

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 143

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention DES Médecine interne et Immunologie clinique

PAR

Wald Mathieu

né le 23/02/1993 à Strasbourg

Titre de la Thèse

**HEMOPHAGOCYTOSE LYMPHOHISTIOCYTAIRE ET INFECTION FONGIQUE INVASIVE:
ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE**

Président de thèse : Luc Fornecker, Professeur

Directeur de thèse : Raoul Herbrecht, Professeur



- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Premier Doyen de la Faculté
- Doyens honoraires : (1976-1980)
(1983-1988)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2013)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

- M. GERSHEN Michel
- M. SIBILLA Jean
- M. DEPUILLE Philippe
- M. DORNIER Marc
- M. MARTZ Jean-Marie
- M. YMCENDON Guy
- M. GEFUNGER Pierre
- M. LODES Bertrand
- M. VICENTE Gilbert
- M. STEIGMANN Geoffrey



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GARY Michel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANCEL Jean-Louis Chaire "Généralisme humain" (à compter du 01.11.2002)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimat Immunologie Biologique (01.10.2013 au 31.09.2016)
DOLFIUS Hélène Génétique Clinique (01.10.2014 au 31.09.2016)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P003	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Orthopédie des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AGAJANOS Christ R011	NRPO CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique HP	74.02 Gynécologie-Obstétrique, gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDREZ Emmanuelle P002	RPS CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) • Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques MC	53.01 Option : médecine interne
ANHEM Mathieu P002	NRPH NCS	• Pôle Tête et Cou-CETO • Service de Neurologie / Hôpital de Hœpeltiers	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M003 / P011	NRPO CS	• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hœpeltiers • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P016	NRPO NCS	• Pôle MRNED • Service de Rhumatologie / Hôpital de Hœpeltiers	51.01 Rhumatologie
BACHELLER Philippe P004	RPS CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	58.02 Chirurgie générale
BAHRAM Sélimat P005	NRPO CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil • Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.02 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P007	NRPO CS	• Pôle Hépatogastro-entéro / Hôpital Civil • Institut de Recherche sur les Maladies virales et Hépatiques/Fac.	52.01 Gastro-entérologie, hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M007 / P017	NRPO NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.02 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUCOUX Rémy P008	NRPO CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hœpeltiers	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BECHEUR François P009	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hœpeltiers	74.02 Chirurgie infantile
BETINA Fabrice P010	NRPO CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie • Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie adultes, Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P012	RPS CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume P013	NRPO NCS	• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie orthodontoculaire / Pédiatrie / Hôpital Hœpeltiers	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
DESAULT Pascal M014	RPS CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP • Service des Urgences Médico-Chirurgicales Adultes / HP	46.02 Réanimation, Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P015	NRPO NCS	• Pôle de Génétique • Service Évaluation - Génétique - Hôpital de la Robertville	53.01 Médecine interne - addictologie Option : génétique et biologie de l'environnement
BOON Frédéric P016	NRPO NCS	• Pôle de Chirurgie Médico-faciale, maxillo-faciale et Dermatologie • Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	60.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique / Otorhinolaryngologie
BONNEMAIS Laurent M019 / P023	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I - Hôpital de Hœpeltiers	74.01 Pédiatrie
SCHNIMET François P017	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service d'Orthopédie-Traumatologie du Member inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P018	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales Ophtalmologie / BMO • Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrick P020	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CEETO • Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cecile P022	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	58.02 Chirurgie générale
BRUANT RODER Catherine P025	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	60.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme DALLARD-CHLIMANN S026 P017	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / BMO • Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / MHC	52.02 Néphrologie

NOM et Prénom	CS	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section de Conseil National des Universités
CASTELAN Vincent 1007	NRP5 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolice - Service de Réanimation Médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHARRE Adèle 1009	NRP5 CS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yam-Phison 1013 / 1017	NRP5 NCS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLoux Anne 1023	NRP5 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPOT Anne 1024	NRP5 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Otto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HF	50.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre 1044	NRP5 CS	- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe 1044	NRP5 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HF	40.01 Anatomie (option chirurgie, orthopédie traumatologique)
COLANGE Olivier 10181	NRP5 NCS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	46.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type chirurgie)
COLONGUES Nicolas 1010 / 1025	NRP5 NCS	- Pôle Tête et Cou-CETO - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HF	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard 1045	NRP5 CS	- Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	51.02 Dermatologie-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric 1046	RFP CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme 1057	NRP5 CS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian 1048	RFP CS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Otto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HF	50.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe 1018	RFP NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale (option gynécologie-obstétrique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène 1059	NRP5 CS	- Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DOLGER Mathieu 1018	NRP5 NCS	- Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HF	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WEFLE Nathalie 1050	NRP5 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie N / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sabine 1017	NRP5 CS	- Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOB Man / Hôp Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFFREMER Samia 1030	NRP5 CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François 1021	NRP5 NCS	- Pôle de Pathologie digestive, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HF	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel 1052	NRP5 NCS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu 1028	NRP5 NCS	- Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'Hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : hématologie
GALLIX Benoit 1014	NCS	- IRIU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Abbas 1042	RFP CS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien 1021	NRP5 NCS	- Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David 1043	NRP5 NCS	- Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GEMY Bernard 1054	NRP5 CS	- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick 1020	NRP5 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
GRUDEL Philippe 1005	NRP5 CS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GRUCHOT Bernard 1049	NRP5 CS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HF	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie 1055	NRP5 CS	- Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail (NHC)	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric 1058	NRP5 CS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANREDOUCHE Thierry 1007	NRP5 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.02 Néphrologie
HANSMANN Yves 1072	RFP NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie 10114 / 1028	NRP5 NCS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolice - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HÉROCH Edouard 1005	NRP5 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessia 1034	NRP5 NCS	- Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HORRETI Marie-Eve 1016	RFP CS	- Pôle de Médecine Physique et de Rééducation - Institut Universitaire de Rééducation / Cernexou	42.05 Médecine Physique et Rééducation
JAILHAC Benoit 1070	NRP5 CS	- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDRIER Nathalie 1075	NRP5 CS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence 1021	NRP5 NCS	- Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges 1051	RFP CS	- Pôle de Génétique - Service de Médecine interne - Génétique / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Génétique / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : génétique et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence R084	NRFO NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (M&ED) • Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Adolécologie/ M&BMC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Roman R085	NRFO NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINCO Michel R018	NRFO NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Cécile R007	NRFO CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KRUMER Stéphane R008 / R014	NRFO CS	• Pôle d'Imagerie • Service Imagerie II - Neurocrâno Ostéocervicales - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUPIN Pierre R015	NRFO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale / Pédiatrie (URP)	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel R009	RFO NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'Hématologie / ICANS	47.02 Option - Cancérologie (Médecine)
Mme LALANNE Laurence R022	NRFO CS	• Pôle de Psychiatrie, Serv. Intense et Adolécologie • Service d'Adolécologie / Hôpital Civil	48.02 Psychiatrie d'adultes - Adolécologie (Option - Adolécologie)
LANS Hervé R026	NRFO NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent R082	RFO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne R012 / R017	NRFO NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardiovasculaires • Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation Hépat / NHC	51.04 Option - Chirurgie vasculaire
LE MIGNON Jean-Marc R030	NRFO NCS	• Pôle d'Imagerie • Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéocervicales et interventives / Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc R0	RFO CS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSCHER Dan R003	NRFO NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-venéréologie
LIVETNEAUX Philippe R094	RFO NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur • Service de Chirurgie de la Main - BCS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel R020	NRFO NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Service d'Onco-génétique / ICANS	47.03 Cancérologie - Radiothérapie Option - Cancérologie
MAIR Manuel R038	NRFO NCS	• Pôle de Biologie • Département Génétique fonctionnelle et cancer / UGMC	54.05 Biologie et génétique du développement et de la reproduction (option Biologie)
MARTIN Thierry R005	NRFO NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MARCAUX Céline R039	NRFO NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie, Adolécologie
Mme MATHÉLIN Carole R0101	NRFO CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Unité de Sérologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent R012	NRFO CS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie, Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe R013	NRFO CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier R022	NRFO NCS	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel R0104	RFO CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU- SMUR • Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option - Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain R003 / R023	NRFO NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas R018	NRFO NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	45.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Techniques de Communication (option biologique)
MEZANI Ferial R0106	NRFO CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre andrologique • Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent R0127	NRFO CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire - EA925 / Far	45.03 Option - Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier R0108	NRFO NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno R0109	NRFO CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier R0111	RFO NCS	• Pôle Hépatogastro / Hôpital Civil • Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izse Jacques R0112	NRFO CS	• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biochimie et médecine nucléaire
NOEL Georges R0114	NRFO NCS	• Pôle d'Imagerie • Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie - Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOU, Eric R0111 / R0218	NRFO NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickaël R0211	NRFO NCS	• Pôle d'Imagerie • Serv. d'Imagerie E - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick R0115	RFO CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne R024	NRFO NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PALLARD Catherine R0186	NRFO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCA Thierry R025	NRFO NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR • Centre de formation et de recherche en pédiatrie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation - Médecine d'urgence Option - Médecine d'urgence

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTE Sékane PR17	NPP6 NCS	- Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Fabrice PR18	NPP6 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry PR19	CD6	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Oncol. ; Cancérologie Clinique
PILOT Karim PR20	NPP6 NCS	- ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Oncol. ; Cancérologie Clinique
POTTECHER Jean PR21	NPP6 CS	- Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Neurologie	48.01 Anesthésiologie-réanimation, Médecine d'urgence (option chirurgie)
PRADIGNAC Alain PR22	NPP6 NCS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST Françoise PR23	NPP6 CS	- Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
PI RAUL Jean-Sébastien PR24	NPP6 CS	- Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	48.03 Médecine Légale et droit de la santé
REMUND Jean-Marc PR25	NPP6 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Oncol. Gastro-entérologie
PI RICCI Roméo PR26	NPP6 NCS	- Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / ICMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge PR27	NPP6 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
ROMAN Benoît M001 / PR28	NPP6 NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	52.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERWARD Sylvie PR29	NPP6 NCS	- Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard PR30	NPP6 NCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine PR31	NPP6 CS	- Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANAPES Nicolas PR32	NPP6 NCS	- Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Oncol. ; Gynécologie-Obstétrique
SAGER Arnaud PR33	NPP6 NCS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SALLEAU Eric André PR34	NPP6 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologie)
SALISBRE Christian PR35	FP6 CS	- Pôle d'Urologie, Néphrologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude PR36	NPP6 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Claire PR37	NPP6 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHREIER Franck PR38	NPP6 CS	- Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoon - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHROGER Carmen PR39	NPP6 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie pour enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe PR40	NPP6 NCS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Orl-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Laurence PR41	NPP6 CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Oncol. ; Hépatologie
SEILA Jean PR42	NPP6 NCS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	52.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique PR43	NPP6 CS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/HC	51.04 Oncol. ; Médecine vasculaire
THAVEAU Fabrice PR44	NPP6 NCS	- Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Oncol. ; Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine PR45	NPP6 CS	- Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	48.01 Neurologie
VELLON Franck PR46	NPP6 CS	- Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie vasculaire, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel PR47	NPP6 NCS	- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Section 3 - Épidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil - Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique / HC / Faculté	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologie)
VETTER Dany PR48	NPP6 NCS	- Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Oncol. ; Gastro-entérologie
VIDALHET Fiane PR49	NPP6 CS	- Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.02 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane PR50	NPP6 NCS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologie)
VOGEL Thomas PR51	NPP6 CS	- Pôle de Génétique - Serv. de soins de suite et réadaptation pédiatrique/Hôp-Robert-Debas	51.01 Oncol. ; Génétique et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Fiane PR52	NPP6 CS	- Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne / Nouvel Hôpital Civil	55.01 Oncol. ; Médecine interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLFF Philippe PRST	NRPO NCS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la Nutrition - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations hépatiques / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HP	52 02 - Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie PRST	NRPO CS	- Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	44 01 - Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM : Plateau Technique de Pathologie
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Nouveau Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par ailleurs Csp : Chef de service provisoire (et an
 DU : Chef d'unité hospitalière
 PO : Pôle RPO (Responsable de Pôle) ou NRPO (Nouveau Responsable de Pôle)
 Cate : Consultant hospitalier (exercice des fonctions hospitalières sans effet sur le service) Dir : Directeur
 (1) En activité universitaire jusqu'au 31.08.2016
 (2) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable -> 31.08.2017
 (8) En activité universitaire jusqu'au 31.08.2016 (8) Consultant hospitalier (pour une durée limitée) -> 31.08.2017
 (9) En activité universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une durée limitée) -> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPO CS	- Pôle Substituts médicaux - Cardiologie / IIRCO - Service de Soins palliatifs / NHC	44 02 Médecine palliative
HARROISZON Françoise	CS	- Pôle Hépatogastro - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52 01 Gastro-Entérologie
METZAKI Tass		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	- Pôle Tête-Cou - Centre d'Évaluation et de Traitement de la Dysphagie / HP	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

ANCIEN			
	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisations
			Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Arnaud M001		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS
	Mme ANTONI Delphine M019		• Pôle d'Imagerie • Service de Radiothérapie / ICANS
	Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M017		• Pôle de Pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine
	Mme BIANCALANA Valérie M006		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
	BLONDRET Cyril M001		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS
	BOUGUES Olivier M002		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP
	Mme BRU Valérie M046		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine
	Mme BURD Catherine M013		• Pôle d'Imagerie • Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS
	CARAPITO Raphaël M013		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil
	CAZZAYO Roberto M018		• Pôle d'Imagerie • Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC
	Mme CERULA Hélène M014		• Pôle Tête-Cou • Service de Neurochirurgie / HP
	CEVALINE Jocelyne M012		• Pôle de Biologie • Département de Biologie structurale Intégrative / IGDMC
	CHEFFIER Thomas M018		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil
	CHOUQUET Philippe M014		• Pôle d'Imagerie • UF1037 - Imagerie Fonctionnelle / HP
	CLÉREJÈRE Raphaël M017		• Pôle Urgences - Médiations médicamenteuses / Centre antipoison • Service de Hépatobiliaire médicale / Hôpital de Hautepeyre
	Mme CORDEANU Estia Mihaila M018		• Pôle d'actylité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Serv. des Maladies vasculaires-HTA/Pharmacologie clinique/NHC
	DALIYOUCEF Ahmed Nassim M017		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC
	DELORME Jean-Baptiste M010		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation • Service de Chirurgie générale et Digestive / HP
	DEVYS Didier M019		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil
	Mme DINKELACKER Vera M011		• Pôle Tête et Cou - CETO • Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre
	DOLLE Pascal M001		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC
	Mme ENACHE Iliia M004		• Pôle de Pathologie Biologique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGDMC
	Mme FAROUJA-JACAMON Audrey M004		• Pôle de Biologie • Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine
	FELTEN Renaud M018		• Pôle Tête et Cou - CETO • Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXI / Hôpital de Hautepeyre
	FLIGETTI Denis M025	CS	• Pôle de Biologie • Lab. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté
	FOUCHER Jack M007		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale • Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil
	GANTNER Pierre M012		• Pôle de Biologie • Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté
	GÉS Vincent M014		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine interne et d'Immunologie Clinique / NHC
	GRILLON Antoine M012		• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté
	GUERIN Eric M002		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP
	GUFFROY Aurélie M025		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO • Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC
	Mme HARSAN-RADTE Laras M018		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS
	YVES Fabrice M003		• Pôle d'Imagerie • Service de Médecine nucléaire et imagerie Moléculaire / ICANS • Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC
	KASTNER Philippe M009		• Pôle de Biologie • Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGDMC
	Mme KEMMEL Veronique M026		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP
	KOCH Guillaume M026		• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine
	Mme KRASNY-PACINI Agata M014		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation • Institut Universitaire de Réadaptation / Clermont
	Mme LAMOUR Valérie M040		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP
	Mme LANNES Béatrice M001		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre
	LAVALIX Thomas M042		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP
			43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
			47.02 Cancérologie - Radiothérapie
			48.03 Pharmacologie fondamentale pharmacologie clinique - addictologie Optics pharmacologie fondamentale
			47.04 Génétique (option biologique)
			43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
			44.01 Biochimie et biologie moléculaire
			45.03 Parasitologie et mycologie (option biologique)
			43.01 Biophysique et médecine nucléaire
			47.03 Immunologie
			43.03 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
			48.02 Neurochirurgie
			47.00 Cancérologie - Radiothérapie (option biologique)
			47.03 Immunologie (option biologique)
			43.01 Biophysique et médecine nucléaire
			48.02 Inflammation
			51.04 Option : Médecine vasculaire
			44.01 Biochimie et biologie moléculaire
			53.02 Chirurgie générale
			47.04 Génétique (option biologique)
			48.01 Neurologie
			44.01 Biochimie et biologie moléculaire
			44.02 Physiologie
			48.03 Médecine Légale et droit de la santé
			48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
			45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
			44.02 Physiologie (option clinique)
			45.01 Bactériologie-Virologie - Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
			47.03 Immunologie (option clinique)
			45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
			44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
			47.03 Immunologie (option clinique)
			43.01 Biophysique et médecine nucléaire
			43.01 Biophysique et médecine nucléaire
			47.04 Génétique (option biologique)
			44.01 Biochimie et biologie moléculaire
			43.01 Anatomie (Option clinique)
			63.05 Médecine Physique et Réadaptation
			44.01 Biochimie et biologie moléculaire
			43.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
			44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LEROMMAND Cécile M0102		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.02 Biologie cellulaire (type master ; biologique)
Mme MOUTOU Céline Ap. GUNTHER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0056		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0122		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0012		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFÄFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0084		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0139		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REK Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIEU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (d. AJ) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type master ; Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - UM6 de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0098		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDCKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Margare M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIFNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emile M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0029		• Pôle médico-chirurgical de Podiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETR Marin M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0138		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Charge de Mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Anais Ap. MARCANTON M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Podiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Podiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

M. KESSEL Nils	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Caspaz IMB / Faculté de Médecine	69	Neurosciences
Mme MIRALLES Orla	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marieme	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marie	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. VAGNERON Frédéric	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M. ZIMMER Alexis	Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Claude	M0094	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. GROB-BERTHOJ Anne	M0104	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLEU Philippe	M0106	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HED Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. FROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2010)
Dr LORENZO Mathieu		53.03 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr DUMAS Core		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr SANSELMÉ Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMETT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-REBIER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0095	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.06)
Mme DIEBENBOUR Marie-Reville	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.06)
Mme MARTIN Isabelle	M0086	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr AITREJC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANG
Mme Dr GERAUD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacologie - Service de Pharmacologie-Diagnostique / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'Emplacement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dr LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU17 - Médecine Intensive et Réanimation - Périmètre d'accès aux soins de santé - La Soussolle (PACS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Contaminologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltghem
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au Travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dr PETIT Flob	• Pôle de Spécialités Médicales - Contaminologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Dermatologie / DIM - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr RONDE OUSTEAU Cecile	• Pôle Locomat - Service de Chirurgie Sagittale / Hôpital de Hautepierre
Mme Dr RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAROV Daria	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dr WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU17 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- 0 de droit et à vie (membre de l'institut)
CHAMSON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- 0 pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STES Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- 0 pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2022)
DUFELRI Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Lucie (Gynécologie-obstétrique)
FINGST Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOX Elisabeth (Pneumologie)
- 0 pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
SELLOU Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANON Jean-Michel (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOFFERSCHMITT Jacques (Urgences Médico-chirurgicales Aiguës)
- 0 pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANON Anne (Psychiatrie, addictologie)
DEMUNSCHE Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERSCHELT Pascal (Hématologie)
STES Jean-Paul (Chirurgie du tectus)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. BOLER Luc CNU-01 ICAO (01.06.2008 - 30.09.2012 / RHODANNE (01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MARTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pr RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Généraliste) / 01.09.07
BARN Gergely (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et Traumatologie) / 01.10.98
BARREIS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER-BRASC (Généraliste) / 01.11.19
BATZENHILASER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.85	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.05
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LOWENROFFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.19	MALLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MATTE Michel (Biochimie et Biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	OPR. / 01.09.106 (Dentiste) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrick (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARECAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUDOUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARECAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Jacques (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURQUARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEIN Claude (Pédiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biochimie, informatique méd.) / 01.09.15
CANTINEAU Alan (Médecine et Santé au Travail) / 01.09.15	MONTES Henri (Radiologie) / 01.09.11
CAZENAVE Jean-Pierre (Rhumatologie) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHAMPIY Maxime (Dermatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.19	PASQUAUX Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHÉLLY Jamesodine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 01.10.18	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.09	POTTSCHEER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.20
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. Développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés. Chir.) / 01.09.13	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.25
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
FLAMENT Jacques (Ophthalmologie) / 01.09.09	SCHRAUB Ulrich (Radiobiologie) / 01.09.12
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SECK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	STEFLE Jean-Luc (OPR.) / 01.09.10
GRUCKER Daniel (Institut de Physiologie Biologique) / 01.09.21	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
GUT Jean-Pierre (Physiologie) / 01.09.14	STOLL-KELLER Françoise (Physiologie) / 01.09.15
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
HALPTMANN Georges (Généraliste) / 01.09.06	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	TONGER Jean (Radiologie) / 01.09.02
MILER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TREIBER Alan (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.98
JACOMIN Odier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTEZ Arsaud (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.21
KREMER Michel / 01.09.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.98
KURTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.94

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 85 35 20 - Fax : 03 88 85 35 18 ou 03 88 85 34 87

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC** : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 55 07 08
- **HC** : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 11 67 88
- **HP** : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molère - B.P. 48 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 13 80 00
- *Hôpital de La Robertsau* : 63, rue Himmelsch - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 11 55 11
- *Hôpital de l'Elisau* : 15, rue Clatsch - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 88 11 67 88

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Odontol. : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67102 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 42 80 00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumert - B.P. 96 - F - 67403 Birch Graf endstaden Cedex - Tél. : 03 88 55 30 00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Abaci : 10, rue Spélmans - BP N°36 - 67066 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 21 25 25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz" - 3, rue de la Porte de l'Alsace - F-67088 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 88 25 24 34

UMC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenciau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenciau - 67082 Strasbourg Cedex.

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER



SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.”

REMERCIEMENTS

A mon président du Jury de thèse, **Monsieur le Professeur Luc-Matthieu FORNECKER**,
Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. D'un point de vue plus personnel, tu as inspiré mon internat depuis mon passage en hématologie. Merci pour la confiance et le soutien que tu as toujours su me donner. Mon parcours futur que je commence par la finalisation de cette thèse sera emprunt de ton enseignement. Trouve ici le témoignage de ma plus grande considération.

A mon directeur de thèse, **Monsieur le Professeur Raoul HERBRECHT**,
Merci de la confiance et du temps que vous m'avez accordé pour réaliser ce travail. Votre expérience et votre rigueur ont été précieuses dans l'élaboration et la finalisation de ce travail. Soyez assuré de ma plus profonde gratitude et de tout mon respect.

A Monsieur le docteur Gilles BLAISON,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Vous revêtissez l'humanité avec laquelle j'aimerais pratiquer la médecine plus tard. Vous avez toujours su être à l'écoute durant mon passage dans votre service. Soyez assuré de ma plus profonde estime.

A Monsieur le docteur et maitre de conférence Aurélien GUFFROY,

Ta présence pour juger ce travail m'honore. J'ai trouvé en toi les traits qui inspireront ma manière de travailler avec rigueur, méthode et humanité. Mon passage en Immunologie aura été profondément enrichissant. Accepte ma plus sincère gratitude.

Au docteur Marie Caroline Dalmas et au docteur Marie-Caroline Taquet. Vous avez été les premières. J'ai pu, grâce à votre patience et pédagogie, faire mes premiers pas sereinement.

Au service d'hématologie (feu 6938) et à tout son personnel avec qui j'ai passé des moments incroyables et où j'ai appris le travail d'équipe.

Aux copains de la fac, Kévin, Jean, Emilien, Clément.

A mes co-internes, Virginie, Marine, Emilie, Arnaud, Anne, Noémie, Edwin, Nicolas, Benjamin, Mathilde, Juliette, Anne-Sophie, Victor, Simon, Julien, Aurélien.

A mes amis de l'EFS qui ont accompagné mon master 2, Adèle, Gabriel, Blandine, Catherine, Anaïs, Inès.

A mes collègues de cordée, Cédric et Jérémy.

Aux copains de bac à sable, Alan et Mathilde.

A la famille Wolff pour leur soutien.

A mes tantes, Claire et Karen pour l'aide que vous m'avez apporté malgré la barbarie que je peux faire parfois subir aux mots.

A mes parents, Bénédicte et Bruno, qui ont été d'un soutien de toujours dans mon parcours et sans qui rien n'aurait été possible.

A mon frère, Jean-François et ma sœur Camille, qui malgré mes absences ont su m'encourager.

A mes grands parents, toujours intéressés malgré l'éternité d'étude que cela peut représenter.

A Camille, qui partage avec moi ces études depuis le début et qui a donc démontré le plus grand des courages. Je n'imagine plus rien sans toi.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX	17
ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
Partie I : L'HEMOPHAGOCYTOSE LYMPHOHISTIOCYTAIRE (HLH)	19
I. Physiopathologie	19
A. Défaut de cytotoxicité	19
B. Orage cytokinique et syndrome de relargage cytokinique	20
C. Rôle des macrophages dans la physiopathologie de l'HLH	21
II. Diagnostic positif	21
A. Manifestations cliniques	22
B. Anomalies biologiques	23
C. Anomalies cytologiques et anatomopathologiques	24
D. Critères diagnostiques	25
1. Score HLH-2004	25
2. H Score de Saint Antoine	25
III. Diagnostic étiologique	27
A. Formes primaires	27
B. Formes secondaires	28
1. HLH associées aux néoplasies	28
2. HLH associées aux causes infectieuses	29
3. HLH associées aux maladies auto-immunes	30
Partie II : TRAITEMENTS, PRONOSTIC ET COMPLICATIONS AU COURS DE L'HLH	31
I. Principe de traitement	31
A. Principes généraux de la prise en charge	31
1. Données pédiatriques et principaux protocoles de traitement	32
2. Traitement de rattrapage	33
B. Prise en charge des formes secondaires à une cause infectieuse	34
C. Prise en charge des formes secondaires à une hémopathie et autres cancers	34
D. Prise en charge des associées à une maladie auto-immune ou inflammatoire	35
II. Facteurs pronostiques de l'HLH	36

III.	Complications infectieuses au cours de l'HLH	37
	A. Complications infectieuses au cours de l'HLH	38
	B. Focus sur les complications fongiques au cours de l'HLH	38
	Références bibliographiques	39
	ARTICLE	45
	Introduction	45
	Matériel et méthodes	46
	Résultats	48
	Discussion	55
	Références bibliographiques	60
	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	63
	Références bibliographiques	65

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

TABLEAUX

INTRODUCTION

Tableau 1. Critères diagnostiques du score HLH-2004 d'après (29)

Tableau 2 : Critères diagnostiques du H Score d'après (30)

ARTICLE

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 2. Caractéristiques des IFI parmi 17 patients (n=20)

Tableau 3. Facteurs de risque d'IFI au cours des HLH, analyse univariée

Tableau 4. Facteurs de risque d'IFI au cours des HLH, analyse multivariée

Tableau 5. Paramètres inclus dans le score HLH-IFI et pondération en fonction du risque

Tableau 6. Facteurs de risque de décès à 12 semaines, analyse univariée (n=132)

Tableau 7. Facteurs de risque de décès à 12 semaines, analyse multivariée (n=132)

FIGURES

INTRODUCTION

Figure 1. Physiopathologie du SAM d'après (59)

Figure 2. Traitement initial selon le protocole HLH-1994 d'après (44)

Figure 3. Algorithme de prise en charge de l'HLH d'après (4)

ARTICLE

Figure 1. Courbe ROC du Score HLH-IFI

Figure 2. Evaluation de la survie en fonction de la cause de l'HLH à 12 et 52 semaines

Figure 3. Evaluation de la survie en fonction de la présence d'une IFI à 12 et 52 semaines

ABREVIATIONS

AI : Aspergillose invasive

AJI : Arthrite juvénile idiopathique

ASAT : Aspartate aminotransférase

CAPS : Cryopyrin-associated periodic syndromes

CD : Cluster de différenciation

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CRP : C-reactive Protein

CMV : Cytomégalovirus

EBV : Epstein-Barr Virus

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

HHV : Human Herpes Virus

HLH : Hémophagocytose lymphohistiocytaire

HR : Hazard ratio

IFI : Infections fongiques invasives

IFN : Interféron

IgIV : Immunoglobuline intraveineuse

IL : Interleukines

LES : Lupus érythémateux systémique

MAS : Maladie de Still de l'adulte

OR : Odds ratio

PBMC : Cellules mononuclées circulantes

PNDS : Protocole National de Soins

SAM : Syndromes d'activation macrophagique

TQ : Temps de Quick

TLR : Toll-like Receptor

TNF : Tumor necrosis Factor

TP : Temps de Prothrombine

TRAPS : TNF receptor-associated periodic syndrome

VHA : Virus hépatotrope A

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

XLP : Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X

INTRODUCTION

PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE ET DIAGNOSTIC POSITIF DE L'HEMOPHAGOCYTOSE LYMPHOHISTIOCYTAIRE

L' hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est une histiocytose rare. Elle correspond à un syndrome hyperinflammatoire et s'intègre dans le cadre plus global des histiocytoses non-langerhansiennes de groupe H (1). Elle est secondaire à une activation exagérée du système immunitaire et une production dérégulée de cytokines conduisant à une activation et une prolifération lymphocytaire et histiocytaire macrophagique (2).

On distingue les formes primitives pédiatriques des formes secondaires de l'adulte (d'origine infectieuse, néoplasique ou auto-immune). Le pronostic est le plus souvent sombre. La mortalité est variable de 20 à 88% selon les études (3). Le traitement repose sur le protocole HLH-2004 associant une corticothérapie, l'étoposide et la ciclosporine (4).

I. Physiopathologie

La connaissance de la physiopathologie du syndrome d'activation lymphohistiocytaire provient essentiellement des études menées dans les formes familiales pédiatriques. Le *primum movens* correspondrait à un défaut de lyse par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules NK sans modifier leur capacité d'amplification de la réponse immune. La production dérégulée de cytokines conduit à une activation lymphocytaire et une prolifération histiocytaire macrophagique.

A. Défaut de cytotoxicité

Le premier gène mis en évidence et impliqué dans les formes familiales de l'HLH est le gène PRF1, codant pour la perforine (5). Cette protéine est contenue dans les granules des

lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et des lymphocytes NK. Au cours de la réponse immunitaire, les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et forment avec elles une synapse immunologique. Le relargage des granules permet la formation d'un pore intercellulaire et le passage de molécules inductrices de l'apoptose de la CPA (6). Ce processus permet en situation physiologique, de limiter l'activation lymphocytaire en diminuant la stimulation antigénique. Le défaut d'activité de la voie de la perforine au cours de l'HLH aboutit à une stabilisation de la synapse immunologique et à une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (7). Plusieurs autres mutations ont été décrites depuis, toutes impliquées dans la voie de la perforine à différents niveaux (trafic intracellulaire, fusion membranaire...). Enfin, certaines mutations (RAB27A, LYST, AP3B1) sont à l'origine de manifestations syndromiques plus larges dans lesquelles l'HLH est une manifestation (respectivement Syndrome de Griscelli, Syndrome de Chediak-Higashi, Syndrome de Hermansky-Pudlack de type 2).

Il existe probablement une prédisposition génétique chez certains patients présentant des formes secondaires d'HLH. En effet, des mutations des formes familiales sont retrouvées à l'état hétérozygote dans près de 40% des cas d'HLH associées à une arthrite juvénile idiopathique (8).

B. Orage cytokinique et syndrome de relargage cytokinique

L'activation dérégulée de la réponse immunitaire T aboutit à la production accrue de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes et les monocytes/macrophages. Il s'agit principalement de cytokines de polarisation th1 (IL-2, IFN γ , IL-1b, TNF α , IL-6). Leur concentration est maintenue élevée par l'altération des mécanismes de rétrocontrôle négatif (9).

Il s'ensuit un phénomène auto-entretenu. Le syndrome de relargage cytokinique est à l'origine des manifestations multi-systémiques. L'IL1, l'IL6 et l'IFN- γ sont notamment à l'origine de la fièvre observée de manière quasi-constante. L'IL6 et le TNF α sont à l'origine des perturbations du bilan hépatique. L'IL2 est notamment impliquée dans le collapsus tensionnel et le phénomène de fuite capillaire. Il existe un effet myélosuppresseur associé à IFN- γ expliquant en partie les cytopénies.

C. Rôle des macrophages dans la physiopathologie de l'HLH

Le défaut de lyse cellulaire aboutit à une diminution de la clairance de l'antigène d'une part et parallèlement à l'augmentation de sa présentation par les CPA. Cette stimulation antigénique persistante entraîne, de concert avec la stimulation cytokinique, une activation prolongée des Toll-like Receptor (TLR) et une activation et prolifération de macrophages, principalement de type M1 pro-inflammatoire à la phase initiale.

Les macrophages activés sont responsables des images d'hémophagocytose classiquement décrites et éponymes de ce syndrome. De la même manière, on note une augmentation de l'expression à la surface des macrophages, le récepteur scavenger CD163 participant à la dégradation de l'hémoglobine libre et ayant ainsi un effet anti-inflammatoire. Enfin, les macrophages joueraient un rôle anti-inflammatoire par la séquestration du Fe^{2+} sous forme de ferritine (7).

Au total, il semblerait que le phénotype évolue en deux phases successives ; d'abord pro-inflammatoire de type M1 sous l'effet de la stimulation antigénique et cytokinique, puis anti-inflammatoire de type M2. Ce dernier phénotype constituerait un mécanisme de compensation de l'hyperinflammation systémique ; les images d'hémophagocytose et l'hyperferritinémie constitueraient une tentative de contre-balancement.

II. Diagnostic positif

L'épidémiologie est mal connue et la plupart des études portent sur l'incidence dans les populations pédiatriques. L'incidence varie de 1 à 10 par million d'enfants dans les études réalisées en Suède, en Italie et aux Etats-Unis (3). Elle est probablement sous-estimée de par les atteintes pléiomorphes de ce syndrome et sa capacité à mimer d'autres diagnostics différentiels (9). Il existe une variabilité géographique faisant évoquer une prédisposition génétique sous-jacente (3).

La première description d'HLH date de 1939 par Bodley Scott R et Robb-Smith AHT (10). Depuis, les manifestations cliniques ont été largement décrites dans de nombreuses séries.

A. Manifestations cliniques

L'âge moyen des formes secondaires est d'environ 50 ans (11). La fièvre constitue l'élément clinique prépondérant du diagnostic et est présent dans la quasi-totalité des cas. Elle est classiquement permanente, sans variation ni pic au cours du nycthémère. Une fièvre prolongée sans cause ou une récurrence de fièvre sous antibiothérapie bien menée doit faire évoquer le diagnostic. Un syndrome tumoral associant une splénomégalie (environ 80 à 90%), une hépatomégalie (environ 50 à 60%) et des adénopathies périphériques (environ 30 à 50%) est également présent en proportion variable (dans les formes secondaires, plus fréquent dans les formes primitives). Il témoigne de l'infiltration tissulaire par les cellules de l'immunité et l'expansion macrophagique (notamment les cellules de Küppfer au niveau hépatique). Il existe également une asthénie, souvent intense et une anorexie (12, 13).

Les manifestations cutanées sont relativement fréquentes et surviennent dans environ 40% des cas (14). Il s'agit le plus souvent d'une éruption maculo-papuleuse érythémateuse transitoire, non prurigineuse et disparaissant sans laisser de cicatrice. Une forme beaucoup plus rare est la panniculite histiocytaire cytophagique. Enfin, il peut exister des manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses en lien avec la thrombopénie.

Les manifestations neurologiques sont principalement décrites au cours des formes familiales et pédiatriques où elles sont plus fréquemment rapportées. Chez l'adulte, une encéphalopathie allant du syndrome confusionnel au coma est la manifestation la plus fréquente. Des crises convulsives sont également possibles. Les méningites, névrites optiques et atteintes des paires crâniennes en rapport avec l'infiltration lymphohistocytaire sont surtout rapportées chez l'enfant et sont de mauvais pronostics (15).

Les manifestations pulmonaires sont le plus souvent secondaires aux complications de l'HLH et sont présentes dans environ 50% des cas (16) ; néanmoins aucune cause n'est retrouvée

dans presque 25% des cas ce qui suppose une atteinte propre de l'HLH en rapport avec l'orage cytokinique. Il peut conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et à un oedème pulmonaire lésionnel.

B. Anomalies biologiques

Les cytopénies constituent un élément très évocateur d'HLH. Elles sont dues à l'inflammation et à l'effet myélosuppresseur de l'IFN α (17). L'anémie, présente dans 50 à 70% des cas, est classiquement arégénérative et normocytaire et parfois associée à des stigmates d'hémolyse témoin de la lyse intra-médullaire. On retrouve une thrombopénie < 100G/L dans 80 à 70% des cas et une neutropénie < 1G/L dans 30 à 50% des cas. Elle est parfois sévère < 0,5 G/L (environ 20%) (3).

Le bilan hépatique est fréquemment perturbé dans > 70% des cas. On note le plus souvent une hépatite cytolytique, parfois cholestatique. L'élévation des enzymes hépatiques prédomine sur l'aspartate aminotransférase (ASAT) (3). Les LDH peuvent être augmentés de manière variable en fonction de la cause sous-jacente (notamment plus élevés en cas d'hémopathie) (12). Il peut s'y associer des anomalies de l'hémostase par différents mécanismes : défaut de synthèse hépatique, consommation des facteurs de la coagulation au cours d'une coagulation intramusculaire disséminée, thrombopénie et activation du plasminogène par les cytokines pro-inflammatoires. Le fibrinogène est abaissé dans 36 à 70% des cas (18) et le Temps de Quick (TQ) allongé (entraînant une baisse du Temps de Prothrombine, TP). Les D-dimères sont également fréquemment augmentés témoin de l'activation du plasminogène par l'IL-1 β (18).

L'insuffisance rénale survient de manière variable, entre 16 et 52% selon les études (19). Un tableau de nécrose tubulaire aiguë constitue l'atteinte la plus fréquente mais une atteinte glomérulaire ou une micro-angiopathie thrombotique sont également possibles. La présence d'image d'hémaophagocytose sur les biopsies rénales est extrêmement rare et n'explique pas les atteintes rénales.

L'hypertriglycémie (> 1,67 mmol/L ou > 2,65 g/L) est secondaire à l'inhibition de la lipoprotéine lipase par les taux élevés de TNF α (20). Elle est présente dans 60 à 70% des cas (3). L'hyperferritinémie constitue souvent un élément clef du diagnostic de HLH sans en être pathognomonique (21). Elle est secondaire à la séquestration du fer par les macrophages activés et la cytolysé hépatique (18). Elle semble avoir une meilleure valeur diagnostique au cours de l'HLH de l'enfant (18). Enfin, il peut exister des stigmates d'auto-immunité (positivité du Test direct à l'anti globuline, présence d'anticorps anti-nucléaires) qui orientent vers une cause immunologique ou une hémopathie.

C. Analyse cytologique et anatomopathologique

L'examen cytologique et/ou anatomopathologique retrouve des images d'hémophagocytose dans 70% des cas (3). Elles ne sont néanmoins pas spécifiques de l'HLH et manquent de sensibilité. Ces images sont recherchées le plus souvent dans la moelle (myélogramme, biopsie ostéo-médullaire), dans des organes solides (biopsie d'adénopathie ou hépatique) ou dans des épanchements liquidiens (ascite, épanchement pleural, liquide cérébro-spinal).

Goel et al. (22) retrouvaient une sensibilité de 83% et une spécificité de 60% de l'examen médullaire. Dans cette étude, 40% de la population témoin présentait des images d'hémophagocytose dans la moelle en l'absence d'argument pour une HLH. Rivière et al. (11) retrouvaient des images d'hémophagocytose chez 39% des personnes incluses et pour lesquelles le diagnostic d'HLH n'avait pas été retenu. D'autres diagnostics doivent être évoqués (hémopathies, sepsis sévère et choc septique) (23). Ces images peuvent également survenir en situation physiologique (transfusions itératives et nutrition parentérale prolongée contenant des lipides). A l'inverse, l'absence d'images d'hémophagocytose, d'autant plus si le prélèvement est fait précocement, n'élimine pas le diagnostic. L'apparition de ces images est tardive et peut nécessiter de répéter le prélèvement.

D. Critères diagnostiques

L'absence d'éléments pathognomoniques pour le diagnostic d'HLH nécessite l'utilisation de scores multi-paramétriques. Il en existe deux principaux.

1. Score HLH-2004

Le premier score diagnostique utilisé est le score HLH-1994 révisé en 2004 (24). Il s'agit d'un score clinico-biologique comprenant 8 paramètres et considéré comme positif si le patient en compte au moins 5. **Figure 1.** Il a été validé dans les formes pédiatriques des HLH uniquement et utilisé par extension chez l'adulte. Son utilisation en routine est rendue complexe par l'absence de disponibilité rapide des résultats de certains paramètres. Ainsi, la recherche d'une altération de l'activité des cellules NK est rarement réalisée. Le dosage du récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) a un intérêt en pratique car bien corrélé à l'activité de la maladie mais rarement disponible en routine.

Le diagnostic d'HLH peut être retenu si 5 des 8 critères sont retenus	
Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none">• Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$• Splénomégalie
Critères biologiques	<ul style="list-style-type: none">• Cytopénies : hémoglobine < 9 g/dL ou numération plaquettaire < 100 G/L ou polynucléaires neutrophiles < 1 G/L• Hypertriglycéridémie $> 2,65$ g/L• Taux de fibrinogène $< 1,5$g/L• Diminution ou absence de l'activité lytique des cellules NK• Ferritine > 5000 ug/L• Augmentation du récepteur soluble à l'IL2 (sIL2-R)
Critère cytologique ou histologique	Images d'hémophagocytose dans la moelle osseuse, le rate, les ganglions lymphatiques ou le foie

Tableau 1. Critères diagnostiques du score HLH-2004 d'après (24)

2. H Score de Saint Antoine

Le H Score de Saint Antoine est un score diagnostique validé chez l'adulte et l'enfant (25). Il comprend 9 paramètres de poids variable dans le calcul du score de probabilité. **Figure 2.** La

valeur du score permettant d'obtenir la meilleure performance est de 169 dans la publication princeps. Un score > 169 permet d'obtenir une sensibilité de 93% et une spécificité de 86%. Néanmoins, cette valeur doit être reconsidérée en fonction du contexte. Par exemple, dans le cadre des HLH associés aux maladies auto-immunes, une valeur de 190.5 permettrait d'obtenir les meilleures performances du test (sensibilité à 96.7% et spécificité à 98.4%) (26).

Paramètres	Valeurs	Nombre de points
Immunosuppression sous-jacente	Non Oui	+ 0 point + 18 points
Température (°C)	< 38,4 38,4-39,4 > 39,4	+ 0 point + 33 points + 49 points
Organomégalie	Absence Une organomégalie (foie ou rate) Deux organomégalies (foie et rate)	+ 0 point + 23 points + 38 points
Nombre de cytopénies	Absence ou 1 2 cytopénies 3 cytopénies	+ 0 point + 24 points + 34 points
Ferritine (ug/L)	< 3000 3000-6000 > 6000	+ 0 point + 35 points + 50 points
Triglycérides (mmol/L)	< 1,5 1,5-4 > 4	+ 0 point + 44 points + 64 points
Fibrinogène (g/L)	> 2,5 ≤ 2,5	+ 0 point + 30 points
ASAT (U/L)	< 30 ≥ 30	+ 0 point + 19 points
Image d'hémophagocytose	Non Oui	+ 0 point + 35 points

Immunosuppression sous-jacente : patient atteint du VIH ou prenant un traitement immunosuppresseur au long cours (glucocorticoïdes, azathioprine, ciclosporine A) ; Cytopénies : Hb < 9,2 g/dL, plaquettes < 110G/L, leucocytes < 5 G/L ; ASAT, aspartate aminotransférase

Tableau 2 : Critères diagnostiques du H Score d'après (25)

III. Diagnostic étiologique

L'HLH est un syndrome hétérogène incluant plusieurs entités selon le mécanisme inducteur :

- les formes familiales dites primitives, le plus souvent pédiatriques
- les formes associées aux infections, notamment virales liées à l'Epstein-Barr Virus (EBV)
- les formes associées aux néoplasies, notamment associées aux hémopathies lymphoïdes
- les formes associées aux maladies auto-immunes et auto-inflammatoires

Dans certains cas, aucune cause n'est retrouvée et on parle d'HLH idiopathique.

A. Formes familiales : HLH primaire

La première anomalie génétique à avoir été mise en évidence est une mutation du gène *PERF1* codant pour la perforine (10). Elle aboutit à un déficit fonctionnel de la perforine et donc à un défaut de cytotoxicité des cellules NK et T cytotoxiques. Cette forme correspond à l'HLH de type 2 dans la classification de l'Histiocyte Society. D'autres anomalies génétiques sont associées à une anomalie du transport vésiculaire et correspondent aux HLH de type 3 (mutation de *UNC13D*), type 4 et 5 (respectivement *STX11* et *STXBP2*). Il existe également des anomalies génétiques réalisant des associations syndromiques comme le syndrome de Griscelli de type 2 (mutation de *RAB27A*), le syndrome de Chediak-Higashi (mutation de *LYST*) et le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 (mutation du gène *AP3B1*) (28).

Certaines formes familiales sont secondaires à une susceptibilité accrue à l'EBV comme le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X de type 1 ou maladie de Duncan (XLP1, X-linked lymphoproliferative disease type 1) dû à une mutation du gène *SH2D1A*. L'HLH est le mode de présentation dans près de 40% des cas (28). D'autres manifestations s'associent fréquemment : vascularite nécrosante, hypogammaglobulinémie, hémopathie lymphoïde B et aplasie médullaire.

Des anomalies de l'inflammasome peuvent également être impliquées dans la survenue d'une HLH. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X de type 2 (XLP2) dû à une mutation du gène

BIRC4, est caractérisé par une HLH souvent modérée et récurrente et des épisodes de colites. Contrairement au XLP1, son mécanisme physiopathologique ne semble pas lié à un défaut de cytotoxicité mais à un défaut de régulation à hauteur de l'inflammasome. Les mutations hétérozygotes gain de fonction de NLRC4 sont également à l'origine d'une association entérocolite et HLH. Elles entraînent l'activation constitutive de NLRC4 et la formation de l'inflammasome (29, 30).

Enfin, certains déficits immunitaires peuvent se compliquer dans certains cas d'une HLH principalement par défaut de clairance d'un pathogène. Il s'agit du syndrome de Wiskott Aldrich, des granulomatoses septiques chroniques et de certains déficits immunitaires combinés.

Au final, en cas de suspicion de forme familiale, le diagnostic de dépistage se fait par la recherche par cytométrie de flux d'une diminution des protéines d'intérêt : de la perforine (HLH type 2), du CD107a (HLH type 3, 4 et 5), de SAP (XLP1) et XIAP (XLP2). La confirmation se fera par recherche de l'anomalie génétique orientée selon le déficit en cytométrie de flux. Les HLH de type 1 constituent les formes idiopathiques de cause encore inconnue.

B. Formes secondaires

La proportion des différentes causes est variable selon les études et le recrutement propre à chaque centre. Néanmoins, les HLHs secondaires aux infections (environ 45%) et secondaires aux hémopathies et aux cancers solides (environ 35%) sont les plus fréquentes. Les maladies auto-immunes sont rapportées dans environ 10% des cas (31, 32, 11).

1. HLH associée aux cancers

L'HLH est la plus souvent secondaire à une hémopathie et plus exceptionnellement à un cancer solide (2 à 3%) (33, 34). Elle complique environ 1% des hémopathies et sa prévalence parmi les causes de HLH augmente avec l'âge (35). Elle peut survenir au diagnostic, à la rechute de la maladie ou précéder ce dernier (75% des cas). Elle peut également survenir après l'initiation

d'une chimiothérapie (25% des cas). Le mécanisme physiopathologique supposé est une production ou un relargage après la lyse cellulaire de cytokines pro-inflammatoires par les cellules tumorales (34).

Les hémopathies se compliquant le plus souvent d'une HLH sont les hémopathies lymphoïdes (environ 2/3 des cas) (36). Parmi les hémopathies lymphoïdes, les lymphomes T et NK sont particulièrement représentés, et représentent environ 35% des cas (37). Néanmoins, la plus faible prévalence des lymphomes T en Europe tend à les rendre nettement moins prévalents. Ainsi, en Europe et aux Etats-Unis, les hémopathies lymphoïdes B et notamment lymphomes B diffus à grandes cellules et les lymphomes de Hodgkin sont les principales hémopathies associées aux HLHs (33). La maladie de Castleman multicentrique associée ou non à HHV8 est la principale hémopathie bénigne associée aux HLHs.

2. HLH secondaire à une cause infectieuse

Les infections virales sont les principaux triggers infectieux au cours des HLH associées aux infections (environ 2/3 des cas) (31), principalement de la famille des Herpes Virus (62%) (3). L'EBV est le virus le plus fréquemment impliqué. Il peut être seul inducteur ou constituer un facteur favorisant au cours d'hémopathies ou de formes familiales. L'expression de l'ADN peut être recherchée par un marquage par la sonde EBER sur les biopsies. La mesure de la virémie sur les cellules mononuclées circulantes (PBMC) est un élément d'orientation (habituellement > 3 log copies/ug d'ADN de PBMC) (38).

Le CMV constitue la seconde cause virale en terme de fréquence. Les formes secondaires à une infection par le VIH peuvent survenir soit isolément soit dans le cadre d'une pathologie associée : hémopathie lymphoïde, maladie de Castleman HHV8+ ou secondaire à une infection opportuniste. D'autres virus ont été décrits : HHV6, HHV8, Parvovirus B19, Haemophilus A, virus H1N1 et surtout H5N1, Hantavirus, virus hépatotrope A (VHA), Entérovirus, Adénovirus, virus de la rougeole, virus de la rubéole, virus de la dengue.

Les causes bactériennes sont plus rares et sont principalement représentées par les infections à *Mycobacterium tuberculosis* (39). Le pronostic semble bon et dépend de la mise en

route d'un traitement anti-tuberculeux adéquat. Les infections à pyogènes sont une cause rare d'HLH secondaire à une infection bactérienne (38). Beaucoup plus rarement, d'autres germes ont été décrits (Campylobacter, Legionella, Fièvre typhoïde, Rickettsia, Brucella, Ehrlichia...).

Les causes parasitaires sont principalement représentées par la leishmaniose viscérale (infection par *Leishmania donovani*) et le paludisme (*Plasmodium vivax* et *falciparum*). Ces diagnostics doivent être évoqués au retour de voyage en zone tropicale. D'autres parasites ont été décrits plus rarement : Toxoplasmose gondii, Babesia et Strongyloïdes (3, 40, 41).

Enfin, la principale cause fongique d'HLH est l'histoplasmosis mais d'autres champignons peuvent être incriminés comme les infections invasives à *Candida*, les aspergilloses invasives (AI) ou les infections invasives à germes rares (*Fusarium*, Mucorales, Coccidiomycose) (38).

3. HLH associée aux maladies auto-immunes: le syndrome d'activation macrophagique

Les HLHs associées aux maladies auto-immunes, aussi appelées syndromes d'activation macrophagique (SAM) constituent une complication redoutée et peuvent être secondaires à certaines maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires. Le mécanisme physiopathologique supposé est multifactoriel (**Figure 1**) : une inflammation systémique liée à une maladie auto-immune sous-jacente (7), une possible prédisposition génétique (8) ou un trigger infectieux associé (dans un tiers des cas) (42).

Les deux principales causes sont le lupus érythémateux systémique (LES) et la maladie de Still de l'adulte (MSA). Chez l'enfant, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) est la principale cause. Dans une étude rétrospective portant sur 116 patients (43), le LES représentait 50% des cas et l'AOSD 26%. Les autres causes étaient la dermatomyosite (6.9%), la polyarthrite rhumatoïde (4.3%), le syndrome d'Evans (3.4%), la sarcoidose (1.7%) et d'autres causes plus rares.

Certaines maladies auto-inflammatoires peuvent également s'associer à une HLH : les mutations gain de fonction de NLRP4, la fièvre périodique familiale, le déficit en mévalonate kinase, le TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome) et le CAPS (Cryopyrin-associated periodic syndromes). Enfin, certaines maladies plus spécifiques de l'enfant sont également importantes à citer : l'AJI et la maladie de Kawasaki.

Les manifestations d'HLH peuvent être inaugurales ou survenir au cours de l'évolution. L'immunosuppression précédant les manifestations est un facteur favorisant leur survenue. Le pronostic est globalement meilleur au cours des SAM : Gavand et al. (44) rapportaient 3 décès sur une cohorte de 82 patients présentant un SAM associé à un LES. Environ un tiers des patients nécessitent un transfert en soins intensifs (43, 44).

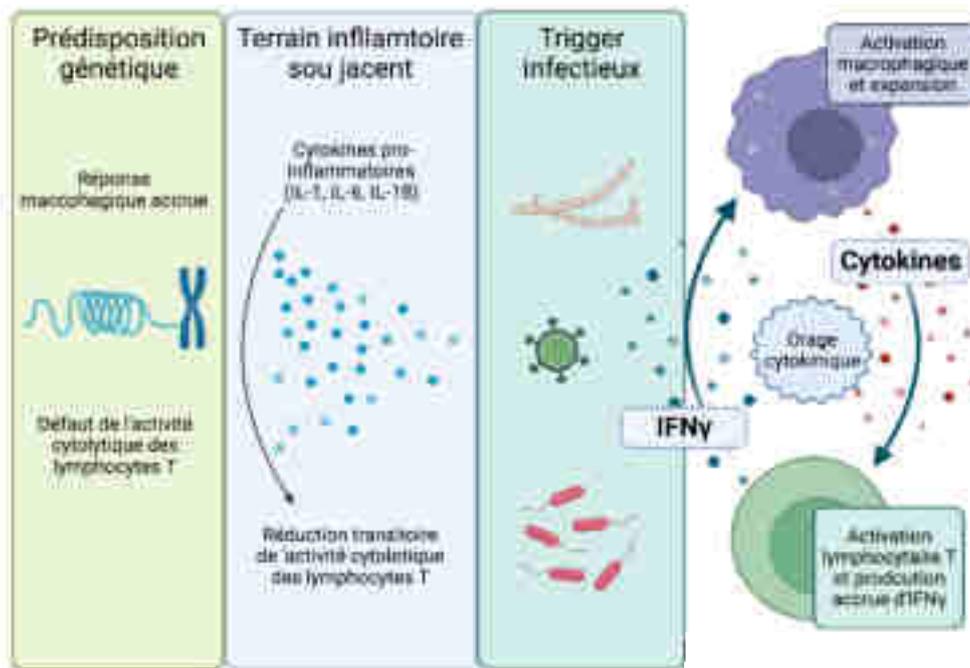


Figure 1. Physiopathologie du SAM adapté de (59)

PARTIE II : TRAITEMENT, PRONOSTIC ET COMPLICATIONS DE L'HLH

I. Principe de traitement

A. Principes généraux de la prise en charge

Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus sur le traitement de l'HLH de l'adulte. La grande hétérogénéité de ce syndrome, ses causes multiples et sa rareté rendent la réalisation d'études prospectives difficile.

1. Données pédiatriques et principaux protocoles de traitement

Les principales thérapeutiques sont actuellement extrapolées de données pédiatriques et de formes familiales d'HLH. Une première étude internationale, publiée en 2002, incluant uniquement des patients âgés de moins de 16 ans, a évalué de manière prospective le devenir des patients traités par le protocole HLH-94 (44). Il constitue toujours la référence du traitement de l'HLH.

Phase d'induction. La phase d'induction dure 8 semaines et comprend l'administration conjointe de Dexaméthasone (10 mg/m²) à dose progressivement dégressive et d'étoposide (150 mg/m²) administrés de manière bihebdomadaire pendant 2 semaines puis hebdomadaire. La décroissance doit être adaptée à l'évolution et pourra être plus rapide si l'évolution est favorable. La ciclosporine (selon le protocole HLH-2004) n'a pas montré d'efficacité significative à la phase d'induction (45) et son utilisation n'est pas recommandée chez l'adulte (4). L'administration de méthotrexate par voie intrathécale ne doit se faire que s'il existe des signes d'atteinte du système nerveux central (44).

Phase de consolidation. La phase de consolidation est souvent une phase de « bridge » en attente d'une allogreffe de moelle osseuse. Elle comprend une trithérapie par ciclosporine, étoposide 150 mg/m² toutes les deux semaines et de dexaméthasone. L'analyse de la survie à long terme retrouvait 71% de survie avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et une survie globale à 54% à 5 ans (45).

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Au cours des formes familiales, l'allogreffe de CSH constitue la seule option curative. Elle permet de reconstituer un système immunitaire efficient. La première greffe de CSH pour une HLH a été réalisée en 1986 à partir d'un donneur apparenté HLA-compatible. L'absence de contrôle de la maladie au moment de la greffe et la présence d'une atteinte du système nerveux central étaient associées à un mauvais pronostic. L'utilisation d'un conditionnement mélo-ablatif était grevée d'une importante mortalité précoce dans les 100 jours suivant la greffe (30%), notamment de cause infectieuse (46).

L'utilisation d'un conditionnement atténué a permis une nette amélioration du pronostic (environ 80% de survie à 1 an) (47). En contrepartie, moins de 40% des patients présentaient une prise de greffe persistante à 1 an et 40% nécessitaient une seconde thérapie cellulaire par DLI (donor lymphocyte infusion) ou seconde allogreffe de CSH (48, 49). L'utilisation d'un conditionnement atténué constitue actuellement l'option préférentielle dans les formes familiales d'HLH.

2. Traitement de rattrapage

Différents traitements de rattrapage ont été proposés : l'alemtuzumab (50), le sérum antilymphocytaire, certains protocoles de chimiothérapie intensive (51). L'objectif reste l'obtention d'une rémission pour conduire le patient à l'allogreffe de CSH.

Une autre voie est l'inhibition des voies de signalisation impliquée au cours de l'HLH. Ainsi, l'inhibiteur de JAK2, le Ruxolinitib, a récemment montré son efficacité (52). De même, l'emapalumab, un anti-INF gamma, a été approuvé par la FDA dans le traitement des HLH primitives récurrentes ou réfractaires au traitement standard (53).

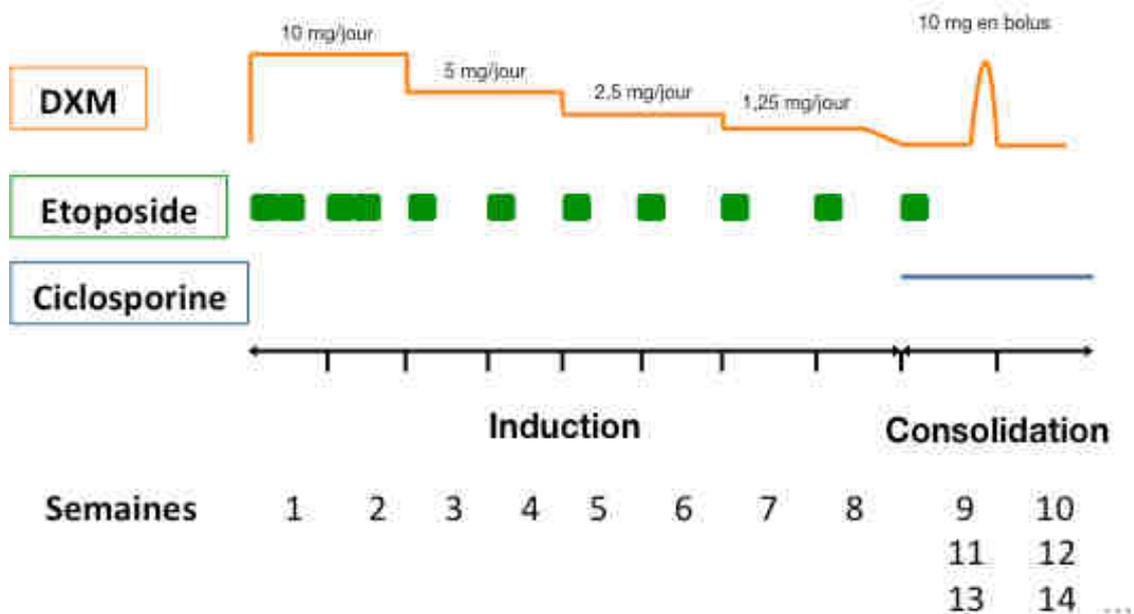


Figure 2. Traitement initial selon le protocole HLH-1994 d'après (44)

B. Prise en charge des formes secondaires à une cause infectieuse

L'infection à EBV constitue la première cause d'HLH secondaire. Le pronostic reste sombre. L'utilisation du protocole HLH-94 constitue la pierre angulaire du traitement (54). L'utilisation de l'étoposide a un rationnel physiopathologique ; au cours de l'HLH associée à l'EBV, le virus se réplique principalement au sein des lymphocytes T et NK faisant de cette entité un syndrome lymphoprolifératif T/NK aigu associé à l'EBV. En plus d'un effet cytotoxique ciblant les lymphocytes T et NK, l'étoposide inhibe la synthèse de l'EBV.

Une partie de la réplication de l'EBV se déroule également dans les lymphocytes B et leur déplétion constitue un outil thérapeutique (55). Le Rituximab a ainsi montré une efficacité dans le traitement des HLH associées à l'EBV bien que cette étude ne soit pas comparative. Par ailleurs, il ne peut pas être utilisé seul du fait de la réplication lymphocytaire T et NK. En l'absence d'efficacité, la réalisation d'une allogreffe de CSH est nécessaire (56). La persistance d'une réplication EBV est alors souvent satellite d'un déficit immunitaire sous-jacent.

Les IgIV à 2g/kg sur 2 à 3 jours sont une option dans les formes virales moins sévères, notamment à Parvovirus B19 (4). Le traitement antiviral doit être initié lorsqu'il est efficace (infection à CMV).

C. Prise en charge des formes associées aux hémopathies et autres néoplasies

Il n'existe pas de données évaluant de manière prospective le traitement des HLH au cours des néoplasies. Néanmoins des recommandations ont été établies en 2015 par l'HLH Study Group (33). Soit le traitement de l'hémopathie peut être différé de quelques jours et dans ce cas, une première cure d'étoposide (100mg/m²) associée à la dexaméthasone 10 mg/m² peut être débutée. Dans le cas contraire, l'étoposide est inclus dans le cycle de chimiothérapie de l'hémopathie.

Ainsi, au cours des lymphomes T, une première cure de polychimiothérapie par CHOEP (Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Etoposide + Prednisone) peut être proposée.

Dans le cas d'une hémopathie B, le traitement par étoposide et dexaméthasone peut être couplé au Rituximab et à la polychimiothérapie consacrée (e.g. R-CHOEP). Néanmoins, le traitement par étoposide doit être utilisé avec précaution du fait de l'impact sur la sortie d'aplasie et des complications infectieuses éventuelles.

D. Prise en charge des formes associées aux maladies auto-immunes/maladies auto-inflammatoires

Le traitement du SAM a longtemps reposé sur les thérapeutiques conventionnelles immunosuppressives et immunomodulatrices : corticothérapie à forte dose, ciclosporine à 2-3 mg/kg/jour et IgIV 1 à 2 g/kg. L'étoposide est souvent considéré comme un traitement de seconde ligne du fait de l'immunosuppression et du risque accru d'infection opportuniste qu'il engendre. Néanmoins, il constitue un traitement efficace dans les situations les plus sévères. Ainsi, le Protocole National de Soins (PNDS) sur la MSA (57) recommande l'utilisation de l'étoposide pour les SAM si le patient présente l'un des critères parmi : (1) une confusion, (2) une insuffisance rénale organique (clairance < 60 ml/min), (3) une insuffisance hépatique (facteur V < 50%), (4) une insuffisance cardiaque, (5) une insuffisance respiratoire, (6) un fibrinogène < 0,8 g/l, (7) un taux de plaquette < 20000/mm³ ou (8) une indication à un transfert en réanimation.

D'autres traitements ont été étudiés dans une moindre ampleur et principalement au cours des AJI. Les anti-IL1 semblent une option intéressante. En effet, l'anakinra, un antagoniste compétitif de l'IL1- α et - β , a montré une efficacité dans des séries de cas (58) d'AJI. Les doses utilisées au cours de l'HLH sont souvent supérieures aux doses habituelles (59). A l'inverse, le canakinumab, un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'IL-1 β , n'a pas montré d'efficacité dans cette situation (60). Les anti-IL6 (principalement le Tocilizumab) et les anti-TNF α n'ont pas montré d'efficacité dans cette indication (61, 62). De même que dans les formes primitives, l'utilisation des inhibiteurs de JAK pourra être une option dans cette indication.

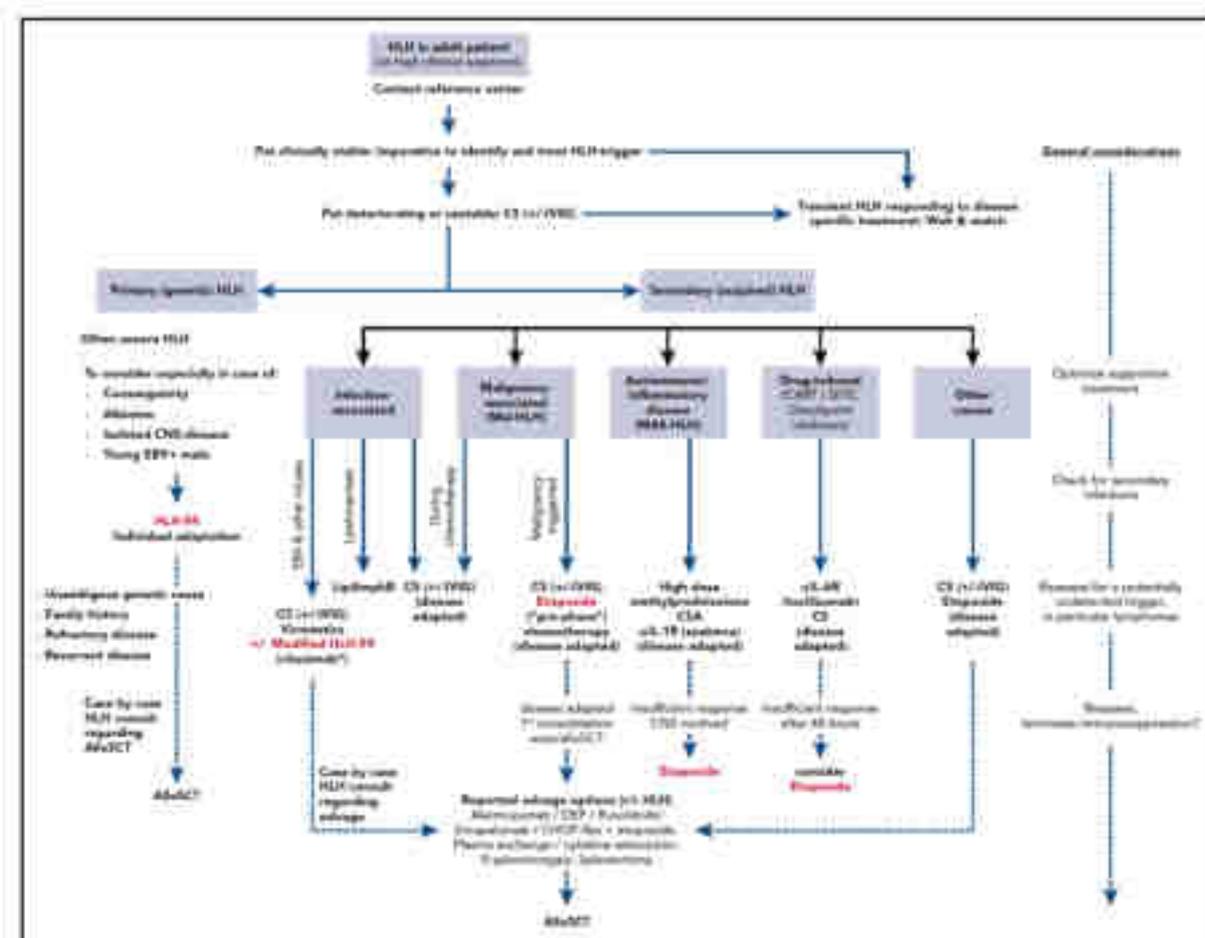


Figure 3. Algorithme de prise en charge de l'HLH d'après (4)

II. Facteurs pronostiques au cours des HLH

La mortalité est variable selon les études, de 22 à 62%. Différents facteurs pronostiques ont été décrits. Parmi eux, certains sont largement reproductibles dans de nombreuses séries rétrospectives comme l'âge avancé (seuil variable de 30 à 45 ans), la survenue d'un état de choc, une coagulopathie et une atteinte neurologique associée (63). Les HLH associées aux hémopathies et à l'EBV sont également de plus mauvais pronostic (11, 12). D'autres facteurs ont été décrits comme la thrombopénie (à des seuils variables) et l'hypoalbuminémie (65, 66). L'hyperferritinémie est retrouvée de manière variable (66, 67). Le délai d'instauration du traitement a également été rapporté (63). Les HLH associées aux hémopathies ont le pronostic le plus péjoratif (64). Le pronostic est également moins bon au cours des HLH associées à l'EBV (38).

III. Complications infectieuses au cours de l'HLH

Les complications infectieuses constituent une réelle problématique au cours du traitement des HLH. L'immunosuppression liée au traitement et à l'HLH elle-même expose les patients à un risque accru.

Par ailleurs, les IFI constituent une part croissante des infections chez les patients immunodéprimés. L'introduction de nouvelles thérapeutiques préventives des IFI, notamment au cours des hémopathies malignes, pose la question de leur utilisation au cours de l'HLH.

A. Complications infectieuses au cours des HLH

Les causes de décès au cours des HLH sont peu étudiées, notamment chez l'adulte. On en distingue habituellement de quatre types : les décès du fait du non contrôle de l'HLH, les progressions tumorales, les complications infectieuses et les défaillances multiviscérales. De par une symptomatologie parfois identique, il peut être difficile de conclure avec certitude à une cause infectieuse en l'absence de documentation plutôt qu'à l'absence de contrôle de l'HLH. Pour ces raisons peut être, l'analyse plus détaillée des complications infectieuses et leur répercussion sur le pronostic sont peu rapportées dans la littérature. Ainsi, dans une cohorte rétrospective de 103 patients de Li J. et al. (14), 77 personnes étaient décédées au cours du suivi. Parmi elles, 39 l'étaient du fait de la progression tumorale sous-jacente, 10 du fait de la coagulopathie et 28 de la progression de l'HLH ou d'un sepsis sans que la différence n'ait pu être faite.

Une seule étude s'est pleinement intéressée aux complications survenant au cours des HLHs (68). Elle portait sur un très faible nombre de patients et n'avait inclus que des cas d'HLH primaires de l'enfant. Parmi les 20 enfants inclus, 10 ont présenté des complications infectieuses au cours du suivi. De plus, parmi les 12 décès, 8 étaient consécutifs à une infection. Dans 6 cas, une IFI était retrouvée et avait participé au décès (67%). Les auteurs avaient retrouvé 4 cas d'infection à champignons filamenteux : 3 infections à *Aspergillus* (1 cas d'*Aspergillus flavus*, 1

cas d'*Aspergillus fumigatus* et 1 cas d'infection aspergillaire invasive sans espèce) et 1 infection à *Fusarium*. Les auteurs ont également retrouvé 2 cas de candidémies.

Aucune étude ne s'est intéressée à la survenue d'IFI au cours des HLH chez l'adulte en dehors de cas cliniques isolés. Barba et al. (69) a rapporté 18 cas d'aspergillose invasive lors de l'étude de facteurs pronostiques d'une cohorte de 71 patients présentant une HLH et admis en réanimation. Aucune information supplémentaire n'était donnée concernant ces cas et la temporalité entre la survenue de l'IFI et l'HLH n'a pas pu être établie.

B. Complications fongiques au cours des HLH

Les infections fongiques invasives au cours des HLH sont peu documentées dans la littérature. Il existe pourtant un rationnel physiopathologique.

Les recommandations publiées en 2015 (33) concernant les HLH associées aux hémopathies recommandent l'utilisation d'une prophylaxie anti-infectieuse, notamment à l'égard de la pneumocytose et des champignons filamenteux. Elle recommande également une surveillance exacerbée des marqueurs d'infection fongique (spécifiquement des infections à *Aspergillus* dans le texte publié) et des marqueurs de réplication virale pour le CMV et l'EBV. Cette recommandation se base d'avantage sur des données empiriques et par comparaison à d'autres situations d'immunosuppression. Il existe peu de données disponibles dans la littérature.

Objectifs :

Nous avons donc conduit une étude rétrospective et comparative dont l'objectif principal était de déterminer les facteurs de risque de survenue d'une IFI et l'impact sur la survie de la survenue d'une IFI au cours des HLH. Nous avons aussi recherché de manière plus générale des facteurs pronostiques au cours des HLH.

Références bibliographiques

1. Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2 juin 2016;127(22):2672-81.
2. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 24 janv 2018;13:27-49.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 26 avr 2014;383(9927):1503-16.
4. La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 6 juin 2019;133(23):2465-77.
5. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science*. 3 déc 1999;286(5446):1957-9.
6. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol*. 2015 Jun;15(6):388-400.
7. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Feb 1;10:119.
8. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, Husami A, Yang F, Zhang K, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol*. déc 2014;66(12):3486-95.
9. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC Med*. 22 août 2013;11:185.
10. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT (1939) Histiocytic medullary reticulosis. *The Lancet* 234:194–198
11. Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med*. nov 2014;127(11):1118-25.
12. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. mars 2015;90(3):220-4.
13. Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2014;93(2):100-5.

14. Fardet L, Galicier L, Vignon-Pennamen MD, Regnier S, Noguera ME, de Labarthe A, et al. Frequency, clinical features and prognosis of cutaneous manifestations in adult patients with reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol*. mars 2010;162(3):547-53.
15. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1 févr 1997;89(3):794-800.
16. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. mai 2016;149(5):1294-301.
17. Michot JM, Hié M, Galicier L, Lambotte O, Michel M, Bloch-Queyrat C, et al. [Hemophagocytic lymphohistiocytosis]. *Rev Med Interne*. févr 2013;34(2):85-93.
18. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. juill 2008;34(7):1177-87.
19. Karras A. What nephrologists need to know about hemophagocytic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. juin 2009;5(6):329-36.
20. Henter JI, Carlson LA, Söder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G. Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. juill 1991;80(6-7):675-81.
21. Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberg D, et al. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 5 mars 2015;125(10):1548-52.
22. Goel S, Polski JM, Imran H. Sensitivity and specificity of bone marrow hemophagocytosis in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Clin Lab Sci*. 2012;42(1):21-5.
23. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients--a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med*. juin 2004;32(6):1316-21.
24. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. févr 2007;48(2):124-31.
25. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. sept 2014;66(9):2613-20.
26. Batu ED, Erden A, Seyhoğlu E, Kilic L, Büyükasık Y, Karadag O, et al. Assessment of the HScore for reactive haemophagocytic syndrome in patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. janv 2017;46(1):44-8.
27. Marsh RA, Haddad E. How i treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*. juill 2018;182(2):185-99.

28. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood*. 6 janv 2011;117(1):53-62.
29. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, et al. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. oct 2014;46(10):1135-9.
30. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, et al. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. oct 2014;46(10):1140-6.
31. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, Brunkhorst FM, Maschmeyer G, Rothmann F, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol*. avr 2020;146(4):1065-77.
32. Schram AM, Comstock P, Campo M, Gorovets D, Mullally A, Bodio K, et al. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a multicentre case series over 7 years. *Br J Haematol*. févr 2016;172(3):412-9.
33. Lehmsberg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica*. août 2015;100(8):997-1004.
34. Vick EJ, Patel K, Prouet P, Martin MG. Proliferation through activation: hemophagocytic lymphohistiocytosis in hematologic malignancy. *Blood Adv*. 9 mai 2017;1(12):779-91.
35. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. avr 2011;52(4):613-9.
36. Lorenz F, Klimkowska M, Pawłowicz E, Bulanda Brustad A, Erlanson M, Machaczka M. Clinical characteristics, therapy response, and outcome of 51 adult patients with hematological malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single institution experience. *Leuk Lymphoma*. août 2018;59(8):1840-50.
37. Han AR, Lee HR, Park BB, Hwang IG, Park S, Lee SC, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinical features and treatment outcome. *Ann Hematol*. juill 2007;86(7):493-8.
38. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. déc 2007;7(12):814-22.
39. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. juill 2006;6(7):447-54.
40. Voisin O, Monpierre L, Le Lorc'h E, Pilmis B, Le Monnier A, Mourad JJ, et al. A typical babesiosis in an immunocompetent patient. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 oct 2021;79(5):456-9.

41. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* oct 2012;16(10):1324-37.
42. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. *Arthritis Rheumatol.* août 2014;66(8):2297-307.
43. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* nov 2014;66(11):3160-9.
44. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev.* juill 2017;16(7):743-9.
45. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood.* 1 oct 2002;100(7):2367-73.
46. Trottestam H, Horne A, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood.* 27 oct 2011;118(17):4577-84.
47. Allen CE, Marsh R, Dawson P, Bollard CM, Shenoy S, Roehrs P, et al. Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood.* 27 sept 2018;132(13):1438-51.
48. Marsh RA, Jordan MB, Filipovich AH. Reduced-intensity conditioning haematopoietic cell transplantation for haemophagocytic lymphohistiocytosis: an important step forward. *Br J Haematol.* sept 2011;154(5):556-63.
49. Bergsten E, Horne A, Aricó M, Astigarraga I, Egeler RM, Filipovich AH, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood.* 21 déc 2017;130(25):2728-38.
50. Strout MP, Seropian S, Berliner N. Alemtuzumab as a bridge to allogeneic SCT in atypical hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Nat Rev Clin Oncol.* juill 2010;7(7):415-20.
51. Wang Y, Huang W, Hu L, Cen X, Li L, Wang J, et al. Multicenter study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 5 nov 2015;126(19):2186-92.
52. Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, Wang D, Cui L, Li WJ, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 16 juin 2022;139(24):3493-504.

53. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med.* 7 mai 2020;382(19):1811-22.
54. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol.* 15 mai 2001;19(10):2665-73.
55. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol.* août 2013;162(3):376-82.
56. Bollard CM, Cohen JI. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood.* 28 juin 2018;131(26):2899-905.
57. Haute Autorité de Santé. Protocole nationale de diagnostic et de soins de la maladie de Still de l'adulte. Internet. HAS 2018. cité 25 juillet 2022. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867360/fr/maladie-de-still-de-l-adulte
58. Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford).* févr 2011;50(2):417-9.
59. Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol.* mai 2016;12(5):259-68.
60. Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, et al. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. *Arthritis Rheumatol.* janv 2016;68(1):218-28.
61. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Sumitomo N, Daimaru K, Minota S. Macrophage Activation Syndrome in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis under Treatment with Tocilizumab. *J Rheumatol.* avr 2015;42(4):712-22.
62. Kiuchi Z, Ogura M, Sato M, Kamei K, Ishikura K, Abe J, et al. No preventive or therapeutic efficacy of infliximab against macrophage activation syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* mai 2019;48(3):246-8.
63. Arca M, Fardet L, Galicier L, Rivière S, Marzac C, Aumont C, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol.* janv 2015;168(1):63-8.
64. Zhou YH, Han XR, Xia FQ, Poonit ND, Liu L. Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1 janv 2022;44(1):e217-22.

65. Prokesch BC, Nagalla S, Ezzati F, Tujios SR, Dominguez A, Chen W, et al. What's in a name? The heterogeneous clinical spectrum and prognostic factors in a cohort of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Transfus Apher Sci.* déc 2018;57(6):779-84.
66. Yoon JH, Park SS, Jeon YW, Lee SE, Cho BS, Eom KS, et al. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica.* févr 2019;104(2):269-76.
67. Grangé S, Buchonnet G, Besnier E, Artaud-Macari E, Beduneau G, Carpentier D, et al. The Use of Ferritin to Identify Critically Ill Patients With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Crit Care Med.* nov 2016;44(11):e1045-53.
68. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* oct 2002;24(7):550-4.
69. Barba T, Maucort-Boulch D, Iwaz J, Bohé J, Ninet J, Hot A, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* déc 2015;94(51):e2318.

ARTICLE

INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES COMPLIQUANT LES HEMOPHAGOCYTOSES LYMPHOHISTIOCYTAIRES: ETUDE RETROSPECTIVE PORTANT SUR 132 CAS D'HLH

INTRODUCTION

L' hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) est une histiocytose rare réalisant un syndrome (1). Elle est secondaire à une activation exagérée du système immunitaire et une production dérégulée de cytokines conduisant à une activation et une prolifération lymphocytaire et histiocytaire macrophagique (2).

On distingue les formes primitives pédiatriques des formes secondaires de l'adulte (d'origine infectieuse, néoplasique ou auto-immune). Le pronostic est le plus souvent sombre. La mortalité est variable de 20 à 88% selon les études (3). Le traitement repose sur le protocole HLH-2004 associant une corticothérapie, l'étoposide et la ciclosporine (4).

Les principales causes de mortalité au cours des HLH sont l'absence de contrôle de la maladie et les complications infectieuses. Les champignons sont des agents pathogènes opportunistes pouvant évoluer vers une forme invasive (infection fongique invasive, IFI) dans certaines circonstances de susceptibilité. L'immunité innée et cellulaire jouent un rôle central dans la défense contre ces pathogènes ; un déficit qualitatif ou quantitatif de ces dernières constitue un facteur de risque majeur. D'autres facteurs prédisposants existent : immunosuppression lymphocytaire T ou B, la prise de stéroïdes, l'usage d'antibiothérapie à large spectre, la présence de cathéter et voie veineuse centrale, les traumatismes et les brûlures, les gestes opératoires, le diabète,... Ces facteurs sont le plus souvent présents chez les patients subissant une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, les patients atteints d'hémopathies malignes ou les patients admis en unité de soins intensifs (5). Parmi les IFI, les infections à filamenteux voient leur incidence augmenter, avec en premier lieu les aspergilloses invasives (AI) dont l'incidence ne cesse d'augmenter au cours des dernières années du fait de l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés et des nouvelles thérapeutiques utilisées (6). D'autres

filamenteux moins prévalents constituent une préoccupation émergente comme les mucormycoses. Le pronostic des IFI est sombre malgré l'amélioration des thérapeutiques actives (8-12).

Les infections fongiques peuvent à la fois être la cause et la conséquence de l'HLH. Les infections à *Histoplasma* et *Leishmani* sont ainsi des causes classiques. La littérature actuelle concernant les autres infections fongiques associées à l'HLH repose sur des cas cliniques isolés. Nous avons donc étudié, de manière rétrospective et comparative, les infections fongiques invasives survenant au cours d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire.

MATERIEL ET METHODES

Type d'étude et sélection des sujets à inclure

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) de janvier 2008 à décembre 2020. La recherche des patients à inclure a été menée à partir de la base de donnée du PMSI de l'hôpital en utilisant les codes de la CIM10 D761, D762 et D763. Nous avons également recueilli l'ensemble des patients ayant présenté une image d'hémophagocytose rapportée dans une base de donnée propre au laboratoire d'hématologie des HUS. Nous avons calculé de manière rétrospective le H score pour chaque patient et n'avons finalement inclus que ceux dont le score était supérieur ou égal à 169 permettant d'atteindre une valeur prédictive positive de 80% (17).

Les cas étaient des patients présentant une HLH et développant une IFI au cours de sa prise en charge. Chaque cas était classé selon les critères EORTC concernant les infections fongiques invasives en certaine, probable et possible (19). Nous avons défini un délai > 3 jours entre le diagnostic de l'HLH et le diagnostic d'IFI pour que le patient soit considéré comme un cas.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique institutionnel et enregistrée dans ClinicalTrials.gov (NCT03920735). Les patients vivants ont été invités à donner leur consentement après avoir reçu une lettre d'information.

Collectes des données descriptives relatives aux cas et aux témoins

Nous avons collecté de manière rétrospective des données descriptives au plus proche de l'initiation du traitement (dans les 3 jours précédant ou suivant son introduction). Les paramètres colligés étaient le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes, le taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes, les paramètres de la coagulation (D-dimères, TP, Fibrinogène), les TGO, la CRP, la ferritine, les triglycérides, la créatinine, l'albumine et la bilirubine totale. La survenue d'une insuffisance rénale aiguë était définie par les critères internationaux KDIGO ($\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base).

Nous avons recherché le score IGS II (Index de Gravité Simplifié II) pour tout passage en unité de soins intensifs (21). Lorsqu'il n'était pas disponible, il a été calculé à partir des éléments disponibles. Il a toujours pu être calculé. Nous avons recherché de manière systématique la présence d'un trigger infectieux associé. Nous avons considéré une répllication virale comme significative pour l'EBV et le CMV si la PCR quantitative était $> 3 \log/\text{mL}$. La présence d'image d'hémophagocytose a été définie sur la base des différents comptes-rendus d'analyse cytologique et anatomopathologique disponibles. Les causes sous-jacentes ayant précipité la survenue d'une HLH pouvaient être multiples chez un même patient et donc non exclusives.

Etude statistique

Les variables continues sont présentées sous forme de médianes avec intervalle interquartile (IQR). Les variables catégorielles sont exprimées en nombres avec des pourcentages. Les facteurs associés à la survenue d'une IFI ont été identifiés à l'aide de modèles de régression logistique univariés. Un modèle multivariable a été construit en intégrant les variables avec une p-value $< 0,1$ dans des modèles univariés et/ou une pertinence clinique (utilisation des corticoïdes). Compte tenu du nombre modéré d'événements dans notre population d'étude, nous avons effectué une procédure de sélection de variables par étapes basées sur le critère d'information d'Akaike pour réduire le nombre de variables à celles les plus associées à la survenue d'une IFI. La qualité de l'ajustement du modèle logistique multivariable a été évaluée à l'aide du test de Hosmer-Lemeshow. La multicolinéarité a été vérifiée à l'aide du facteur d'inflation de la variance

(FIV) garantissant qu'aucun facteur n'avait un FIV >2. Les résultats sont présentés sous forme de rapports de cotes (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %). La survie globale (SG) a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et le décès, quelle qu'en soit la cause. La SG a été censurée à 12 semaines et a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques associés à la SG ont été déterminés à l'aide de modèles de Cox. Le modèle multivarié incluait toutes les variables avec une valeur de $p < 0,1$ en analyse univariée. Les résultats sont présentés sous forme de risques relatifs (HR) avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.1.1. Équipe de base R (2021). R : Un langage et un environnement pour le calcul statistique. R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche. URL <https://www.R-project.org/>.

RESULTATS

Description de la cohorte de patient HLH

Nous avons identifié 188 suspicions de HLH. Parmi eux, 56 cas n'ont pas été retenus car présentaient un H Score < 169. Parmi les exclus, 29 cas correspondaient à un sepsis, 11 à une hémopathie maligne, 8 à une maladie auto-immune, 5 à une microangiopathie thrombotique, 2 à un déficit immunitaire primitif et 1 à une carence en vitamine B1. Nous avons donc retenu 132 cas d'HLH avec un H Score > 169.

L'âge médian était de 55 ans (0,1-89). Cinquante-neuf patients ont nécessité un transfert en unité de soins intensifs (USI). La médiane du score IGS II était 60 (range, 15-105). La médiane du H Score était de 235 (range, 174-321).

Sur le plan étiologique, 57 HLH (43%) étaient associées à une hémopathie maligne et 4 avec un néoplasme solide. Parmi les hémopathies malignes, nous avons recensé 12 lymphomes T, 26 lymphomes B de haut grade, 1 lymphome B de bas grade, 1 myélome multiple, 7 lymphomes de Hodgkin, 5 leucémies aiguës myéloïdes, 2 leucémies aiguës lymphoïdes, 2 myélodysplasies et une myélfibrose. Nous avons retrouvé une infection pour 87 cas (66%) ; elle était seule cause de l'HLH dans 38 cas, associée à une néoplasie pour 37 cas, à une maladie

auto-immune pour 11 cas et à une cause héréditaire pour 1 cas. Les causes virales étaient majoritaires : 65 cas (49%) étaient associés à une infection virale, 31 (23%) à une infection bactérienne, 3 à une cause parasitaire et 2 à une cause fongique. Les principaux triggers étaient l'EBV pour 32 cas (37% des causes infectieuses) et le CMV pour 13 cas (15% des causes infectieuses). Les autres causes étaient moins fréquentes (Parvovirus B19 n=7, HSV n=2, Dengue n=2, SARS-CoV2 n=2). Une cause auto-immune a été retrouvée dans 19 cas ; il s'agissait majoritairement de Lupus érythémateux systémique (LES, n=7) et de maladie de Still de l'adulte (AOSD, n=8). Les causes héréditaires étaient largement minoritaires avec seulement 3 cas. Aucune cause n'a été retrouvée pour 12 patients. L'ensemble des données de la cohorte sont résumées dans le **tableau 1**.

Traitements utilisés dans le traitement de l'HLH

Concernant les traitements utilisés, la corticothérapie a été le traitement le plus fréquemment utilisé dans 103 situations. De l'étoposide a été administré chez 29 patients, du Rituximab chez 15 patients et de la ciclosporine chez 6 patients. Les autres traitements utilisés étaient l'Alemtuzumab (n=3), de la cyclophosphamide (n=2) et les IgIV (n=11). Une chimiothérapie a été administrée dans 19 cas et à chaque fois l'HLH était associée à une hémopathie maligne **(Tableau 1)**.

La corticothérapie est le traitement majoritairement utilisé et ce pour toutes les causes d'HLH. Au cours des néoplasies, les principaux traitements complémentaires utilisés étaient l'étoposide, la chimiothérapie et le rituximab (33%, 32% et 23% respectivement) alors qu'au cours des maladies auto-immunes, les IgIVs, l'étoposide et la ciclosporine étaient majoritaires (respectivement 26%, 21% et 21%). Au cours des causes idiopathiques, seuls les IgIVs et l'étoposide ont été utilisés en complément de la corticothérapie. 19 patients n'ont pas bénéficié de traitement spécifique pour diverses raisons : évolution spontanément favorable, évolution favorable après traitement exclusif de la cause (antibiothérapie, chimiothérapie) ou du fait de la mise en place de soins palliatifs en raison d'un pronostic global défavorable. La médiane de temps entre les premiers signes d'HLH et l'instauration du traitement était de 2 jours (0-31 jours).

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques générales	
Age (années, médiane, IQR)	55.0 (23.8-68.6)
Sexe M/F, n (%)	72 (54.5) / 60 (45.5)
Admission en réanimation, n (%)	59 (44,7)
Score IGS II (médiane, IQR) (n=59)	60 (44,5-81,3)
HScore (médiane, IQR)	235 (207-271)
Causes de l'HLH^a	
Infections (n=87)	
EBV	32
CMV	13
Parvovirus B19	7
HSV	3
Dengue	2
Autres virus	7
Pneumonie bactérienne	13
Bactériémie/endocardite	15
Autres infections bactériennes	3
Infections parasitaires	2
Infections fongiques	2
Hémopathies malignes et tumeurs solides (n=61)	
Lymphome T	12
Lymphome B	27
Lymphome de Hodgkin	7
Leucémie aigüe	7
Autres hémopathies malignes	4
Tumeurs solides	4
Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires (n=19)	
Maladie de Still de l'adulte / AJI	8
Lupus érythémateux systémique	7
Autres maladies autoimmunes ou inflammatoire	4
HLH familiale	3
Idiopathique, sans cause retrouvée	12
Traitements de l'HLH	
Corticostéroïdes	103
Etoposide	29
Chimiothérapie ciblant la néoplasie sous jacente	18
Rituximab	15
Cyclosporine	6
Immunoglobulines intraveineuses	11

^a Un patient peut avoir plusieurs causes d'HLH simultanément

^b Un patient peut avoir plusieurs causes d'infections simultanément

^c SARS-CoV2 (n=2), Influenza Virus (n=2) VIH (n=1), HHV6 (n=1), HHV8 (n=1)

^d Infection abdominale d'origine bactérienne (n=2), ostéomyélite bactérienne (n=1)

^e Paludisme (n=2), leishmaniose viscérale (n=1)

^f Aspergillose invasive (n=1), Candidémie (n=1)

^g Syndrome myélodysplasique (n=2), myélome multiple and myélofibrose (n=1 each)

^h Breast cancer, osteosarcoma, neuroblastoma, glioblastoma (n=1 each)

ⁱ Mixed connective tissue disease, autoimmune cytopenia, Kawazaki disease, limbic encephalitis (n=1 each)

Infections fongiques invasives et facteurs de risque

Nous avons retrouvé 20 infections fongiques probables ou certaines selon les critères EORTC chez 17 patients différents : 13 infections aspergillaires invasives (AI), 3 infections invasives à *Candida*, 2 mucormycoses et 2 pneumocytoses. Nous avons recensé 3 co-infections : une association AI-mucormycose, une association AI-Pneumocytose et une association AI-*Candida* (**Tableau 2**). La médiane entre le diagnostic de l'HLH et le diagnostic de l'IFI était de 23 jours (range : 4-81). La médiane entre le début du traitement de l'HLH et le diagnostic d'IFI était de 16 jours (4-73 jours). L'incidence des IFI sur la période d'étude de 12 ans était de 15,9% et celle des AI de 9,8%.

Dans l'analyse univariée, les facteurs associés à la survenue d'une IFI sont résumés dans le **tableau 3** avec une valeur de $p < 0,05$. L'analyse multivariée a permis d'identifier 5 facteurs associés à la survenue d'une IFI au cours d'une HLH : le sexe masculin (OR 4,97 IC1,14-21,70 ; $p = 0,033$), une admission en unité de soins intensifs et réanimation (OR 13,21 IC2,76-63,30 ; $p = 0,001$), un taux de plaquettes $< 50\text{G/L}$ (OR 4,42 IC0,79-24,79 ; $p = 0,091$), une HLH associée à une néoplasie (OR 4,63 IC1,10-19,38 ; $p = 0,036$) et un traitement utilisant de l'étoposide (OR 3,87 IC1,06-14,15 ; $p = 0,041$) (**Tableau 4**).

Partant de ces données, nous avons construit un score de risque d'IFI utilisant ces 5 facteurs. L'aire sous la courbe de la courbe ROC était de 0,89 (0,83-0,95) (**Figure 7**). Avec un seuil à 5, nous avons obtenu une sensibilité à 100% et une spécificité à 62,6%. La valeur prédictive négative pour ce seuil était de 100% permettant d'écarter le risque d'IFI lorsque le score est inférieur à 5. Ainsi 72 patients inclus avaient un score < 5 et aucun n'a présenté d'IFI (**Tableau 5**).

Tableau 2. Caractéristiques des IFI parmi 17 patients (n=20)

Germes impliqués dans les IFI	
Aspergillose invasive	13
Candidose invasive	3
Pneumocytose	2
Mucormycose	2

Tableau 3. Facteurs de risque d'IFI au cours des HLH, analyse univariée

Caractéristiques	Absence d'IFI (n=115)	Présence d'une IFI (n=17)	OR (95% IC)	P value
Caractéristiques biologiques et cliniques				
Age	54.0 (22-68)	63.0 (35-71)	1.01 (0.99-1.04)	0.231
Sexe (masculin)	59 (51.3)	13 (76.5)	3.08 (0.95-10.03)	0.061
Admission en réanimation	45 (39.1)	14 (82.4)	7.26 (1.97-26.68)	0.003
IGSII	57 (44-76)	73 (60 to 84)	1.02 (0.99-1.05)	0.150
HScore	234 (204-270)	251.0 (233-283)	1.01 (1.00-1.02)	0.095
Fièvre (T>39.4°C)	36 (31.3)	2 (11.8)	0.29 (0.06-1.35)	0.115
Splénomégalie	49 (44.1)	8 (47.1)	1.12 (0.40-3.13)	0.822
Insuffisance rénale aiguë	31 (27.0)	9 (52.9)	3.05 (1.08-8.60)	0.035
Bilirubine >60 µmol/L	28 (24.3)	10 (58.8)	4.44 (1.54-12.76)	0.006
Albumine <25 g/L	67 (58.8)	13 (76.5)	2.28 (0.70-7.43)	0.171
Hémoglobine <8 g/dL	60 (52.2)	11 (64.7)	1.68 (0.58-4.85)	0.337
Plaquettes <50 G/L	64 (55.7)	15 (88.2)	5.98 (1.31-27.34)	0.021
Leucocytes (G/L)	2.5 (1.3-3.9)	1.5 (0.9-7.1)	1.05 (0.97-1.14)	0.204
Lymphocytes (G/L)	0.3 (0.2-0.5)	0.3 (0.0-0.3)	0.30 (0.05-1.91)	0.202
Neutrophiles (G/L)	1.3 (0.5-2.7)	0.9 (0.4-2.8)	1.04 (0.96-1.14)	0.337
Fibrinogène (g/L)	1.9 (1.1-4.4)	1.0 (0.8-1.5)	0.60 (0.39-0.92)	0.020
D-dimères (ug/L)	5980 (3340-14290)	9085 (3235-16790)	1.00 (1.00-1.00)	0.424
TP <60%	57 (49.6)	14 (82.4)	4.75 (1.29-17.41)	0.019
DIC	47 (40.9)	12 (70.6)	3.47 (1.15-10.51)	0.028
Ferritine >6000 mg/L	83 (72.2)	14 (82.4)	1.80 (0.48-6.68)	0.380
ASAT >200 IU/L	54 (47.0)	8 (47.1)	1.00 (0.36-2.79)	0.994
CRP	119 (56-192)	121 (73-247)	1.00 (1.00-1.01)	0.481
Hémophagocytose	85 (73.9)	13 (76.5)	1.15 (0.35-3.79)	0.822
Etiologies de l'HLH				
Néoplasie	48 (41.7)	3 (76.5)	4.54 (1.39-14.77)	0.012
Infection	76 (66.1)	11 (64.7)	0.94 (0.32-2.73)	0.911
Maladie auto-immune	17 (14.8)	2 (11.8)	0.77 (0.16-3.67)	0.741
Trigger EBV	29 (25.2)	3 (17.6)	0.64 (0.17-2.37)	0.499
Trigger CMV	11 (9.6)	2 (11.8)	1.26 (0.25-6.25)	0.777
Traitements de l'HLH				
Etoposide	20 (17.4)	9 (52.9)	5.34 (1.84-15.54)	0.002
Ciclosporine	4 (3.5)	2 (11.8)	3.70 (0.62-21.96)	0.150
IgIV	10 (8.7)	1 (5.9)	0.66 (0.08-5.48)	0.697
Corticoïdes	87 (75.7)	16 (94.1)	5.15 (0.65-40.59)	0.120

Tableau 4. Facteurs de risque d'IFI au cours des HLH, analyse multivariée

Caractéristiques	OR (95% CI)	p-value
Sexe masculin	4.97 (1.14; 21.70)	0.033
Admission en réanimation	13.21 (2.76; 63.30)	0.001
Plaquettes <50G/L	4.42 (0.79; 24.79)	0.091
HLH associée à une néoplasie	4.63 (1.10; 19.38)	0.036
Traitement par Etoposide	3.87 (1.06; 14.15)	0.041

Figure 7. Courbe ROC du Score HLH-IFI

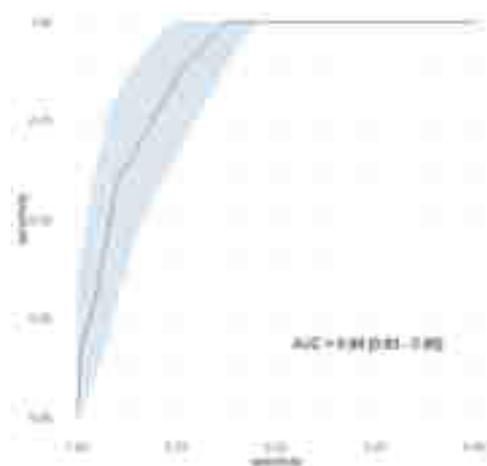


Tableau 5. Paramètres inclus dans le score HLH-IFI et pondération en fonction du risque

Critères	Points
Traitement par étoposide	1
Plaquettes < 50G/L	1
Sexe masculin	2
HLH associée à une néoplasie	2
Admission en réanimation	3

Survie et facteurs de risque de décès

La survie actuarielle globale à 12 et 52 semaines étaient de 67% (n=88) et 50% (n=66) respectivement. Les facteurs associés à la mortalité à 12 semaines en analyse univariée sont résumés dans le **tableau 6**. En analyse multivariée, l'âge, l'admission en réanimation, un taux de plaquettes <50G/L, une hémoglobine <8g/dL et une HLH associée à une hémopathie étaient associées à un mortalité significativement plus importante à 12 semaines. (**Tableau 7, Figure 2**). La survenue d'une IFI étaient associée à une surrisque de mortalité à 12 semaines (HR: 3.87; 95% CI 1.52-9.83) en analyse univariée mais pas en analyse multivariée (**Figure 3**).

Tableau 6. Facteurs de risque de décès à 12 semaines, analyse univariée (n=132)

Caractéristiques	HR (95% IC)	P value
Age	1.02 (1.01-1.03)	0.004
Sexe (masculin)	0.94 (0.53-1.65)	0.821
Admission en réanimation	4.25 (2.28-7.93)	<0.001
IGS II	1.03 (1.01-1.05)	<0.001
HScore	1.00 (1.00-1.01)	0.210
Fièvre (T>39.4°C)	0.43 (0.20-0.91)	0.027
Splénomégalie	1.35 (0.76-2.41)	0.311
Insuffisance rénale aiguë	3.64 (2.06-6.43)	<0.001
Bilirubine >60 µmol/L	2.32 (1.31-4.12)	0.004
Albumine <25 g/L	3.26 (1.58-6.73)	0.001
Hémoglobine <8 g/dL	6.13 (2.86-13.14)	<0.001
Plaquettes <50 G/L	6.20 (2.63-14.62)	<0.001
Leucocytes (G/L)	1.00 (0.94-1.06)	0.879
Lymphocytes (G/L)	1.88 (0.88-4.03)	0.102
Neutrophiles (G/L)	1.51 (0.57-3.97)	0.406
Fibrinogène (g/L)	0.96 (0.84-1.09)	0.707
D-dimères (ug/L)	1.00 (1.00-1.00)	0.507
TP <60%	2.79 (1.49-5.20)	0.001
CIVD	2.15 (1.21-3.82)	0.009
Ferritine >6000 mg/L	2.07 (0.97-4.41)	0.061
ASAT >200 IU/L	1.37 (0.78-2.42)	0.273
CRP	1.00 (1.00-1.01)	0.083
Images d'émophagocytose	1.28 (0.65-2.50)	0.477
Etiologies de l'HLH		
Néoplasie	2.89 (1.57-5.33)	0.001
Infection	2.09 (1.07-4.11)	0.031
Maladie auto-immune	0.43 (0.18-1.00)	0.051
Trigger EBV	1.36 (0.73-2.54)	0.332
Trigger CMV	1.06 (0.42-2.67)	0.908
Traitements de l'HLH		
Etoposide	1.69 (0.92-3.12)	0.092
Cyclosporine	0.85 (0.21-3.51)	0.824
IgIV	0.65 (0.20-2.09)	0.471
Corticoïdes	0.97 (0.48-1.94)	0.923
Présence d'une IFI	2.50 (1.30-4.82)	0.006

Tableau 7. Facteurs de risque de décès à 12 semaines, analyse multivariée (n=132)

Caractéristiques	HR (95% CI)	p-value
Age	1.01 (1.00 ; 1.03)	0.042
Admission en réanimation	2.65 (1.38 ; 5.10)	0.003
Plaquettes <50G/L	3.64 (1.51 ; 8.77)	0.019
Hémoglobine <8g/dL	2.60 (1.17 ; 5.80)	0.004
HLH associée à une néoplasie	2.19 (1.04 ; 4.54)	0.038
HLH associée à une infection	1.75 (0.87 ; 3.53)	0.120

Figure 2. Evaluation de la survie en fonction de la cause de l'HLH à 12 et 52 semaines

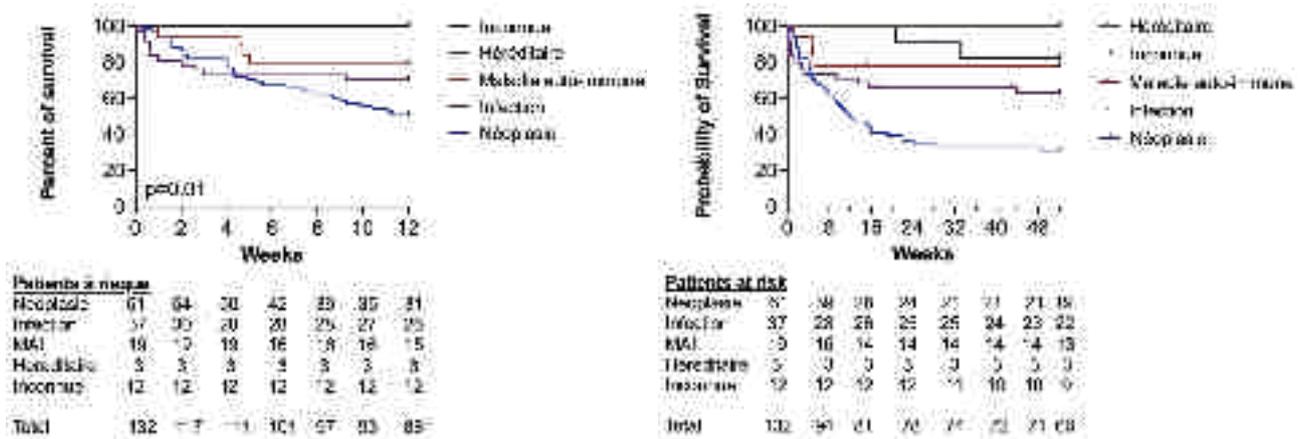
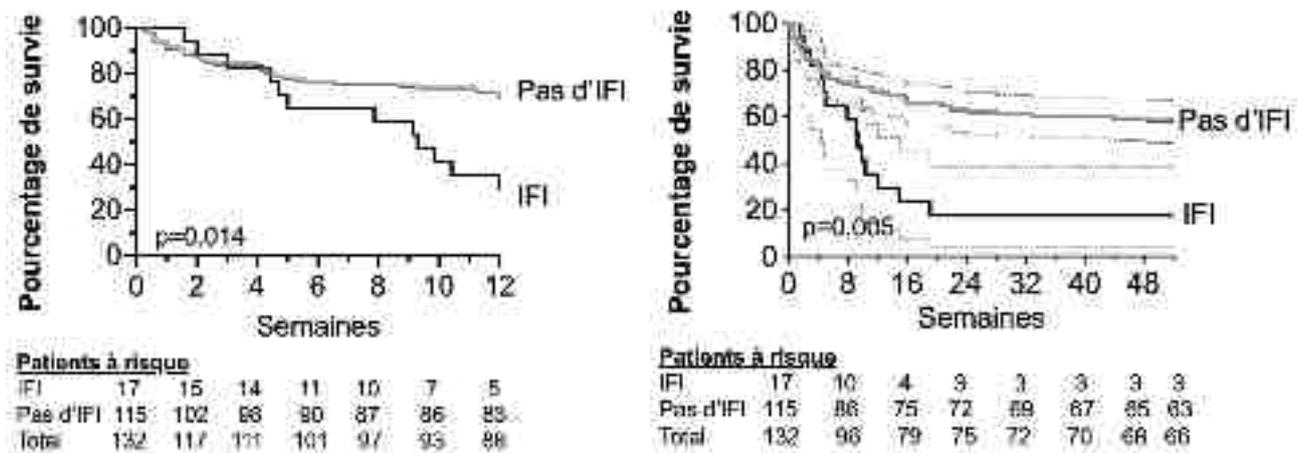


Figure 3. Evaluation de la survie à 12 et 52 semaines en fonction de la présence ou non d'une IFI



DISCUSSION

Notre étude est, à notre connaissance, la première à se concentrer sur les infections fongiques après l'apparition de l'HLH. Nous avons rétrospectivement retrouvé 132 cas de HLH éligibles à l'analyse. Dix-sept (12,9 %) patients ont développé une IFI, principalement une AI.

Éléments descriptifs de la cohorte et comparaison à la littérature

Les tumeurs malignes et les infections étaient les déclencheurs les plus fréquents de HLH dans notre cohorte. Ceci est cohérent avec la littérature récente comme Birndt et al. ont rapporté une

cohorte de 137 cas de LHH dont les causes infectieuses et néoplasiques étaient les affections les plus fréquentes avec respectivement 61 (44,5 %) et 48 cas (35,0 %) (23). L'EBV (n = 21, 15,3 %) et le CMV (n = 4, 2,9 %) étaient les déclencheurs infectieux les plus récurrents. Dans notre cohorte, l'EBV représente 32 (24,2%) cas, mais seulement 6 sans autre déclencheur identifié. Parmi les tumeurs malignes, les syndromes lymphoprolifératifs étaient majoritaires dans notre cohorte avec plus de lymphoproliférations B que T. Cela se démarque des séries asiatiques d'HLH où les lymphomes T sont la principale malignité en raison de leur incidence plus élevée dans ces pays (24). Il est important de noter que l'HLH peut être déclenchée par plus d'une condition, la malignité et l'infection étant la combinaison la plus courante de déclencheurs. Selon les recommandations (5, 6, 25), les corticoïdes, l'étoposide et la chimiothérapie ciblant la malignité sous-jacente étaient les principaux traitements chez nos patients.

Facteurs de risques d'infections fongiques invasives au cours des HLH

Dans notre cohorte, nous avons retrouvé 20 cas d'IFI chez 17 patients différents en utilisant des définitions consensuels, principalement des AI. La littérature concernant les documentations d'IFI au cours des HLH est rare. Sung et al. avaient décrit une cohorte de 20 enfants atteints d'HLH d'origine familiale dont les auteurs rapportaient la cause de décès. Parmi les 12 enfants décédés, 6 l'étaient à cause d'IFI : une AI dans 3 cas, une infection à *Fusarium* dans 1 cas et à une candidémie dans 2 cas (27). En dehors de cette étude, aucune ne s'est penchée sur les complications fongiques au cours de l'HLH. Les signes d'infections peuvent être confondus avec les manifestations cliniques de l'HLH (fièvre, syndrome inflammatoire, état de choc) comme cela a été rapporté par Larbcharoensub et al., chez quatre enfants développant une IA dans le cadre d'une HLH associée à un syndrome de choc de la dengue (28).

L'immunité antifongique implique conjointement l'immunité cellulaire innée et adaptative. La polarisation th1 et th17 de la réponse immunitaire permet la production d'IFN α et d'IL17 et le recrutement d'effecteurs cellulaires, principalement de lymphocytes T CD8 cytotoxiques et de polynucléaires neutrophiles. Ces derniers jouent un rôle clé dans l'immunité antifongique (29). Or l'absence de réponse cellulaire efficace constitue la pierre angulaire de la physiopathologie de

l'HLH. Par ailleurs, la neutropénie est un élément fréquent au cours de d'HLH. L'HLH constitue donc un déficit immunitaire acquis dont le mécanisme est double : quantitatif par la neutropénie induite et qualitatif par l'absence de cytotoxicité efficace des lymphocytes T CD8+.

D'autres mécanismes peuvent être impliqués dans la survenue des IFI au cours des HLH. Premièrement, nous avons retrouvé un lien fort entre la survenue d'une IFI et la présence d'une hémopathie maligne sous-jacente. En effet, 13 des 57 (23%) patients atteints d'HLH associée à une néoplasie ont développé une IFI. L'association entre la survenue d'une IFI et les HLH associées aux néoplasies étaient significative dans notre analyse multivariée ($p=0,036$) et ce paramètre a été intégré dans notre score HLH-IFI.

Concernant les IFI au cours des hémopathies malignes, la littérature est abondante, en particulier au cours de la leucémie aiguë (LA) et des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (alloHSCT). Leur survenue est principalement associée à la chimiothérapie initiale et à la neutropénie prolongée induite. Au cours de l'alloHSCT, l'incidence des IFI est comprise entre 2,7 à 23 % selon les études (30). A l'inverse, la survenue d'IFI au cours des hémopathies lymphoïdes est globalement plus rare, inférieur à 2% (30). Parmi les patients dont l'HLH s'est compliquée d'une IFI, la majorité des néoplasies retrouvées étaient des hémopathies lymphoïdes (11/13 soit 85%) et 12 des 49 (24,5%) HLH associées à une hémopathie lymphoïde se sont compliquées d'une IFI.

De plus, les traitements utilisés sont fortement immunosuppresseurs. La corticothérapie, largement connue comme un facteur de risque majeur d'IFD (31) constitue la pierre angulaire de la prise en charge de l'HLH. Dans notre étude, le traitement par corticoïdes tendait à augmenter le risque d'IFI sans atteindre la significativité statistique. A l'inverse, l'étoposide était significativement associé à la survenue d'une IFI ($p=0,041$), la neutropénie et la déplétion des lymphocytes T induites pouvant probablement expliquer ce lien (31).

Les plaquettes étaient associées dans notre étude à la survenue d'une IFI dans l'analyse uni- et multivariée. L'activité antifongique des plaquettes a déjà été décrite et semblent impliquée plusieurs mécanismes. Les plaquettes activées libèrent le contenu de leur granule possédant notamment une activité antimicrobiennes. Les cytokines libérées participent au recrutement des

médiateurs de l'immunité (CCL4, CCL5, CCL7, IL-1b,...) (32). De plus, les plaquettes activées peuvent recruter les molécules du complément et ainsi améliorer la clairance des agents pathogènes (33). Les plaquettes peuvent interagir avec les polynucléaires neutrophiles et participer au processus d'immunothrombose aboutissant à la capture d'agents pathogènes circulants, ceci dans le but de limiter leur dissémination (32). Enfin, les plaquettes peuvent agir en synergie avec des agents antifongiques contre les espèces d'*Aspergillus* (34, 35). Nouer et al. ont déjà mis en évidence l'activité antifongique des plaquettes dans une étude clinique rétrospective, portant sur 98 patients atteints de myélomes multiples. Un faible nombre de plaquettes avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques était associé à un risque d'IFI (36).

Enfin, nous avons noté une association forte entre la survenue d'une IFI et le fait d'être admis en unité de réanimation ($p=0,001$). La réanimation constitue un lieu privilégié de survenue des IFI par la densité et le caractère invasifs de soins mis en œuvre comme cela a déjà été décrit par ailleurs (37). Les anomalies de la coagulation sont uniquement associées à la survenue d'une IFI dans l'analyse univariée. Elles sont probablement le témoin d'une présentation clinique initiale péjorative (38).

La survie globale était de 66/132 (50%) ce qui est proche des valeurs habituellement retrouvées dans la littérature (23, 39). La survenue d'une IFI avait un impact péjoratif fort sur la survie dans l'analyse univariée mais qui n'a pas été retrouvé dans l'analyse multivariée.

Intérêt de la prophylaxie antifongique

Malgré l'amélioration et la diversification des thérapeutiques antifongiques, les IFI restent souvent fatales (40). Il est classiquement retenu un seuil d'incidence $>5-6\%$ comme pouvant justifier l'introduction d'une prophylaxie (41). Les infections à germes filamenteux étaient largement les plus représentées dans notre étude (13 AI et 2 mucormycoses). L'incidence cumulée des infections à germes filamenteux était de 11,3% et de 9,8% pour les AI. Le score HLH-IFI que nous proposons peut aider les cliniciens dans leur décision de débiter une prophylaxie. Un score <5 était associée à une valeur prédictive négative de 100%. Ainsi, les

patients avec un score <5 , qui représentaient plus de la moitié des patients inclus dans notre étude, ne nécessiteraient pas de prophylaxie.

Ceci est corroboré par les recommandations relatives à la prise en charge des HLH associée aux néoplasies qui conseillent l'introduction d'une prophylaxie contre les infections à champignons filamenteux et *P. jirovecii* (30). Le posaconazole est actuellement le plus classiquement utilisé dans les services d'hématologie dans la prévention de ces infections suivant les recommandations européennes de l'ECIL. Seulement 11 personnes bénéficiaient d'une prophylaxie de ce type dans notre cohorte et aucun n'a développé d'IFI. Parmi eux, 6 avaient un score HLH-IFD ≥ 5 les exposant à risque d'IFI.

Il existe une probable sous-estimation du nombre de cas d'IFI mais également de HLH. Dans le cas des IFI, la présence de nombreux facteurs confondants pouvant survenir à la fois au cours d'un sepsis ou d'une HLH (fièvre, syndrome inflammatoire biologique) peuvent faire omettre aux cliniciens la réalisation d'une exploration microbiologique exhaustive. A l'inverse, la rareté de l'HLH en fait une maladie probablement sous diagnostiquée. Néanmoins, ce défaut de déclaration dans les rapports d'hospitalisation a été en partie compensé par l'analyse d'un registre issu laboratoire d'hématologie colligeant les analyses cytologiques retrouvant des images d'hémophagocytose.

L'HLH présente un pronostic sombre en l'absence de traitement. Les traitements immunosuppresseurs, particulière ceux ciblant les lymphocytes T, sont la pierre angulaire du traitement de son traitement mais expose le patient au risqué infectieux. Les IFI sont ici décrites comme une complication fréquentes des HLH. De ce fait, l'utilisation de thérapie ciblée, moins immunosuppressive peut constituer une autre manière de diminuer l'exposition du patient au risqué infectieux. Les inhibiteurs de l'IL1 sont utilisés au cours de l'HLH compliquant la maladie de Still de l'adulte. Plus récemment, l'emapalumab, un anticorps anti-IFN γ , a été approuvé au cours des HLH familiales de l'enfant (42).

Références bibliographiques

1. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* **2014**; 383(9927): 1503-16.
2. Schulert GS, Canna SW. Convergent pathways of the hyperferritinemic syndromes. *Int Immunol* **2018**; 30(5): 195-203.
3. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol* **2018**; 13: 27-49.
4. Setiadi A, Zoref-Lorenz A, Lee CY, Jordan MB, Chen LYC. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Lancet Haematol* **2022**; 9(3): e217-e27.
5. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* **2007**; 48(2): 124-31.
6. La Rosee P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* **2019**; 133(23): 2465-77.
7. Keenan C, Nichols KE, Albeituni S. Use of the JAK Inhibitor Ruxolitinib in the Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol* **2021**; 12: 614704.
8. Marsh RA, Allen CE, McClain KL, et al. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatr Blood Cancer* **2013**; 60(1): 101-9.
9. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* **2009**; 52(3): 197-205.
10. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* **2015**; 60(5): 713-20.
11. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **2016**; 387(10020): 760-9.
12. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* **2016**; 16(7): 828-37.
13. Jabr R, El Atrouni W, Male HJ, Hammoud KA. Histoplasmosis-Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Review of the Literature. *Can J Infect Dis Med Microbiol* **2019**; 2019: 7107326.
14. Pan M, Qiu Y, Zeng W, et al. Talaromycosis-Associated Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Nine Human Immunodeficiency Virus-Negative Patients: A Multicenter Retrospective Study. *Infect Drug Resist* **2019**; 12: 3807-16.

15. Zeng Q, Jin Y, Yin G, et al. Peripheral immune profile of children with *Talaromyces marneffe* infections: a retrospective analysis of 21 cases. *BMC Infect Dis* **2021**; 21(1): 287.
16. Delavigne K, Berard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica* **2014**; 99(3): 474-80.
17. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* **2014**; 66(9): 2613-20.
18. Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol* **2015**; 168(1): 63-8.
19. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* **2020**; 71(6): 1367-76.
20. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2012**; 186(1): 56-64.
21. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* **1993**; 270(24): 2957-63.
22. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci* **2012**; 1272: 23-30.
23. Birndt S, Schenk T, Heinevetter B, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: collaborative analysis of 137 cases of a nationwide German registry. *J Cancer Res Clin Oncol* **2020**; 146(4): 1065-77.
24. Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)* **2014**; 93(2): 100-5.
25. Daver N, McClain K, Allen CE, et al. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Cancer* **2017**; 123(17): 3229-40.
26. Barba T, Maucort-Boulch D, Iwaz J, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. *Medicine (Baltimore)* **2015**; 94(51): e2318.
27. Sung L, King SM, Carcao M, Trebo M, Weitzman SS. Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* **2002**; 24(7): 550-4.
28. Larbcharoensub N, Aroonroch R, Kanoksil W, et al. Infection-associated hemophagocytic syndrome among patients with dengue shock syndrome and invasive aspergillosis: a case series and review of the literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **2011**; 42(5): 1106-12.

29. Gazendam RP, van de Geer A, Roos D, van den Berg TK, Kuijpers TW. How neutrophils kill fungi. *Immunol Rev* **2016**; 273(1): 299-311.
30. Maertens JA, Girmenia C, Bruggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother* **2018**; 73(12): 3221-30.
31. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* **2020**; 41(1): 80-98.
32. Stocker TJ, Ishikawa-Ankerhold H, Massberg S, Schulz C. Small but mighty: Platelets as central effectors of host defense. *Thromb Haemost* **2017**; 117(4): 651-61.
33. Speth C, Rambach G, Lass-Flörl C. Platelet immunology in fungal infections. *Thromb Haemost* **2014**; 112(4): 632-9.
34. Perkhofer S, Trapp K, Nussbaumer W, Dierich MP, Lass-Flörl C. Potential synergistic activity of antimycotic substances in combination with human platelets against *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65(6): 1309-11.
35. Perkhofer S, Trapp K, Striessnig B, Nussbaumer W, Lass-Flörl C. Platelets enhance activity of antimycotic substances against non-*Aspergillus fumigatus* *Aspergillus* species in vitro. *Med Mycol* **2011**; 49(2): 157-66.
36. Nouer SA, Nucci M, Kumar NS, Graziutti M, Restrepo A, Anaissie E. Baseline platelet count and creatinine clearance rate predict the outcome of neutropenia-related invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2012**; 54(12): e173-83.
37. Valade S, Joly BS, Veyradier A, et al. Coagulation disorders in patients with severe hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One* **2021**; 16(8): e0251216.
38. Zilberberg MD, Nathanson BH, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Epidemiology and outcomes of hospitalizations with invasive aspergillosis in the United States, 2009-2013. *Clin Infect Dis* **2018**.
39. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* **2015**; 90(3): 220-4.
40. Nivoix Y, Ledoux MP, Herbrecht R. Antifungal therapy: new and evolving therapies. *Semin Respir Crit Care Med* **2020**; 41(1): 158-74.
41. De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis--has the principle been proven? *N Engl J Med* **2007**; 356(4): 409-11.
42. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* **2020**; 382(19): 1811-22.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L' HLH est une pathologie au pronostic encore sombre (mortalité d'environ 40%) en l'absence de prise en charge précoce (1). Bien que la physiopathologie de chacune des formes primitives ou secondaires d'HLH semblent leur être propre, l'utilisation de médicaments visant à bloquer l'activation lymphocytaire T et le relargage de cytokines associé constitue encore aujourd'hui la première ligne de traitement à toutes les formes de HLH (2). Les thérapeutiques alternatives sont encore rares et l'étoposide et la corticothérapie gardent une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique.

L'utilisation de ces thérapeutiques immunodépressives est associée à une mortalité liée aux traitements (3). A cela s'ajoute un déficit immunitaire secondaire à l'HLH elle-même dont l'origine est mixte : qualitatif lié au dysfonctionnement des lymphocytes T et NK et quantitatif lié à la neutropénie.

Ceci expose tout naturellement le patient à risque infectieux majeur. Comme nous avons pu le retrouver dans notre étude, les IFI compliquent fréquemment l'HLH. Elles sont la cause d'infection par des pathogènes opportunistes, dans notre cas essentiellement du genre *Aspergillus*. Les aspergilloses invasives représentaient 65% des IFI documentées. Leur pronostic est habituellement sombre (4)

Plusieurs facteurs de risque de mortalité ont été retrouvés dans notre cohorte notamment l'âge, la présence d'une HLH associée à une néoplasie, le taux de plaquettes $<50\text{G/L}$, le taux d'hémoglobine $<8\text{ g/dL}$ et une admission en réanimation. La plupart de ces facteurs ont été décrits dans d'autres publications avec des seuils parfois différents.

Il est encore actuellement difficile d'évaluer le risque de décès et d'adapter par conséquent l'intensité du traitement. Les facteurs pronostiques ne permettent actuellement pas

de guider la prise en charge. Seule l'étiologie sous-jacente permet d'appliquer, en plus du traitement spécifique de l'HLH, le traitement de la cause. Récemment deux scores ont été publiés permettant d'évaluer la survie. Le score OHI (optimized HLH inflammatory index) (6) utilisant le récepteur soluble à l'IL2 (sCD25) et la ferritine a été développé dans le cadre restreint des HLH associées aux hémopathies malignes. Il était fortement associé à la survie (HR, 9.3; CI, 3.5-24.9). Un autre score appelé HHLWG-HPI a été développé pour évaluer le risque de mortalité à 5 ans. Il inclut 6 paramètres et utilise différents cut-off permettant l'attribution de points et la définition de 4 catégories : bas risque, risque intermédiaire bas, risque intermédiaire haut et haut risque. Ce score a l'avantage de pouvoir être utilisé quelle que soit la cause de l'HLH (7).

La survenue d'une IFI était associée dans l'analyse univariée à une augmentation de la mortalité à 12 semaines sans être significatif dans l'analyse multivariée. De ce fait, l'utilisation d'une prophylaxie à visée anti-filamenteuse peut permettre d'éviter d'une IFI durant la période initiale de vulnérabilité. Nous avons ainsi pu construire un score (Score HLH-IFD) pouvant aider le clinicien dans sa décision d'introduire ou non une prophylaxie anti-filamenteuse. Par ailleurs, bien que le nombre de pneumocytose soit restreint dans notre étude, compte tenu de l'intensité et de la durée de la corticothérapie utilisée, une prophylaxie semble largement justifiée.

L'utilisation de thérapies ciblées devrait permettre dans l'avenir de minimiser le risque infectieux. Ceci est déjà en parti appliqué au cours des HLH associées aux maladies auto-immunes ; l'utilisation d'anti-IL1 constitue une option efficace au cours des maladies de Still de l'adulte se compliquant d'un SAM (8). L'utilisation d'inhibiteurs de JAKII ouvre une autre voie possible dans le traitement ciblé des HLH (9). Plus récemment, l'utilisation d'emapalumab, un anticorps anti-IFN γ , a permis l'obtention d'une réponse dans > 60% des cas dans une population pédiatrique d'HLH primitive (10).

Références bibliographiques

- (1) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 26 avr 2014;383(9927):1503-16.
- (2) La Rosée P, Horne A, Hines M, von Bahr Greenwood T, Machowicz R, Berliner N, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 6 juin 2019;133(23):2465-77.
- (3) Li J, Wang Q, Zheng W, Ma J, Zhang W, Wang W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine (Baltimore)*. mars 2014;93(2):100-5.
- (4) Henter JI, Samuelsson-Horne A, Aricò M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*. 1 oct 2002;100(7):2367-73.
- (5) Nivoix Y, Ledoux MP, Herbrecht R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2020;41(1):158-74.
- (6) Zoref-Lorenz A, Murakami J, Hofstetter L, Iyer S, Alotaibi AS, Mohamed SF, et al. An improved index for diagnosis and mortality prediction in malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 17 févr 2022;139(7):1098-110.
- (7) Shen Z, Jin Y, Sun Q, Zhang S, Chen X, Hu L, et al. A Novel Prognostic Index Model for Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Multicenter Retrospective Analysis in China. *Front Immunol*. 2022;13:829878.
- (8) Miettunen PM, Narendran A, Jayanthan A, Behrens EM, Cron RQ. Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients. *Rheumatology (Oxford)*. févr 2011;50(2):417-9.
- (9) Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, Wang D, Cui L, Li WJ, et al. A study of ruxolitinib response-based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 16 juin 2022;139(24):3493-504.
- (10) Locatelli F, Jordan MB, Allen C, Cesaro S, Rizzari C, Rao A, et al. Emapalumab in Children with Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1811-22.