0%)	1/2 (50,0%)
<i>S. aureus</i>	1/10 (10,0%)	0/1 (0,0%)
<i>E. faecium</i>	1/10 (10,0%)	1/1 (100%)
<i>Coxiella burnetti</i> (fièvre Q)	1/10 (10,0%)	0/1 (0,0%)
<i>Salmonella spp.</i>	1/10 (10,0%)	0/1 (0,0%)
Polymicrobienne	2/10 (20,0%)	0/2 (0,0%)
<b>Virale</b>	5/17 (29,4%)	1/5 (20,0%)
EBV	2/5 (40,0%)	0/2 (0,0%)
CMV	2/5 (40,0%)	1/2 (50,0%)
Grippe A	1/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)
<b>Parasitaire</b>	2/17 (11,8%)	0/2 (0,0%)
<i>Leishmania spp.</i>	2/2 (100%)	0/2 (0,0%)
<b>Maladies inflammatoires</b>	<b>15/66 (22,7%)</b>	<b>3/14 (21,4%)</b>
Lupus	4/15 (26,6%)	1/4 (25,0%)
Maladie de Still	4/15 (26,6%)	0/3 (0,0%)
Polyarthrite rhumatoïde	2/15 (13,3%)	0/2 (0,0%)
Syndrome de Gougerot-Sjögren	1/15 (6,7%)	1/1 (100%)
Syndrome des anti-synthétases	1/15 (6,7%)	0/1 (0,0%)
Syndrome de Sharp	1/15 (6,7%)	1/1 (100%)
Arthrite juvénile infantile	1/15 (6,7%)	0/1 (0,0%)
Maladie de Kawasaki	1/15 (6,7%)	0/1 (0,0%)

\* : donnée d'évolution manquante pour 5 patients

*Tableau 17 : Détails des étiologies des HLH secondaires et fréquence des décès par étiologie*

Etiologies	Patients n=66	Décès n=27/61*
<b>Néoplasies</b>	<b>4/66 (6,1%)</b>	<b>3/4 (75,0%)</b>
Néoplasie pelvienne	1/4 (25,0%)	1/1 (100%)
Adénocarcinome gastrique	1/4 (25,0%)	0/1 (0,0%)
Tumeur germinale	1/4 (25,0%)	1/1 (100%)
Carcinome bronchique	1/4 (25,0%)	1/1 (100%)
<b>Intoxications médicamenteuses</b>	<b>3/66 (4,5%)</b>	<b>0/3 (0,0%)</b>
Tafinlar-mekinist	1/3 (33,3%)	0/1 (0,0%)
Vancomycine/clindamycine	1/3 (33,3%)	0/1 (0,0%)
Anti PD1 + paclitaxel/carboplatine	1/3 (33,3%)	0/1 (0,0%)
<b>Allogreffe</b>	<b>2/66 (3,0%)</b>	<b>2/2 (100%)</b>
<b>Non étiqueté, causes multiples</b>	<b>2/66 (3,0%)</b>	<b>1/1 (100%)</b>

*Tableau 18 : Autres étiologies des HLH secondaires et fréquence des décès par étiologie*

Variables	Patients n=68
<b>Données cliniques</b>	
Fièvre $\geq 38,4^{\circ}\text{C}$	62/67 (92,5%)*
Splénomégalie	37/55 (67,3%)*
Hépatomégalie	37/57 (64,9%)*
Hépatosplénomégalie	25/51 (49,0%)*
Troubles respiratoires	39/68 (57,4%)
Troubles cutanés	30/68 (44,1%)
Troubles rénaux	33/68 (48,5%)
Troubles neurologiques	41/68 (60,3%)
Troubles digestifs	35/68 (51,5%)
Adénopathies	38/68 (55,9%)
Œdèmes	23/68 (33,8%)
CIVD	16/68 (23,5%)
Amaigrissement/dénutrition	17/68 (25,0%)

\* : donnée manquante pour des patients

*Tableau 19 : Caractéristiques cliniques des patients*

Variables	Patients n=68
<b>Données biologiques</b>	
<b>Pancytopénie*</b>	42/68 (61,8%)
<b>Cytopénie ≥ 2</b>	60/68 (88,2%)
<b>Hb ≤ 92 g/L</b>	57/68 (83,8%)
<b>PNN &lt;1,8 G/L</b>	44/68 (64,7%)
<b>Plaquettes ≤ 110 G/L</b>	57/68 (83,8%)
<b>Leucocytes ≤ 5G/L</b>	54/68 (79,4%)
<b>Fibrinogène ≤ 2,5 g/L</b>	41/68 (60,3%)
<b>Ferritine &gt; 6000 ng/mL</b>	37/68 (54,4%)
<b>Triglycéride &gt; 4 mmol/L</b>	31/68 (45,6%)
<b>ASAT &gt; 30 UI/L</b>	64/68 (94,1%)
<b>LDH &gt; 600 UI/L</b>	40/68 (60,6%)
<b>PAL augmentée**</b>	50/68 (73,5%)
<b>Bilirubine totale &gt; 21 µmol/L</b>	39/68 (57,4%)
<b>CRP &gt; 50 mg/L</b>	50/68 (73,5%)
<b>Natrémie &lt; 130 mmol/L</b>	22/68 (32,4%)
<b>HScore moyen</b>	247,7 ± 47,4
* : Hb ≤ 92g/L, plaquettes ≤ 110 G/L, leucocytes ≤ 5G/L	
** : > 130 UI/L pour les hommes, >105 UI/L pour femmes, > 469 UI/L pour les enfants < 13 ans	

Tableau 20 : Caractéristiques biologiques des patients

Variables	Patients vivants	Patients décédés	p-value
	(groupe 1) n=35	(groupe 2) n=28	
<b>Données épidémiologiques</b>			
Age moyen (années)	40,3 ± 29,9	61,4 ± 17,6	<b>0,0224</b>
Femmes	17/35 (48,6%)	7/28 (25,0%)	0,0556
Immunodépression connue	6/35 (17,1%)	11/28 (39,3%)	<b>0,0491</b>
<b>Etiologies</b>			
Hémopathies	6/35 (17,1%)	14/28 (50,0%)	<b>0,0054</b>
Infections	13/35 (37,1%)	4/28 (14,3%)	0,0506
Maladies inflammatoires	11/35 (31,4%)	3/28 (10,7%)	0,0688
<b>Données cliniques</b>			
Troubles respiratoires	17/35 (48,6%)	21/28 (75,0%)	<b>0,0331</b>
Troubles rénaux	12/35 (34,3%)	19/28 (67,9%)	<b>0,0081</b>
Troubles neurologiques	18/31 (58,1%)*	20/26 (76,9%)*	0,1325
CIVD	11/35 (31,4%)	4/28 (14,3%)	0,1434
Splénomégalie	10/29 (34,5%)*	6/21 (28,6%)*	0,6583
Hépatomégalie	21/32 (65,6%)*	8/20 (40,0%)*	0,6819
Fièvre > 39,4°C	20/35 (57,7%)	11/27 (40,7%)*	0,2003
<b>Données biologiques</b>			
3 cytopénies**	17/35 (48,6%)	22/27 (81,5%)*	<b>0,0057</b>
Hb (g/L)	84,5 ± 15,5	75,6 ± 9,4	<b>0,0091</b>
Hb < 80 g/L	12/35 (34,3%)	22/28 (78,6%)	<b>0,0005</b>
PNN (G/L)	3,0 ± 2,9	1,9 ± 4,7	<b>0,0003</b>
PNN < 1,5 G/L	13/35 (37,1%)	23/28 (82,1%)	<b>0,0003</b>
Plaquettes (G/L)	65,66 ± 43,4	42,64 ± 42,7	<b>0,0166</b>
Plaquettes < 70 G/L	22/35 (62,9%)	26/28 (92,9%)	<b>0,0055</b>
Fibrinogène (g/L)	2,5 ± 1,3	2,6 ± 1,7	0,8301
Ferritine (ng/mL)	18264 ± 39600	35151 ± 56572	0,1493
Triglycéride (mmol/L)	4,0 ± 2,3	5,6 ± 4,0	0,1041
CRP > 50 mg/L	12/35 (34,3%)	5/28 (17,9%)	0,1444
Hscore moyen	240,9 ± 49,7	253,6 ± 46,2	0,4979
* : donnée manquante pour des patients			
** : Hb ≤ 92 g/L, plaquettes ≤ 110 G/L, leucocytes ≤ 5 G/L			

*Tableau 21 : Comparaison des caractéristiques des patients des groupes 1 et 2*

## **Partie 3 : Conclusion**

Notre étude des cas d'HLH diagnostiqués au CHU de Montpellier sur ces sept dernières années nous a permis d'analyser de nombreuses données tant sur le plan épidémiologique que clinico-biologique et thérapeutique, et de les comparer avec la littérature. Nous avons également identifié des marqueurs pronostiques en fonction de l'évolution des patients. Ainsi, un âge avancé, un lymphome comme déclencheur, des cytopénies notamment avec des taux très bas, une immunodépression sous-jacente ou encore l'existence d'une défaillance respiratoire ou rénale seraient des marqueurs de mauvais pronostic. A l'inverse, le sexe féminin, une infection comme déclencheur ou un taux de plaquettes  $> 120$  G/L seraient de bon pronostic, même si les tests statistiques ne sont pas significatifs. Malgré l'existence de recommandations, la prise en charge est non consensuelle et les schémas thérapeutiques sont très nombreux. Le diagnostic précoce de l'HLH et la recherche urgente du facteur déclencheur sont primordiaux afin d'augmenter les chances de survie des patients. En effet, lorsque l'étiologie est prise en charge efficacement, les chances de survie des patients sont meilleures. A l'inverse, les pathologies malignes difficiles à traiter comme les lymphomes ont un pronostic très sombre. Les facteurs de mauvais pronostic décrits dans notre étude devraient également être considérés pour une prise en charge spécifique précoce.

Malgré les limites de notre cohorte, qui sont la taille de l'échantillon relativement faible afin de valider statistiquement certaines données et la méthode d'inclusion qui ne permet pas d'extraire l'ensemble des cas d'HLH diagnostiqués au CHU de Montpellier, nos résultats se rapprochent de ceux des plus grandes études publiées à ce jour.

## Bibliographie

- [1] R. B. Scott et A. H. T. Robb-Smith, « Histiocytic medullary reticulosis », *Lancet*, vol. 234, n° 6047, p. 194-198, juin 1939, doi: 10.1016/S0140-6736(00)61951-7.
- [2] M. V. Trubkowitz et B. A. Archangelsky, « External Prophylactic Version », *BMJ*, vol. 1, n° 4336, p. 220-220, févr. 1944, doi: 10.1136/bmj.1.4336.220.
- [3] R. Asher, « HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS; a case without lymphadenopathy », *Lancet*, p. 650-651, mai 1946, doi: 10.1016/s0140-6736(46)90495-3.
- [4] J. W. Farquhar et A. E. Claireaux, « FAMILIAL HAEMOPHAGOCYTIC RETICULOSIS », p. 8.
- [5] J. Henter, G. Elinder, A. Ost, et The FHL Study Group of the Histiocyte society, « Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Semin Oncol*, vol. 18, p. 29-33, 1991.
- [6] S. W. Canna et R. A. Marsh, « Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood*, vol. 135, n° 16, p. 1332-1343, avr. 2020, doi: 10.1182/blood.2019000936.
- [7] G. E. Janka, « Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Annu. Rev. Med.*, vol. 63, n° 1, p. 233-246, févr. 2012, doi: 10.1146/annurev-med-041610-134208.
- [8] S. Yao *et al.*, « Epidemiological investigation of hemophagocytic lymphohistiocytosis in China », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 16, n° 1, p. 342, déc. 2021, doi: 10.1186/s13023-021-01976-1.
- [9] M. Meeths, A. Horne, M. Sabel, Y. T. Bryceson, et J.-I. Henter, « Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden: Incidence of Primary Hemophagocytic Syndromes », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 62, n° 2, p. 346-352, févr. 2015, doi: 10.1002/psc.25308.
- [10] M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, A. López-Guillermo, M. A. Khamashta, et X. Bosch, « Adult haemophagocytic syndrome », *The Lancet*, vol. 383, n° 9927, p. 1503-1516, avr. 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- [11] G. E. Janka, « Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Eur. J. Pediatr.*, vol. 140, n° 3, p. 221-230, juill. 1983, doi: 10.1007/BF00443367.
- [12] S. Rivière *et al.*, « Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients », *Am. J. Med.*, vol. 127, n° 11, p. 1118-1125, nov. 2014, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.034.
- [13] D. F. Novotny, F. Simonetta, K. Samii, et P. Y. Chalandon, « Syndrome hémophagocytaire réactionnel », *Rev. MÉDICALE SUISSE*, p. 6, 2017.
- [14] M. R. Jenkins *et al.*, « Failed CTL/NK cell killing and cytokine hypersecretion are directly linked through prolonged synapse time », *J. Exp. Med.*, vol. 212, n° 3, p. 307-317, mars 2015, doi: 10.1084/jem.20140964.
- [15] V. Cetica *et al.*, « Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry », *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 137, n° 1, p. 188-196.e4, janv. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.048.
- [16] S. E. Stepp *et al.*, « Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Science*, vol. 286, n° 5446, p. 1957-1959, déc. 1999, doi: 10.1126/science.286.5446.1957.
- [17] A. Trizzino *et al.*, « Genotype phenotype study of familial haemophagocytic lymphohistiocytosis due to perforin mutations », *J. Med. Genet.*, vol. 45, n° 1, p. 15-21, oct. 2007, doi: 10.1136/jmg.2007.052670.
- [18] R. Clementi, « A proportion of patients with lymphoma may harbor mutations of the perforin gene », *Blood*, vol. 105, n° 11, p. 4424-4428, juin 2005, doi: 10.1182/blood-2004-04-1477.
- [19] M. Hengst *et al.*, « Hermansky-Pudlak syndrome type 2 manifests with fibrosing lung disease early in childhood », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 13, n° 1, p. 42, déc. 2018, doi: 10.1186/s13023-018-0780-z.
- [20] J. P. Schmid *et al.*, « Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency) », *Blood*, vol. 117, n° 5, p. 1522-1529, févr. 2011, doi: 10.1182/blood-2010-07-298372.
- [21] J. Du *et al.*, « Invariant natural killer T cells ameliorate murine chronic GVHD by expanding donor regulatory T cells », *Blood*, vol. 129, n° 23, p. 3121-3125, juin 2017, doi: 10.1182/blood-2016-11-752444.

- [22] I. K. Chinn *et al.*, « Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood*, vol. 132, n° 1, p. 89-100, juill. 2018, doi: 10.1182/blood-2017-11-814244.
- [23] M. B. Jordan, C. E. Allen, S. Weitzman, A. H. Filipovich, et K. L. McClain, « How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood*, vol. 118, n° 15, p. 4041-4052, oct. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-03-278127.
- [24] K. Zhang *et al.*, « Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH », *Blood*, vol. 118, n° 22, p. 5794-5798, nov. 2011, doi: 10.1182/blood-2011-07-370148.
- [25] A. Morimoto, Y. Nakazawa, et E. Ishii, « Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management », *Pediatr. Int.*, vol. 58, n° 9, p. 817-825, sept. 2016, doi: 10.1111/ped.13064.
- [26] K. Hatta *et al.*, « Association of transforming growth factor- $\beta$ 1 gene polymorphism in the development of Epstein-Barr virus-related hematologic diseases », *Haematologica*, vol. 92, n° 11, Art. n° 11, nov. 2007, doi: 10.3324/haematol.11147.
- [27] S. Fujiwara *et al.*, « Current research on chronic active Epstein-Barr virus infection in Japan: Chronic active EBV infection », *Pediatr. Int.*, vol. 56, n° 2, p. 159-166, avr. 2014, doi: 10.1111/ped.12314.
- [28] E. Ishii, « Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment », *Front. Pediatr.*, vol. 4, mai 2016, doi: 10.3389/fped.2016.00047.
- [29] C. K. Wong, « Cytokine Profile in Fatal Human Immunodeficiency Virus–Tuberculosis–Epstein-Barr Virus–Associated Hemophagocytic Syndrome », *Arch. Intern. Med.*, vol. 167, n° 17, p. 1901, sept. 2007, doi: 10.1001/archinte.167.17.1901.
- [30] N. Khare, S. R. Jinkala, et S. Kanungo, « Performance of HScore in Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, vol. 37, n° 2, p. 256-263, avr. 2021, doi: 10.1007/s12288-020-01342-4.
- [31] J. Jia *et al.*, « Clinical features and survival of extranodal natural killer/T cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome », *Ann. Hematol.*, vol. 95, n° 12, p. 2023-2031, déc. 2016, doi: 10.1007/s00277-016-2805-9.
- [32] J. Dupuis et C. Gisselbrecht, « Lymphomes non hodgkiniens T et NK périphériques », *EMC - Hématologie*, vol. 1, n° 4, p. 135-149, nov. 2004, doi: 10.1016/j.emch.2004.08.002.
- [33] S. Cannella *et al.*, « Germline mutations of the perforin gene are a frequent occurrence in childhood anaplastic large cell lymphoma », *Cancer*, vol. 109, n° 12, p. 2566-2571, 2007, doi: 10.1002/cncr.22718.
- [34] T. Y. Chang, J. Jaffray, B. Woda, P. E. Newburger, et G. N. Usmani, « Hemophagocytic lymphohistiocytosis with *MUNC13-4* gene mutation or reduced natural killer cell function prior to onset of childhood leukemia: HLH Gene Mutation, NK Function and Leukemia », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 56, n° 5, p. 856-858, mai 2011, doi: 10.1002/pbc.22846.
- [35] J. Bleesing *et al.*, « The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor  $\alpha$ -chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis », *Arthritis Rheum.*, vol. 56, n° 3, p. 965-971, 2007, doi: 10.1002/art.22416.
- [36] H. Shaaban, « Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of drug-induced hypersensitivity syndrome », *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, p. 60, 2015.
- [37] C. Larroche, « Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment », *Joint Bone Spine*, vol. 79, n° 4, p. 356-361, juill. 2012, doi: 10.1016/j.jbspin.2011.10.015.
- [38] R. M. Alblooshi *et al.*, « My jamais vu in post allogeneic hematopoietic cell transplant: a review on secondary hemophagocytosis in adults », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 55, n° 5, p. 867-872, mai 2020, doi: 10.1038/s41409-019-0711-1.
- [39] N. Hattori *et al.*, « Characteristics and predictors of post-transplant-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults », *Int. J. Hematol.*, vol. 113, n° 5, p. 693-702, mai 2021, doi: 10.1007/s12185-020-03067-6.
- [40] T. Asano *et al.*, « Hemophagocytic lymphohistiocytosis after hematopoietic stem cell transplantation in children: A nationwide survey in Japan: Post-HSCT-HLH in Children in Japan », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 59, n° 1, p. 110-114, juill. 2012, doi: 10.1002/pbc.23384.



- [41] M. R. Hines *et al.*, « Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like toxicity (carHLH) after CD19-specific CAR T-cell therapy », *Br. J. Haematol.*, vol. 194, n° 4, p. 701-707, août 2021, doi: 10.1111/bjh.17662.
- [42] N. N. Shah *et al.*, « CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial », *J. Clin. Oncol.*, vol. 38, n° 17, p. 1938-1950, juin 2020, doi: 10.1200/JCO.19.03279.
- [43] J. N. Brudno et J. N. Kochenderfer, « Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management », *Blood Rev.*, vol. 34, p. 45-55, mars 2019, doi: 10.1016/j.blre.2018.11.002.
- [44] P. G. Miller *et al.*, « Contribution of clonal hematopoiesis to adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood*, vol. 136, n° 26, p. 3051-3055, déc. 2020, doi: 10.1182/blood.2020008206.
- [45] F.-X. Danlos, M. Papo, et J.-B. Micol, « L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités », *Rev. Médecine Interne*, vol. 40, n° 10, p. 684-692, oct. 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2019.05.005.
- [46] P. G. Miller *et al.*, « Identification of germline variants in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood Adv.*, vol. 4, n° 5, p. 925-929, mars 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2019001272.
- [47] S.-L. Yang *et al.*, « Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Cytokine*, vol. 85, p. 14-17, sept. 2016, doi: 10.1016/j.cyto.2016.05.022.
- [48] S. Buyse *et al.*, « Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Intensive Care Med.*, vol. 36, n° 10, p. 1695-1702, oct. 2010, doi: 10.1007/s00134-010-1936-z.
- [49] M. B. Jordan *et al.*, « Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 66, n° 11, nov. 2019, doi: 10.1002/psc.27929.
- [50] L. A. Cohen *et al.*, « Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway », *Blood*, vol. 116, n° 9, p. 1574-1584, sept. 2010, doi: 10.1182/blood-2009-11-253815.
- [51] C. Moore, M. Ormseth, et H. Fuchs, « Causes and Significance of Markedly Elevated Serum Ferritin Levels in an Academic Medical Center », *J. Clin. Rheumatol.*, vol. 19, n° 6, p. 324-328, sept. 2013, doi: 10.1097/RHU.0b013e31829ce01f.
- [52] P. M. Harrison et P. Arosio, « The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation », *Biochim. Biophys. Acta BBA - Bioenerg.*, vol. 1275, n° 3, p. 161-203, juill. 1996, doi: 10.1016/0005-2728(96)00022-9.
- [53] A. M. Schram *et al.*, « Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population », *Blood*, vol. 125, n° 10, p. 1548-1552, mars 2015, doi: 10.1182/blood-2014-10-602607.
- [54] C. E. Allen, X. Yu, C. A. Kozinetz, et K. L. McClain, « Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Highly Elevated Ferritin Levels and HLH », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 50, n° 6, p. 1227-1235, juin 2008, doi: 10.1002/psc.21423.
- [55] Z. Wang, Y. Wang, J. Wang, C. Feng, L. Tian, et L. Wu, « Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Int. J. Hematol.*, vol. 90, n° 4, p. 501-505, nov. 2009, doi: 10.1007/s12185-009-0391-5.
- [56] F. Li *et al.*, « Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 10, n° 1, p. 20, déc. 2015, doi: 10.1186/s13023-015-0224-y.
- [57] « Syndrome d'activation macrophagique - Forum Médical Suisse ». <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2017.02981> (consulté le 9 avril 2022).
- [58] M. Okamoto *et al.*, « Analysis of Triglyceride Value in the Diagnosis and Treatment Response of Secondary Hemophagocytic Syndrome », *Intern. Med.*, vol. 48, n° 10, p. 775-781, 2009, doi: 10.2169/internalmedicine.48.1677.
- [59] A. Zoref-Lorenz *et al.*, « An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Blood*, vol. 139, n° 7, p. 1098-1110, févr. 2022, doi: 10.1182/blood.2021012764.

- [60] G. Hejblum *et al.*, « A Web-Based Delphi Study for Eliciting Helpful Criteria in the Positive Diagnosis of Hemophagocytic Syndrome in Adult Patients », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 4, p. e94024, avr. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0094024.
- [61] F. Debaugnies *et al.*, « Biomarkers for Early Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Patients », *J. Clin. Immunol.*, vol. 41, n° 3, p. 658-665, avr. 2021, doi: 10.1007/s10875-020-00950-z.
- [62] D. Ducloux, « Syndrome d'activation macrophagique secondaire au sepsis: étude rétrospective rouennaise en réanimation médicale; comparaison d'évolution avec une cohorte contrôle de sepsis », p. 88.
- [63] H. Tsuda et K. Shirono, « Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor », *Br. J. Haematol.*, vol. 93, n° 3, p. 572-575, juin 1996, doi: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1707.x.
- [64] C. Ho, X. Yao, L. Tian, F.-Y. Li, N. Podoltsev, et M. L. Xu, « Marrow Assessment for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Demonstrates Poor Correlation With Disease Probability », *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 141, n° 1, p. 62-71, janv. 2014, doi: 10.1309/AJCPMD5TJEFOOVBW.
- [65] A. Gupta, P. Tyrrell, R. Valani, S. Benseler, S. Weitzman, et M. Abdelhaleem, « The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Bone Marrow Hemophagocytosis in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 51, n° 3, p. 402-404, sept. 2008, doi: 10.1002/psc.21564.
- [66] F. Gonzalez, F. Vincent, et Y. Cohen, « Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge », *Réanimation*, vol. 18, n° 4, p. 284-290, juin 2009, doi: 10.1016/j.reaurg.2009.03.002.
- [67] V. Prendki *et al.*, « Prevalence and clinical significance of Küpffer cell hyperplasia with hemophagocytosis in liver biopsies », *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 35, n° 3, p. 337-345, mars 2011, doi: 10.1097/PAS.0b013e318209c681.
- [68] J. I. Henter, G. Elinder, et A. Ost, « Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society », *Semin. Oncol.*, vol. 18, n° 1, p. 29-33, févr. 1991.
- [69] J.-I. Henter *et al.*, « HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 48, n° 2, p. 124-131, févr. 2007, doi: 10.1002/psc.21039.
- [70] G. E. Janka et E. M. Schneider, « Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis: Review », *Br. J. Haematol.*, vol. 124, n° 1, p. 4-14, janv. 2004, doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04726.x.
- [71] J. I. Henter, C. Tondini, et J. Pritchard, « Histiocyte disorders », *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 50, n° 2, p. 157-174, mai 2004, doi: 10.1016/j.critrevonc.2004.01.002.
- [72] A. Ravelli *et al.*, « Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis », *J. Pediatr.*, vol. 146, n° 5, p. 598-604, mai 2005, doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.016.
- [73] L. Fardet *et al.*, « Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome », *Arthritis Rheumatol.*, vol. 66, n° 9, p. 2613-2620, sept. 2014, doi: 10.1002/art.38690.
- [74] A. Hot *et al.*, « Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adult-Onset Still Disease: Clinical Features and Long-Term Outcome: A Case-Control Study of 8 Patients », *Medicine (Baltimore)*, vol. 89, n° 1, p. 37-46, janv. 2010, doi: 10.1097/MD.0b013e3181caf100.
- [75] X. Yang *et al.*, « Development and Validation of a Nomogram Based on 18F-FDG PET/CT Radiomics to Predict the Overall Survival in Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Front. Med.*, vol. 8, p. 792677, déc. 2021, doi: 10.3389/fmed.2021.792677.
- [76] S. Fukaya *et al.*, « Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases », *Rheumatology*, vol. 47, n° 11, p. 1686-1691, août 2008, doi: 10.1093/rheumatology/ken342.
- [77] G. Yin *et al.*, « The prevalence and prognosis of hyponatraemia in non-Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Leuk. Lymphoma*, vol. 63, n° 2, p. 362-369, févr. 2022, doi: 10.1080/10428194.2021.1992623.

- [78]J. Zhou, J. Zhou, Z.-Q. Wu, H. Goyal, et H.-G. Xu, « A novel prognostic model for adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 215, déc. 2020, doi: 10.1186/s13023-020-01496-4.
- [79]M. Arca *et al.*, « Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide », *Br. J. Haematol.*, vol. 168, n° 1, p. 63-68, janv. 2015, doi: 10.1111/bjh.13102.
- [80]K. Kaito *et al.*, « Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases », *Eur. J. Haematol.*, vol. 59, n° 4, p. 247-253, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0609.1997.tb00984.x.
- [81]T. F. Lin, L. L. Ferlic-Stark, C. E. Allen, C. A. Kozinetz, et K. L. McClain, « Rate of decline of ferritin in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis as a prognostic variable for mortality », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 56, n° 1, p. 154-155, janv. 2011, doi: 10.1002/pbc.22774.
- [82]J. Zhou, J. Zhou, D.-T. Shen, H. Goyal, Z.-Q. Wu, et H.-G. Xu, « Development and validation of the prognostic value of ferritin in adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 15, n° 1, p. 71, déc. 2020, doi: 10.1186/s13023-020-1336-6.
- [83]N. Takahashi *et al.*, « A Clinical Analysis of 52 Adult Patients With Hemophagocytic Syndrome: The Prognostic Significance of the Underlying Diseases », *Int. J. Hematol.*, vol. 74, n° 2, p. 209-213, août 2001, doi: 10.1007/BF02982007.
- [84]B. Li *et al.*, « Clinical Characteristics of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma: A Multicenter Retrospective Study », *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, vol. 21, n° 2, p. e198-e205, févr. 2021, doi: 10.1016/j.clml.2020.10.009.
- [85]E. Ishii *et al.*, « Nationwide Survey of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Japan », *Int. J. Hematol.*, vol. 86, n° 1, p. 58-65, juill. 2007, doi: 10.1532/IJH97.07012.
- [86]E. Bergsten *et al.*, « Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study », *Blood*, vol. 130, n° 25, p. 2728-2738, déc. 2017, doi: 10.1182/blood-2017-06-788349.
- [87]J.-I. Henter *et al.*, « HLH-94: A treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 28, n° 5, p. 342-347, mai 1997, doi: 10.1002/(SICI)1096-911X(199705)28:5<342::AID-MPO3>3.0.CO;2-H.
- [88]A. Fischer, F. L. Deist, et G. Schaison, « Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis », *J. Pediatr.*, n° 2, p. 4, 1986.
- [89]K. S. Baker *et al.*, « Successful correction of hemophagocytic lymphohistiocytosis with related or unrelated bone marrow transplantation », *Blood*, vol. 89, n° 10, p. 3857-3863, mai 1997.
- [90]S. Ehl *et al.*, « Recommendations for the Use of Etoposide-Based Therapy and Bone Marrow Transplantation for the Treatment of HLH: Consensus Statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society », *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, vol. 6, n° 5, p. 1508-1517, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.031.
- [91]J.-I. Henter, « Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation », *Blood*, vol. 100, n° 7, p. 2367-2373, sept. 2002, doi: 10.1182/blood-2002-01-0172.
- [92]K. R. Hande, « Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor », *Eur. J. Cancer*, vol. 34, n° 10, p. 1514-1521, sept. 1998, doi: 10.1016/S0959-8049(98)00228-7.
- [93]T. S. Johnson, C. E. Terrell, S. H. Millen, J. D. Katz, D. A. Hildeman, et M. B. Jordan, « Etoposide Selectively Ablates Activated T Cells To Control the Immunoregulatory Disorder Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *J. Immunol.*, vol. 192, n° 1, p. 84-91, janv. 2014, doi: 10.4049/jimmunol.1302282.
- [94]Z. Tothova et N. Berliner, « Hemophagocytic Syndrome and Critical Illness: New Insights into Diagnosis and Management », *J. Intensive Care Med.*, vol. 30, n° 7, p. 401-412, oct. 2015, doi: 10.1177/0885066613517076.
- [95]A. Horne *et al.*, « Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis », *Br. J. Haematol.*, vol. 129, n° 5, p. 622-630, juin 2005, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05501.x.
- [96]P. La Rosée *et al.*, « Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults », *Blood*, vol. 133, n° 23, p. 2465-2477, juin 2019, doi: 10.1182/blood.2018894618.
- [97]H. A.-S. N. Berliner, « Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », p. 23, 2017.

- [98] A. M. Schram et N. Berliner, « How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient », *Blood*, vol. 125, n° 19, p. 2908-2914, mai 2015, doi: 10.1182/blood-2015-01-551622.
- [99] S. Imashuku *et al.*, « Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: A report from the HLH study center », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 41, n° 2, p. 103-109, août 2003, doi: 10.1002/mpo.10314.
- [100] D. Chellapandian *et al.*, « Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens », *Br. J. Haematol.*, vol. 162, n° 3, p. 376-382, août 2013, doi: 10.1111/bjh.12386.
- [101] P. Wohlfarth *et al.*, « Interleukin 1 Receptor Antagonist Anakinra, Intravenous Immunoglobulin, and Corticosteroids in the Management of Critically Ill Adult Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis », *J. Intensive Care Med.*, vol. 34, n° 9, p. 723-731, sept. 2019, doi: 10.1177/0885066617711386.
- [102] P. Liu *et al.*, « Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults », *Blood*, vol. 135, n° 11, p. 826-833, mars 2020, doi: 10.1182/blood.2019003886.
- [103] B. Shakoory *et al.*, « Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome: Reanalysis of a Prior Phase III Trial\* », *Crit. Care Med.*, vol. 44, n° 2, p. 275-281, févr. 2016, doi: 10.1097/CCM.0000000000001402.
- [104] R. A. Marsh *et al.*, « Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab: Alemtuzumab for Refractory HLH », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 60, n° 1, p. 101-109, janv. 2013, doi: 10.1002/pbc.24188.
- [105] Y. Wang et Z. Wang, « Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis », *Curr. Opin. Hematol.*, vol. 24, n° 1, p. 54-58, janv. 2017, doi: 10.1097/MOH.0000000000000302.
- [106] L. Fu *et al.*, « Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for adult and adolescent hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single center analysis », *Int. J. Hematol.*, vol. 104, n° 5, p. 628-635, nov. 2016, doi: 10.1007/s12185-016-2062-7.

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année 2022

**Lymphohistiocytose hémophagocytaire : analyse rétrospective de 68 patients**

**Hemophagocytic lymphohistiocytosis : a retrospective analysis of 68 patients**

**Contexte :** La Lymphohistiocytose hémophagocytaire est une maladie rare, de pronostic péjoratif, caractérisée par une dérégulation incontrôlée du système immunitaire. La plupart des connaissances de cette maladie est issue d'études prospectives et rétrospectives. La rareté de cette maladie rend difficile l'obtention de cohorte de grande taille. Dans cette étude, nous avons analysé les données de 68 patients.

**Méthodes :** Nous avons conduit une étude rétrospective au CHU de Montpellier de 2015 à 2021. 68 patients avec un diagnostic de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été retenus et leur dossier médical informatisé a été analysé.

**Résultats :** Sur nos 68 patients, 62% sont des hommes, l'âge moyen est de 50 ans. Le pourcentage de décès est de 44%. Les lymphomes représentent la principale étiologie, suivis des infections, puis des maladies auto-immunes/auto-inflammatoires. Cliniquement, la fièvre, la splénomégalie, l'hépatomégalie, et les défaillances d'organes sont majoritairement retrouvées. Les cytopénies sont fréquentes et une pancytopenie est présente dans 62% des cas. La ferritine, les triglycérides, les LDH et les ASAT sont très augmentés. L'âge avancé, une immunodépression sous-jacente ou un lymphome associé, ainsi que la présence et la sévérité des cytopénies seraient liés à un mauvais pronostic.

**Conclusion :** L'étude des données clinico-biologiques, épidémiologiques et de survie des patients de notre cohorte nous a permis de confirmer des données déjà publiées mais également d'en discuter certaines. Nous avons pu mettre en évidence des marqueurs de bon et mauvais pronostic. La prise en charge thérapeutique non consensuelle à ce jour doit se baser, en plus de l'étiologie, sur ces marqueurs pronostiques.

**Mots-clés :** Lymphohistiocytose hémophagocytaire, LHH, Syndrome d'activation macrophagique, SAM, Syndrome d'activation lymphohistiocytaire

**Keywords :** Hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH, Macrophagic activation syndrome, MAS, Lymphohistiocytic activation syndrome