



**HAL**  
open science

# Traitement par étoposide dans le syndrome hémophagocytaire secondaire : impact sur la survie et la survenue d'infections associées aux soins

Thibault Dupont

► **To cite this version:**

Thibault Dupont. Traitement par étoposide dans le syndrome hémophagocytaire secondaire : impact sur la survie et la survenue d'infections associées aux soins. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04344464

**HAL Id: dumas-04344464**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04344464v1>**

Submitted on 10 Feb 2024

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

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



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

**UNIVERSITÉ PARIS CITÉ**

Faculté de Santé

**UFR de Médecine**

**Année 2023**

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

Présentée et soutenue publiquement le : 12/10/2023

Par

**Thibault DUPONT**

**Traitement par étoposide dans le syndrome hémophagocytaire  
secondaire: impact sur la survie et la survenue d'infections  
associées aux soins**

Dirigée par Mme la Docteure Sandrine Valade

**JURY**

|  |                |
|--|----------------|
| M. le Professeur Elie Azoulay (PU-PH)  | Président      |
| Mme la Docteure Sandrine Valade (PH)   | Directrice     |
| Mme la Docteure Naïke Bigé (PH)        | Membre du jury |
| M. le Docteur Mathieu Leclerc (MCU-PH) | Membre du jury |
| M. le Docteur Eric Mariotte (PH)       | Membre du jury |
| M. le Docteur Tai Pham (MCU-PH)        | Membre du jury |

## **AVERTISSEMENT**

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

## Résumé et indexation en français

---

### Traitement par étoposide dans le syndrome hémophagocytaire secondaire: impact sur la survie et la survenue d'infections associées aux soins

#### Résumé :

**Contexte:** L'étoposide constitue le traitement symptomatique de référence des formes sévères de syndrome hémophagocytaire secondaire (SHs). L'administration d'étoposide pourrait augmenter le risque d'infection associée aux soins (IAS) en majorant l'immunodépression des patients. Cette étude évalue l'association entre le traitement par étoposide, la survenue d'IAS, et la mortalité chez les patients de réanimation avec un SHs.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, incluant tous les patients adultes de réanimation atteints de SHs entre janvier 2007 et mars 2020. Les IAS ont été définies comme toute infection documentée microbiologiquement pendant le séjour. Pour évaluer les facteurs associés à la survenue d'IAS, nous avons utilisé un modèle de survie à risques compétitifs, en considérant comme événements concurrents la survenue d'une IAS, la sortie de réanimation et le décès. Puis, en utilisant une méthode de pondération par score de propension, le modèle a été ajusté pour tenir compte des facteurs de confusion liés au traitement par étoposide.

**Résultats:** 168 patients âgés en médiane de 49 ans [38, 59] ont été inclus, dont 43 (25.6%) ont présenté au moins une IAS documentée microbiologiquement. Après ajustement, l'étoposide était associé à une incidence plus élevée d'IAS ( $p = 0.007$ ), sans être associé à une modification de la survie ( $p = 0.824$ ). En analyse multivariée, le traitement par étoposide était associé à une incidence plus élevée d'IAS (sHR 3.75 [1.05, 6.67]), alors qu'aucune association avec la survie (sHR 0.53 [0.20, 1.98]) n'a été retrouvée. Les autres facteurs associés à une augmentation de la mortalité après ajustement étaient l'âge, l'immunodépression, le sexe masculin, un score SOFA > 13 et la survenue d'une IAS.

**Conclusion:** Bien que le traitement par étoposide soit associé à une augmentation du taux d'IAS chez les patients avec un SHs, il n'est pas associé à un excès de mortalité. L'utilisation de l'étoposide, conjointement aux soins de support d'organes, reste essentielle chez les patients avec des formes sévères de SHs pour réduire l'orage cytokinique. Les cliniciens doivent connaître le risque infectieux encouru, afin de détecter et traiter rapidement les infections chez ces patients immunodéprimés.

**Spécialité :** Anesthésie-Réanimation

**Mots clés français :** étoposide ; lymphohistiocytose hémophagocytaire ; syndrome d'activation macrophagique ; infection croisée

**Forme ou Genre :**

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

## Résumé et indexation en anglais

---

### **Etoposide treatment in secondary hemophagocytic syndrome: impact on healthcare-associated infections and survival**

#### **Abstract:**

**Background:** Etoposide remains the cornerstone of symptomatic management of critically ill patients with secondary hemophagocytic syndrome (sHS). Risk of healthcare-associated infections (HAIs) in this setting with etoposide has never been assessed. We sought to evaluate the association between etoposide administration, HAIs occurrence and survival in critically ill adult patients with sHS. In this retrospective single-center study conducted in a university hospital ICU between January 2007 and March 2020, all consecutive patients with sHS were included. HAIs were defined as any microbiologically documented infection throughout ICU stay. Competing risk survival analysis was performed to determine factors associated with HAIs. Propensity-score based overlap weighting was performed to adjust for factors associated with etoposide use.

**Results:** 168 patients aged 49 [38, 59] were included. Forty-three (25.6%) patients presented with at least one microbiologically documented HAI throughout ICU stay. After adjustment, cumulative incidence of HAI was higher in patients receiving etoposide ( $p = 0.007$ ), while survival was unaffected by etoposide status ( $p = 0.824$ ). By multivariable analysis, etoposide treatment was associated with a higher incidence of HAIs (sHR 3.75 [1.05, 6.67]), whereas no association with survival (sHR 0.53 [0.20, 1.98]) was found. Other factors associated with increased mortality after adjustment included age, immunodepression, male sex, SOFA score  $> 13$ , and occurrence of HAI.

**Conclusions:** In patients with sHS, etoposide treatment is independently associated with increased occurrence of HAIs whereas no association with survival was found. Intensivists should be aware of increased infectious risk, to promptly detect and treat infections in immunocompromised patients requiring etoposide in this specific setting. Studies to assess benefits from prophylactic anti-infectious agents in this setting are warranted.

**English keywords (MeSH):** etoposide; hemophagocytic syndrome; cross infection; hemophagocytic lymphohistiocytosis

#### **Publication type:**

[MeSH : Academic Dissertation](#)

## Liste des abréviations

---

- APC: Cellule présentatrice d'antigène
- ALAT: Alanine aminotransférase
- ASAT: Aspartate aminotransférase
- CIVD: Coagulation Intravasculaire Disséminée
- CMV: Cytomégalovirus
- EBV: Epstein Barr Virus
- ECDC: European Center of Disease Control
- ERV: *Enterococcus spp* résistant à la vancomycine (ERV)
- FHL: Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale
- HHV: Herpèsvirus humain
- HLH: Lymphohistiocytose hémophagocytaire
- HSV: Herpes Simplex Virus
- INF: Interféron
- IAS: Infection associée aux soins
- IL: Interleukine
- JAK: Janus kinase
- KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
- LDH: Lactate déshydrogénase
- LED: Lupus érythémateux disséminé
- NK: Natural Killer
- PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
- SAM: Syndrome d'activation macrophagique
- SARM: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline
- SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- SH: Syndrome hémophagocytaire
- SHs: Syndrome hémophagocytaire secondaire
- SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment
- Th: T-helper
- TNF: Tumor Necrosis Factor
- TP: Taux de prothrombine
- VHB: Virus de l'hépatite B
- VHC: Virus de l'hépatite C
- VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VZV: Virus Varicelle Zona

# Table des matières

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS</b> .....   | <b>2</b>  |
| <b>RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS</b> .....  | <b>6</b>  |
| <b>RESUME ET INDEXATION EN ANGLAIS</b> .....   | <b>7</b>  |
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....  | <b>8</b>  |
| <b>1 : INTRODUCTION</b> .....  | <b>10</b> |
| 1.1 LE SYNDROME HEMOPHAGOCYTAIRE .....   | 10        |
| 1.1.1 <i>Définition générale</i> .....   | 10        |
| 1.1.2 <i>Physiopathologie</i> .....  | 10        |
| 1.1.3 <i>Formes cliniques</i> .....  | 13        |
| 1.1.4 <i>Epidémiologie</i> .....   | 15        |
| 1.1.5 <i>Présentation clinique et diagnostic</i> .....   | 18        |
| 1.1.6 <i>Modalités de traitement</i> .....   | 22        |
| 1.2 LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS (IAS) .....   | 26        |
| 1.2.1 <i>Définition et épidémiologie en réanimation</i> .....                                      | 26        |
| 1.2.2 <i>Microbiologie des infections associées aux soins</i> .....                                | 27        |
| 1.2.3 <i>Utilisation des antibiotiques et antibiorésistance</i> .....                              | 27        |
| 1.2.4 <i>Problématique : Les IAS sont-elles favorisées par le traitement par étoposide ?</i> ..... | 28        |
| <b>2 : ARTICLE ORIGINAL</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>3 : DISCUSSION</b> .....  | <b>49</b> |
| <b>4 : CONCLUSION</b> .....  | <b>53</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....   | <b>54</b> |
| <b>TABLE DES FIGURES</b> .....   | <b>59</b> |
| <b>TABLE DES TABLEAUX</b> .....  | <b>60</b> |
| <b>ANNEXES</b> .....   | <b>61</b> |

# 1 - Introduction

---

## 1.1 Le syndrome hémophagocytaire

### 1.1.1 Définition générale

Le syndrome hémophagocytaire (SH), syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH), est une pathologie rare et sévère, qui correspond à une réponse immunitaire disproportionnée hyperinflammatoire en réponse à un facteur déclenchant. Il est le résultat de la coexistence d'une immunodépression (héréditaire ou acquise) entraînant un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T CD-8 et des cellules Natural Killer (NK), et d'une stimulation antigénique d'origine infectieuse ou non (**Figure 1**). Cela entraîne une hyperactivation non contrôlée et non résolutive de la réponse immunitaire innée cellulaire, une activation secondaire des macrophages, un relargage cytokinique excessif, causant un état d'hyperinflammation systémique responsable de défaillances d'organe.

### 1.1.2 Physiopathologie

#### 1.1.2.1 *La réponse immunitaire cellulaire normale repose en partie sur la cytotoxicité des cellules NK et des lymphocytes T-CD8*

Lors d'une réponse immunitaire normale, les cellules présentatrices d'antigène (APC) activent les lymphocytes T-CD4 (LT CD4) naïfs qui se différencient en lymphocytes T-helpers de type 1 (Th1), 2 (Th2) ou 17 (Th17). Ces lymphocytes dits auxiliaires guident le type de réponse immunitaire par des profils de sécrétion de cytokines distincts<sup>1</sup>. La réponse Th1 est responsable de l'activation de l'immunité innée cellulaire à visée anti-infectieuse ou anti-tumorale, alors que la réponse Th2 est responsable de l'activation de l'immunité humorale.

La réponse de type Th1 est caractérisée par une sécrétion prédominante d'interféron gamma (INF- $\gamma$ ) (**Figure 1**). Elle permet, entre autres, l'activation et la prolifération des cellules effectrices de l'immunité innée que sont les cellules NK et les lymphocytes T-CD8, qui exercent leur fonction de cytotoxicité directe sur les cellules cibles infectieuses ou tumorales. Les cellules effectrices permettent le recrutement des macrophages qui secrètent des cytokines



pro-inflammatoires telles que l'IL6, le TNF- $\alpha$  ou l'IL1 et permettent la clairance des pathogènes par phagocytose. La cytotoxicité directe exercée par les lymphocytes T-CD8 et les cellules NK est médiée par le système perforine/granzyme<sup>2</sup> dont les composants sont synthétisés, transportés au sein de granules intracytoplasmiques le long des filaments d'actine, et délivrés par exocytose à la surface de la cellule cible. Cette dégranulation permet à la perforine de s'insérer sur la membrane cellulaire et de former un pore membranaire qui conduit à la lyse osmotique de la cellule, et à la délivrance intracellulaire de granzyme B. Cette dernière est une sérine-protéase qui va activer les voies de signalisation pro-apoptotiques et conduire à la mort cellulaire de la cellule cible. Par ce biais, la réponse immunitaire innée normale est ensuite dite résolutive car elle permet une clairance efficace des cellules cibles, une réduction de la charge antigénique circulante, mettant ainsi fin à la réponse immunitaire.

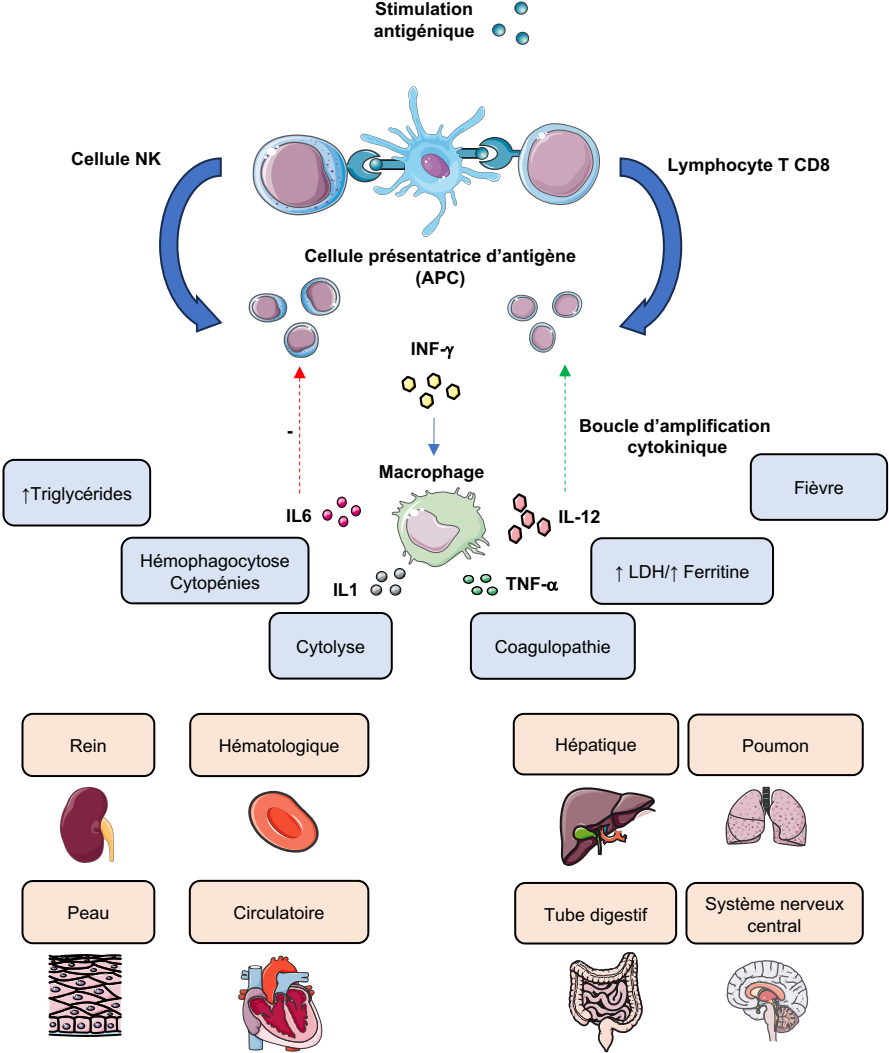
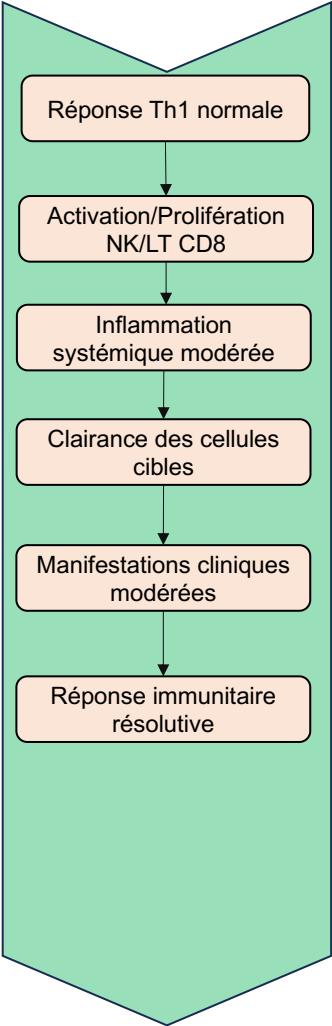
#### *1.1.2.2 Le syndrome hémophagocytaire repose sur un défaut de cytotoxicité des cellules NK et des lymphocytes T-CD8*

La physiopathologie des formes acquises de SH n'est pas totalement élucidée, mais en analogie avec les formes héréditaires mieux connues, il existe probablement un facteur d'immunodépression héréditaire ou acquis, responsable d'un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T-CD8 et des cellules NK.

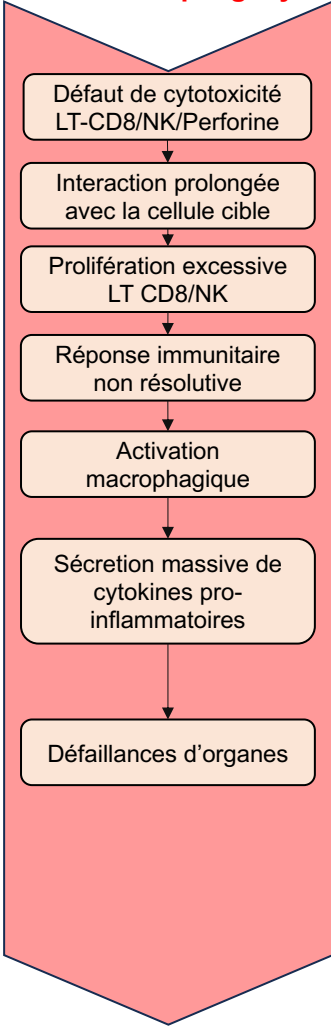
Lors d'une stimulation antigénique par la cellule présentatrice d'antigène (APC), les cellules NK et les lymphocytes T-CD8 sont alors en incapacité de lyser efficacement les cellules cibles. Il en résulte une interaction antigénique prolongée, une activation et une prolifération excessive des lymphocytes T-CD8 qui activent secondairement les macrophages circulants par le biais de l'INF- $\gamma$  (**Figure 1**). L'activation macrophagique entraîne une sécrétion massive de cytokines pro-inflammatoires (notamment l'IL1, IL6, TNF- $\alpha$ ), dont certaines (IL6 et IL12) vont contribuer à stimuler les LT CD8/NK, réalisant ainsi une boucle d'amplification cytokinique non contrôlée. Tout cela conduit à un état d'hyperinflammation systémique, encore appelé « orage cytokinique », et à une réponse immunitaire non résolutifs, responsables des différentes manifestations rencontrées au cours du SH : cliniques, biologiques et des défaillances d'organes (**Figure 1**) avec des atteintes variables en fonction des profils de sécrétion cytokinique<sup>3</sup>.

**Figure 1:** Réponse immunitaire cellulaire à l'état normal et au cours du syndrome hémophagocytaire

**Réponse immunitaire normale**



**Syndrome hémophagocytaire**



### 1.1.3 Formes cliniques

La cause de l'immunodépression initiale peut être d'origine génétique dans les formes familiales de SH, ou acquise dans les formes secondaires (**Tableau 1**).

#### 1.1.3.1 - Formes familiales ou primaires de syndrome hémophagocytaire (FHL)

Dans les formes familiales de syndrome hémophagocytaire (FHL), il existe des mutations affectant le système perforine/granzyme des LT CD-8 et des cellules NK à différents niveaux, de la genèse à la délivrance des granules cytotoxiques. Les gènes les plus fréquemment mutés, leurs fonctions cellulaires et les formes cliniques correspondantes sont résumés dans le **Tableau 1**. Parmi ceux-ci on retrouve principalement *PRF1*<sup>4</sup>, *UNC13D*<sup>5</sup>, *STX11*<sup>6</sup>, *STXBP2*<sup>7</sup>. La mutation homozygote de l'un ou l'autre de ces gènes est responsable d'une forme distincte de FHL<sup>8</sup>. Historiquement, les FHL héréditaires correspondent aux formes hyperinflammatoires avec relargage cytokinique observées chez les enfants, le plus souvent dans les premiers mois de vie, avec une incidence proche de 1.2 cas/million d'enfants par an<sup>9</sup>.

**Tableau 1** : Gènes du système perforine/granzyme mutés dans les formes familiales de syndrome hémophagocytaire (FHL) avec leurs formes cliniques correspondantes (Adapté de Crayne et al. *Front Immunol* 2019)<sup>16</sup>

| Gène          | Protéine                           | Fonction cellulaire   | Forme clinique de FHL                        |
|---------------|------------------------------------|-----------------------|--|
| <i>PRF1</i>   | Perforine                          | Formation de pores    | FHL-2 <sup>10</sup>                          |
| <i>UNC13D</i> | Munc13-4                           | Vésicule              | FHL-3 <sup>7</sup>                           |
| <i>STX11</i>  | Syntaxin 11                        | Fusion vésiculaire    | FHL-4 <sup>8</sup>                           |
| <i>STXBP2</i> | Syntaxin Binding Protein 2         | Fusion vésiculaire    | FHL-5 <sup>9</sup>                           |
| <i>LYST</i>   | Lysosomal Traffic Regulator (LYST) | Transport vésiculaire | Syndrome de Chediak-Higashi <sup>12,13</sup> |
| <i>RAB27a</i> | Rab27A                             | Fusion vésiculaire    | Syndrome de Griscelli <sup>14</sup>          |
| <i>AP3B1</i>  | AP-3 complex subunit beta-1        | Transport vésiculaire | Syndrome de Hermansky-Pudlak <sup>15</sup>   |

### 1.1.3.2 - Formes secondaires ou acquises de syndrome hémophagocytaire (SHs)

Dans les formes secondaires ou acquises, les étiologies d'immunodépression et de facteurs déclenchants sont multiples et présentées dans le **Tableau 2**. Il est parfois difficile de distinguer la cause de l'immunodépression du trigger responsable du SH.

Parmi les causes d'immunodépression, on retrouve principalement les hémopathies malignes, avec par ordre de fréquence les lymphomes T ou NK, les lymphomes B, la leucémie aigüe, le lymphome de Hodgkin, la maladie de Castleman puis, plus rarement, les cancers solides. Certaines néoplasies sont étroitement liées à un facteur déclenchant viral comme dans la maladie de Castleman multicentrique, fréquemment associée à une infection par le VIH et une réplication virale à HHV-8<sup>15</sup>, ou bien dans les lymphomes T associés à une réplication virale EBV. Les maladies auto-immunes représentent la deuxième catégorie d'immunodépression la plus fréquente chez l'adulte, et sont majoritairement représentées par le lupus érythémateux disséminé (LED) et la maladie de Still de l'adulte. Si l'infection par le VIH est souvent citée, il est essentiel de préciser qu'un patient infecté chroniquement par le VIH ne développera pas de SH en l'absence d'un facteur déclenchant comme une infection opportuniste ou une hémopathie. Enfin dans les autres causes d'immunodépression, on retrouve les patients greffés de moelle ou les transplantés d'organes solides. Dans certains cas, l'étiologie reste indéterminée (de 3.5 à 14.7% selon les études<sup>16,17</sup>).

Les facteurs déclenchants, ou triggers, sont le plus fréquemment d'origine infectieuse. Parmi ceux-ci on retrouve les infections bactériennes, avec notamment *Mycobacterium tuberculosis* ou les mycobactéries atypiques. Les infections virales sont représentées principalement par les primo-infections ou réactivations EBV, et les infections liées aux virus du groupe herpès (HSV, VZV, CMV, HHV-6 et HHV-8). Dans le contexte particulier de l'infection chronique par le VIH, les patients sont profondément immunodéprimés et le facteur déclenchant est le plus souvent une infection, qu'elle soit ou non opportuniste, secondaire à une maladie néoplasique, ou à l'initiation d'un traitement antirétroviral<sup>18</sup>. Enfin on retrouve les infections parasitaires principalement liées à *Leishmania spp*, *Toxoplasma gondii*, ou fongiques avec *Histoplasma spp* ou *Candida spp*.

Il existe idéalement une séparation théorique entre l'étiologie d'immunodépression sur laquelle vient se surajouter un facteur déclenchant le SHs et il est souvent difficile en pratique clinique de distinguer l'un de l'autre. Dans certains cas, le facteur déclenchant et l'immunodépression sous-jacente sont les mêmes (**Figure 2**), comme dans le cas de certains lymphomes T<sup>19</sup>. De plus, la cause du SHs (facteur déclenchant ou maladie sous-jacente) et les conséquences du SH peuvent rendre le diagnostic complexe pour le clinicien. Par exemple, une candidémie peut être le trigger infectieux d'un SH mais peut aussi en représenter une complication via l'état d'immunodépression.

Chez les patients adultes où une étiologie secondaire du SH n'est pas retrouvée, deux études rétrospectives trouvaient des mutations mono-alléliques d'un gène décrit dans les formes familiales de FHL (**Tableau 1**) chez 14% à 25% des patients<sup>7,20</sup>. Ces variants hypomorphes auraient une pénétrance plus faible, et seraient responsables de formes cliniques plus tardives et plus indolentes<sup>20</sup>. De même, chez des patients avec une arthrite idiopathique juvénile (AIJ) et un SH, une étude de séquençage d'exome a retrouvé la présence de variants hétérozygotes de gènes impliqués dans les FHL<sup>21</sup>. Ainsi, chez les patients adultes avec une cause indéterminée, il est probable qu'il existe certaines mutations hypomorphes au niveau des gènes classiquement impliqués dans les FHL (**Tableau 1**). Ces mutations altéreraient, sans la supprimer, la cytotoxicité des cellules LT CD8 et des cellules NK, et donneraient une susceptibilité accrue à un stimulus inflammatoire qui viendrait se surajouter plus tardivement (maladie de Still de l'adulte<sup>4</sup>, infection par virus Influenza H1N1<sup>22</sup> par exemple) pour déclencher un SHs. Ainsi, un modèle alternatif a été proposé dans lequel l'accumulation progressive de plusieurs facteurs génétique, inflammatoire, puis infectieux conduirait au développement du SHs<sup>23</sup>.

#### **1.1.4 Epidémiologie**

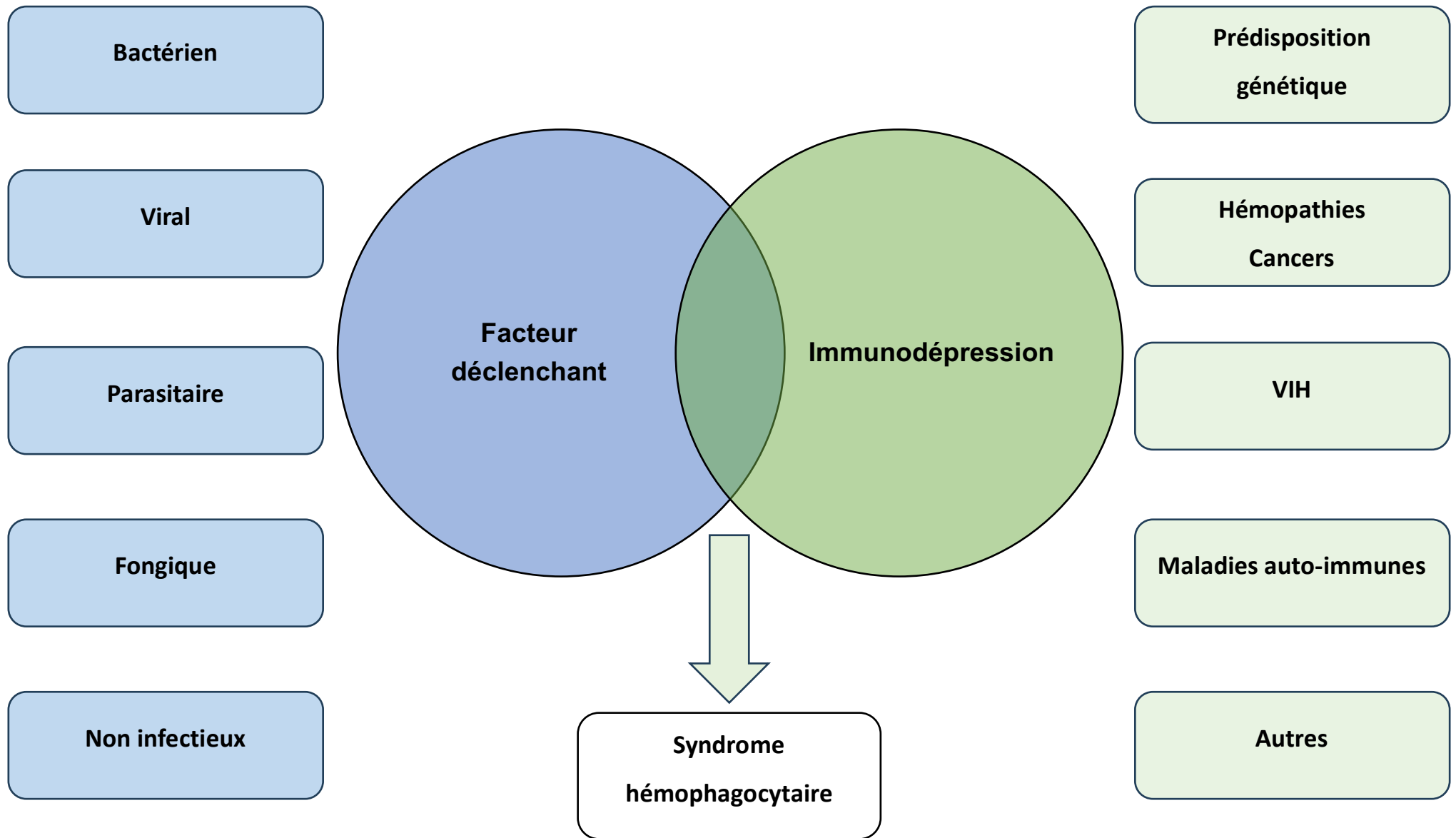
Le syndrome hémophagocytaire est une maladie rare dont l'incidence est largement sous-estimée. Pour les formes adultes de SHs, une revue de la littérature reprenant 775 patients retrouvait une incidence annuelle estimée à 1 cas pour 800 000 personnes, avec un ratio femme/homme de 7/1 et un âge moyen au diagnostic de 50 ans<sup>17</sup>. Il existe une variabilité géographique des étiologies de SHs, en raison de l'incidence différente des facteurs infectieux, des maladies néoplasiques et auto-immunes entre les pays. Le taux d'admission

des SHs en réanimation est élevé, estimé à 54% dans une cohorte rétrospective de 162 patients<sup>16</sup>. La mortalité du SHs en réanimation est hétérogène selon les études, mais reste très élevée, comprise entre 40% et 70%<sup>17,24</sup>, et varie selon la cause de l'immunodépression ou du facteur déclenchant. Dans la revue de Ramos-Casals *et al*, la plus grande décrite à ce jour, elle est la plus élevée lorsque l'étiologie sous-jacente est une hémopathie maligne (72%), suivie par les transplantés d'organes solides (60%), les infections (20%) et les maladies auto-immunes (20%). Plusieurs études rétrospectives ont montré une association entre les SH secondaires aux hémopathies malignes et la mortalité, par rapport aux autres étiologies non-cancéreuses<sup>25,26</sup>.

| Terrain d'immunodépression         | Facteur déclenchant               |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Hémopathies/Cancers solides</b> | <b>Bactérien</b>                  |
| Lymphome T/NK                      | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
| Lymphome B                         | <i>Rickettsia spp</i>             |
| Leucémies                          | <b>Viral</b>                      |
| Autres hémopathies                 | EBV                               |
| Maladie de Castleman               | VIH                               |
| Cancers solides                    | HSV, VZV, VMV                     |
|                                    | HHV6, HHV8                        |
| <b>Viral</b>                       | Hépatites virales                 |
| Infection chronique par le VIH     | Influenza                         |
|                                    | Autres virus                      |
| <b>Maladies auto-immunes</b>       | <b>Parasitaire</b>                |
| Lupus érythémateux disséminé       | <i>Leishmania spp</i>             |
| Maladie de Still                   | <i>Toxoplasma spp</i>             |
| Polyarthrite rhumatoïde            | Autres                            |
| Vascularites systémiques           | <b>Fongique</b>                   |
| Autres                             | <i>Histoplasma spp</i>            |
|                                    | <i>Candida spp</i>                |
| <b>Autres</b>                      | <i>Cryptococcus neoformans</i>    |
| Greffe de moelle                   | Autres                            |
| Transplantation d'organes solides  | <b>Non infectieux</b>             |
| Grossesse                          |                                   |
| Autres comorbidités                |                                   |
|                                    | Médicamenteux                     |
|                                    | Chirurgical                       |
|                                    | Vaccination                       |
|                                    | Autres                            |

**Tableau 2:** Étiologies d'immunodépression et facteurs déclenchants les plus fréquents lors des formes acquises de SH. (Adapté de Ramos-Casals et al. *Lancet* 2014<sup>17</sup>)

**Figure 2:** Le SHs est lié à la combinaison d'un facteur déclenchant et d'une cause d'immunodépression sous-jacente



### 1.1.5 Présentation clinique et diagnostic

#### 1.1.5.1 - Présentation clinique et biologique

Les manifestations cliniques et biologiques cardinales sont l'association d'une fièvre élevée et prolongée avec des cytopénies, une hépatomégalie ou une splénomégalie. Les anomalies biologiques les plus fréquentes sont l'hyperferritinémie, l'hypertriglycéridémie, l'élévation des transaminases, l'hyperbilirubinémie, l'élévation des LDH, ou une hypofibrinogénémié<sup>17</sup>. La présentation clinique et biologique est peu spécifique, peu sensible, et redondante avec plusieurs pathologies fréquemment rencontrées en réanimation, notamment le sepsis<sup>27</sup>.

#### 1.1.5.2 - Atteintes spécifiques et défaillances d'organes liées au SHs

L'état d'hyperinflammation systémique et le relargage cytokinique conduisent à des défaillances d'organes, présentes seules ou en association, avec notamment des atteintes neurologique<sup>28,29</sup>, pulmonaire<sup>30</sup>, rénale<sup>31</sup>, circulatoire<sup>32</sup>, hépatique<sup>33</sup>, hématologique<sup>17</sup>, cutanée<sup>34</sup>, ou des troubles d'hémostase<sup>35</sup>.

Dans une étude rétrospective de 219 patients avec un SH, 118 patients (54%) présentaient une atteinte pulmonaire, dont 70 (59%) avaient nécessité le recours à la ventilation mécanique, et présentaient une mortalité élevée (53%)<sup>30</sup>. La cause de l'atteinte respiratoire était principalement d'origine infectieuse, ou spécifique à une hémopathie maligne. Dans une autre étude rétrospective, l'état de choc à la phase initiale du SH était associé à une mortalité élevée (53%) et suivi d'une amélioration hémodynamique rapide après l'administration d'étoposide<sup>32</sup>. Des atteintes cardiaques spécifiques à type de myocardite secondaires à une infection virale ont été rapportées<sup>36,37</sup>. L'atteinte hépatique se manifeste cliniquement par une hépatomégalie, un ictère et de l'ascite, avec biologiquement une cholestase ictérique plus marquée que l'atteinte cytolytique (valeurs médianes de bilirubinémie 136  $\mu\text{mol/L}$  [4-681], ALAT 5 UI/L [0.3-125], ASAT 2.7 UI/L [0.23-47]). Histologiquement, la biopsie hépatique permettait de poser le diagnostic étiologique dans 50% des cas dans une cohorte rétrospective de 30 patients<sup>33</sup>. L'insuffisance rénale aiguë est fréquente et retrouvée dans 62% des cas dans l'étude d'Aulagnon *et al.* Elle était le plus souvent sévère (grade 3 dans 64% des cas), avec un recours à l'épuration extra rénale dans 46% des cas et associée à une plus grande mortalité dans les atteintes les plus sévères (de



grade KDIGO  $\geq 2$ )<sup>31</sup>. L'atteinte neurologique est observée chez environ 25% des patients<sup>38</sup> et se manifeste par des symptômes cliniques variés (convulsions, syndrome méningé, troubles psychiatriques ou coma). On retrouve parfois des atteintes histologiques infiltratives lymphohistiocytaires ou d'hémophagocytose<sup>28</sup>, et cette atteinte est associée à un mauvais pronostic chez l'enfant<sup>29</sup>. Les troubles de l'hémostase sont fréquents et rapportés dans l'étude de Valade *et al* chez environ 68% des patients de réanimation. Ils se traduisent par une hypofibrinogénémie  $< 2$  g/L associée ou non à une baisse du taux de prothrombine (TP)  $< 50\%$  parfois isolée. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) était observée dans 50% des cas<sup>35</sup>. Ces troubles d'hémostase étaient accompagnés de complications hémorragiques graves dans 22% des cas d'origine essentiellement digestive, ORL, cérébrale ou pulmonaire. Enfin, dans cette étude, l'hypofibrinogénémie était retrouvée comme facteur indépendamment associé avec la mortalité.

#### 1.1.5.3 - Critères diagnostiques

Le diagnostic positif de SHs repose sur l'association de critères cliniques, biologiques et histologiques présents dans les deux scores diagnostiques les plus utilisés : le HLH-2004<sup>39</sup> (**Table 1**) et le H-Score<sup>34</sup> (**Table 2**). Pour poser le diagnostic de SH, cinq sur les huit critères du HLH-2004 doivent être remplis, deux critères étant peu utilisés en pratique courante (le dosage du CD25 soluble et l'activité NK). Pour le H-Score, la valeur seuil permettant d'obtenir la meilleure performance diagnostique est de 169 (sensibilité de 93%, spécificité de 86%, précision de 90%). Dans l'étude de Valade *et al*, chez 1161 patients de réanimation dont 150 avec SH, le H-Score permettait de distinguer significativement les patients avec SH (H-Score médian 235 [205, 262]) des autres (H-Score 42 [18, 62]), avec toutefois des valeurs très élevées  $> 200$  dans cette catégorie de patients sévères. Les deux scores HLH-2004 et H-Score possédaient d'excellentes performances diagnostiques (AUC médiane HLH-2004 0.98 [0.96-0.99] vs H-Score 0.99 [0.99, 1])<sup>40</sup>. Dans une autre étude rétrospective de 147 patients, le H-Score paraissait plus performant que le HLH-2004 chez l'adulte à la phase initiale diagnostique (sensibilité de 90% et spécificité de 79%), mais les deux scores possédaient des performances diagnostiques équivalentes lorsque les patients présentaient des défaillances d'organes sévères<sup>41</sup>.

Ces scores diagnostiques possèdent néanmoins plusieurs limites. D'une part, la présentation clinique et biologique du SHs mime plusieurs pathologies fréquemment rencontrées en réanimation comme le sepsis<sup>27</sup>, l'insuffisance hépatique, la défaillance multiviscérale ou encore les hémopathies malignes en progression<sup>42</sup>. Par ailleurs, le SH et le sepsis peuvent coexister chez un même patient et leur distinction pose des difficultés diagnostiques et justifie de conserver un haut degré de suspicion clinique.

De plus, l'hémophagocytose histologique est fréquente chez les patients de réanimation, rapportée chez 64.5% des patients dans une étude rétrospective<sup>44</sup> et associée au niveau d'intensité thérapeutique. Par ailleurs, 29.6% des SHs n'avaient pas d'hémophagocytose observée au myélogramme dans une autre étude rétrospective<sup>16</sup>. Ainsi, le critère d'hémophagocytose histologique n'est ni sensible, ni spécifique dans le diagnostic positif de SHs. Le dosage du CD25 soluble (sCD25)<sup>45,46</sup> est très spécifique dans le diagnostic positif de SH (sCD25 > 2400 UI/L, spécificité de 93%) et corrélé au pronostic<sup>47</sup>. De même, la baisse d'activité cytotoxique et cytokinique des cellules NK est un test sensible<sup>48</sup>, mais observée également dans près de 96% de patients en état de choc septique<sup>49</sup>, donc peu utile au diagnostic. Enfin, les dosages de cytokines bien que ne figurant pas dans les critères du HLH-2004, pourraient être utiles au diagnostic. Ainsi, un profil de cytokines avec un taux d'IL-6 modérément élevé, des taux d'INF- $\gamma$  et un IL-10 très élevés semble spécifique et sensible pour le SH dans une étude rétrospective de 71 patients (INF- $\gamma$  > 75 pg/mL et IL-10 > 60 pg/mL, sensibilité de 93% et spécificité de 98.9%)<sup>50</sup>. Toutefois, ces dosages biologiques sont rarement disponibles en routine, le plus souvent coûteux, et avec un délai de rendu des résultats long, non compatible avec l'urgence diagnostique et de traitement que constituent les formes sévères de SHs. De plus, il s'agit le plus souvent de dosages à un temps donné, alors que le profil cytokinique est évolutif.

#### 1.1.5.4 - Stratégie diagnostique et enjeux

Une fois que le diagnostic positif de SH est confirmé, la mise en œuvre rapide d'une stratégie diagnostique est essentielle afin d'identifier l'étiologie sous-jacente. En effet, le diagnostic précoce du SH et de son facteur déclenchant est corrélé à la survie des patients, en raison de la mise en route rapide d'un traitement spécifique<sup>51</sup>. Le bilan étiologique du SHs est détaillé dans le **Tableau 3**. Il est important de préciser que deux types d'examen sont

réalisés au cours du SH, ceux permettant le diagnostic positif de SH et ceux permettant le diagnostic étiologique, et que tous les examens n'ont ainsi pas la même rentabilité. Dans l'étude de Tudesq *et al*, la mise en place d'une stratégie diagnostique incrémentale, avec des prélèvements classés selon leur faisabilité et accessibilité (bilan sanguin, myélogramme, biopsie ostéomédullaire, biopsie ganglionnaire, biopsie cutanée, hépatique puis en dernier recours la splénectomie diagnostique), permettait d'obtenir un diagnostic étiologique dans environ 95% des cas<sup>51</sup>.

| <b>Hématologie</b>  | <b>Immunologie</b>           | <b>Microbiologie</b>  |
|---|------------------------------|---|
| Frottis sanguin   | Facteur anti-nucléaire (FAN) | <b>Virologie</b>  |
| Myélogramme ou biopsie ostéomédullaire                                  | Anticorps anti-ADN natifs    | Sérologies VIH, VHB, VHC, EBV, CMV et Parvovirus B19  |
| Phénotypage lymphocytaire   | Ferritine glycosylée         | PCR EBV, CMV, HSV, VZV, HHV6, HHV8  |
| Biopsie ganglionnaire, hépatique, cutanée +/- splénectomie diagnostique |                              | <b>Bactériologie:</b><br>hémocultures, recherche de mycobactéries, myéloculture                               |
|   |                              | <b>Parasitologie :</b><br>Sérologie toxoplasmose<br>PCR toxoplasmose et leishmanie<br>Frottis-goutte épaisse. |

**Tableau 3:** Bilan étiologique du syndrome hémophagocytaire

### **1.1.6 Modalités de traitement**

La prise en charge d'un SHs repose sur le traitement étiologique spécifique, le traitement des défaillances d'organe et le traitement symptomatique du relargage cytokinique selon la sévérité du SHs. Il n'existe pas d'étude prospective évaluant l'efficacité d'un protocole de traitement dans les formes de SHs graves chez l'adulte. La prise en charge est essentiellement basée sur des recommandations d'experts<sup>52</sup>.

#### *1.1.6.1 - Traitement étiologique de la pathologie sous-jacente*

Il est nécessaire de traiter le facteur déclenchant pour pouvoir contrôler l'activation macrophagique. L'identification rapide de l'étiologie est donc essentielle au pronostic. Le traitement dépend de l'étiologie et peut comporter des anti-infectieux, de la chimiothérapie dans le cas d'une hémopathie maligne, un traitement immunosuppresseur, certaines immunothérapies ou une corticothérapie dans le cadre des maladies auto-immunes. Dans les formes pédiatriques de FHL, le traitement repose sur le protocole HLH-2004 à base de dexaméthasone, d'étoposide et de ciclosporine<sup>39</sup>. Pour les hémopathies malignes, il repose sur de la chimiothérapie spécifique à l'étiologie avec de l'étoposide si le protocole le permet. Dans le cas d'une forme familiale ou idiopathique, le protocole HLH-94 est utilisé. Enfin, dans les formes familiales, ou les SHs réfractaires ou récidivants après la première ligne de traitement, on utilisera le protocole HLH-94 et si cela est insuffisant, une allogreffe de moelle osseuse<sup>53</sup>.

#### *1.1.6.2 - Traitement des défaillances d'organes*

Le traitement de support des défaillances d'organe est celui de tout patient de réanimation (ventilation mécanique, épuration extrarénale, catécholamines, transfusion de produits sanguins). Le traitement antibiotique à large spectre chez ces patients neutropéniques fébriles présentant des défaillances d'organes, est évidemment recommandé, avec l'addition si besoin d'un traitement antifongique.<sup>43,53</sup>

#### *1.1.6.3 - Traitement symptomatique de l'orage cytokinique*

Une des pierres angulaires du traitement repose sur la réduction de l'orage cytokinique, responsable de l'état hyperinflammatoire, afin de permettre la correction des défaillances d'organes. Pour cela, la corticothérapie systémique est utilisée fréquemment

dans les formes sévères de SH chez l'adulte, seule ou en association avec l'étoposide (protocole HLH-94<sup>39,52</sup>). Néanmoins, en cas de suspicion d'hémopathie maligne, il est recommandé d'introduire la corticothérapie une fois les biopsies réalisées, afin de ne pas interférer avec la démarche étiologique.

L'étoposide est une molécule de chimiothérapie appartenant à la famille des inhibiteurs de topo-isomérase de type II. Ce traitement permet la déplétion sélective des populations de lymphocytes T-CD8 hyperactivés et la réversion rapide de l'orage cytokinique<sup>54,55</sup>. L'étoposide est utilisé à la posologie de 150 mg/m<sup>2</sup> (en adaptant la posologie aux fonctions rénale et hépatique), et ses effets secondaires sont essentiellement d'ordre hématologique avec des cytopénies fréquentes. Il existe un risque faible de leucémie aiguë myéloblastique secondaire<sup>56</sup>. Il n'existe aucune étude randomisée évaluant l'effet de l'étoposide dans le SH. L'efficacité de l'étoposide dans le traitement symptomatique du SHs a été démontrée dans des études rétrospectives pour les formes pédiatriques de FHL<sup>57</sup> et les formes pédiatriques liées à au virus d'Epstein-Barr (EBV). De plus, la précocité d'administration de l'étoposide dans les formes pédiatriques de SH liées à EBV était associée à une meilleure survie<sup>54</sup>. Néanmoins, les résultats de cette étude ne sont pas transposables à des patients de réanimation, puisque le groupe « précoce » était constitué de patients recevant l'étoposide dans le mois suivant le diagnostic de SH. Chez les patients adultes de réanimation, l'utilisation d'étoposide a été associée à une amélioration de la survie dans une étude rétrospective<sup>25</sup>.

D'autres traitements visant à diminuer le relargage cytokinique sont en cours d'évaluation comme le ruxolitinib, un inhibiteur de JAK2 qui permet de diminuer l'inflammation systémique et de contrôler l'expansion de lymphocytes T-CD8. Les anticorps anti-INF- $\gamma$  permettent également d'améliorer la survie dans un modèle murin de SH, de diminuer le relargage cytokinique, d'améliorer les cytopénies et l'hémophagocytose histologique.

---

**Le diagnostic de SH est établi si l'un ou l'autre des critères (1) ou (2) est rempli**

---

**(1) Diagnostic moléculaire en rapport avec un SH**

**(2) Critères diagnostiques de SH (cinq sur huit des critères ci-dessous)**

**(A) Critères diagnostiques initiaux**

- Fièvre
- Splénomégalie
- Cytopénies (touchant  $\geq 2$  des 3 lignées sur sang périphérique):
  - Hémoglobine  $< 90$  g/L
  - Plaquettes  $< 100 \times 10^9$  /L
  - Polynucléaires neutrophiles  $< 1.0 \times 10^9$  /L
- Hypertriglycémie et/ou hypofibrinogénémie:
  - Triglycémie à jeun  $> 3.0$  mmol/L
  - Fibrinogène  $< 1.5$  g/L
- Hémophagocytose sur un prélèvement médullaire, splénique ou ganglionnaire

**(B) Nouveaux critères diagnostiques**

- Activité des cellules NK faible ou absente
  - Ferritine  $> 500$  mg/L
  - CD25 soluble (ou IL-2R soluble)  $> 2400$  UI/ml
- 

**Tableau 4A:** Critères diagnostiques de SH selon HLH-04 (Traduit et adapté de Henter et al. *Pediatr Blood Cancer* 2007)<sup>39</sup>

| Paramètre   | Nombre de points (pour le score final)   |
|---|--|
| Cause d'immunodépression sous-jacente   | 0 (non) ou 18 (oui)  |
| - Infection par le VIH  |  |
| - Traitement immunosuppresseur au long cours (glucocorticoïdes, ciclosporine, azathioprine) |  |
| Température (°C)  | 0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), ou 49 (>39.4)   |
| Organomégalie   | 0 (non), 23 (hépatomégalie ou splénomégalie), ou 38 (hépatomégalie et splénomégalie) |
| Nombre de cytopénies parmi :  | 0 (1 lignée), 24 (2 lignées), ou 34 (3 lignées)                                      |
| - Hémoglobine $\leq$ 9.2 mg/dl  |  |
| - Leucocytes $\leq$ 5000/mm <sup>3</sup>  |  |
| - Plaquettes $\leq$ 110,000/mm <sup>3</sup>   |  |
| Ferritine (ng/mL)   | 0 (<2000), 35 (2000–6000), ou 50 (>6000)   |
| Triglycérides (mmol/L)  | 0 (<1.5), 44 (1.5–4), ou 64 (>4)   |
| Fibrinogène (g/L)   | 0 (>2.5) ou 30 ( $\leq$ 2.5)   |
| Aspartate aminotransferase (ASAT) (UI/L)  | 0 (<30) ou 19 ( $\geq$ 30)   |
| Hémophagocytose sur prélèvement médullaire  | 0 (non) ou 35 (oui)  |

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

**Tableau 4B et 4C: (B) Critères diagnostiques du H-Score (C) Probabilité correspondante de syndrome hémophagocytaire.** (Traduit et adapté de Fardet et al., *Arthritis Rheumatol* 2014)<sup>34</sup>

## 1.2 Les infections associées aux soins (IAS)

### 1.2.1 Définition et épidémiologie en réanimation

Une infection associée aux soins (IAS) se définit par son délai de survenue, plus de 48 heures après l'hospitalisation. D'après le rapport du European Center of Disease Control (ECDC)<sup>58</sup>, l'incidence rapportée des IAS chez les patients de réanimation en Europe atteint jusqu'à 8.3% (11 787/142 805 séjours en réanimation)<sup>58</sup>. Les IAS conduisent à une augmentation de la morbi-mortalité, de la durée de séjour à l'hôpital, et des dépenses de santé<sup>59</sup>. Les IAS sont plus fréquentes en secteur de réanimation qu'en hospitalisation conventionnelle<sup>60</sup>. L'incidence globale d'une infection chez un patient de réanimation en 2017 était de 6.3% pour les pneumopathies liées ou non à la ventilation mécanique, 3.7% pour les bactériémies liées ou non aux infections de cathéter, et 2.0% pour les infections urinaires liées ou non au sondage urinaire.

Leur survenue est favorisée par la présence de facteurs propres au patient, dits endogènes. Parmi ceux-ci, on retrouve les défaillances d'organe, une immunodépression constitutionnelle ou acquise, ainsi que les comorbidités. On retrouve également des facteurs propres à l'environnement de réanimation, dits exogènes, essentiellement représentés par les dispositifs invasifs de suppléance indispensables à la prise en charge du patient présentant des défaillances d'organe (sonde d'intubation, voies veineuses centrales, et sonde urinaire). La présence estimée de dispositifs invasifs en réanimation adulte est élevée avec par ordre de fréquence la sonde urinaire (80.8% des patients), la sonde d'intubation (55.5%), la présence d'au moins un cathéter veineux central (CVC) (49.1%), artériel (34.8%), ou de dialyse (7.3%)<sup>58</sup>. Ainsi, en 2017, 97% des pneumopathies liées aux soins survenaient chez des patients sous ventilation mécanique, 97.9% des infections urinaires liées aux soins survenaient chez des patients porteurs de sonde urinaire et 36.5% des bactériémies étaient liées à la présence d'un cathéter. Sur la période de 2008 à 2017, l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) a tendance à diminuer (11/1000 vs. 9.5/1000 intubations jour,  $p < 0.001$ ), alors que les bactériémies secondaires aux infections de cathéter semblent diminuer, de manière non significative (2.4 vs 1.8 infections/1000 cathéter jour,  $p = \text{NS}$ ).



### 1.2.2 Microbiologie des IAS

Les micro-organismes isolés les plus fréquents dans les IAS en France sont *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* et leur distribution varie selon le site d'infection. Ainsi, pour les pneumopathies liées aux soins en France en 2017, les microorganismes les plus fréquents étaient : *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp* et *Escherichia coli* ; pour les bactériémies primitives ou liées à une infection de cathéter : *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, et *Staphylococcus aureus* ; pour les infections urinaires liées aux soins : *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, et *Pseudomonas aeruginosa*.

### 1.2.3 Utilisation des antibiotiques et antibiorésistance

L'utilisation des antibiotiques est très fréquente en réanimation. Selon l'ECDC, en 2017, 484 221 jours d'antibiothérapie ont été prescrits, dont 57.8% de jours de traitement à visée probabiliste, 24.3% de traitement adapté à la documentation microbiologique et 13.2% de traitement à visée prophylactique. Les molécules les plus utilisées en nombre de jours d'antibiothérapie prescrite en 2017 étaient les carbapénèmes (médiane et IQR : 14.5 [8.7, 34.5] jours de traitement pour 100 patients-jours), les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> génération (10.5 [0.0-18.2]), la pipéracilline-tazobactam (8.5 [1.7-32.4]), les fluoroquinolones (9.2 [3.5-32.4]), les glycopeptides (5.3 [4.4-9.8]). L'utilisation importante des médicaments anti-infectieux en réanimation contribue à augmenter la pression de sélection et l'antibiorésistance<sup>58</sup>. Les résistances les plus prévalentes en 2017 dans les IAS en réanimation étaient le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) (23.5% des souches de *Staphylococcus aureus* responsables d'IAS), *Enterococcus spp* résistant à la vancomycine (ERV) (9.5% des souches), *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime (26.5%), et les résistances des bacilles gram négatif aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération avec 15.9% des *Escherichia coli*, 39.9% des *Klebsiella spp*, et 34.3% des *Enterobacter spp*.

#### **1.2.4 Problématique : les IAS sont-elles favorisées par le traitement par étoposide ?**

A ce jour, les données concernant le taux d'IAS chez les patients de réanimation avec SHs sont peu nombreuses. Une étude rétrospective chez des patients avec SHs retrouve une association indépendante entre la survenue d'IAS et la survie<sup>61</sup>. Ces patients présentent un risque intrinsèque élevé de développer des IAS en raison de l'immunodépression spécifique au SH. Ainsi, ces patients sont vulnérables aux réactivations virales par le défaut de cytotoxicité affectant les lymphocytes T-CD8, mais également aux infections bactériennes et fongiques en raison de la neutropénie prolongée. D'autre part, le risque infectieux est majoré par la présence de facteurs extrinsèques propres à l'environnement de réanimation. L'étoposide est une molécule myélotoxique, et son administration va entraîner la survenue de cytopénies, dont la neutropénie. Cela pourrait théoriquement majorer le risque infectieux de ces patients. Dans cette étude, nous émettons l'hypothèse que l'administration d'une chimiothérapie immunosuppressive comme l'étoposide, chez ces patients déjà profondément immunodéprimés, influencerait le risque de survenue d'IAS. C'est pourquoi, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'influence de l'administration d'étoposide sur le taux d'IAS chez les patients de réanimation avec SHs et son association avec la mortalité.

## 2 - Article original

---

### **Etoposide treatment in secondary hemophagocytic syndrome: impact on healthcare-associated infections and survival**

Thibault Dupont MD<sup>1,2</sup>, Michael Darmon MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Eric Mariotte MD<sup>1,2</sup>, Virginie Lemiale MD, PhD<sup>1,2</sup>, Jehane Fadlallah MD<sup>2, 3, 4</sup>, Adrien Mirouse MD<sup>1,2</sup>, Lara Zafrani MD, PhD<sup>1,2</sup>, Elie Azoulay MD<sup>1,2</sup>, PhD, Sandrine Valade MD<sup>1,2</sup>

- (1) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Medical Intensive Care Unit, Saint-Louis University Hospital, Paris, France
- (2) Université de Paris, Paris, France
- (3) ECSTRA team and Clinical Epidemiology, UMR 1153, Center of Epidemiology and Biostatistics, Sorbonne Paris Cité, CRESS, INSERM, Paris, France.
- (4) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Immunology Department, Saint-Louis University Hospital, Paris, France

**Référence:** Dupont T, Darmon M, Mariotte E, Lemiale V, Fadlallah J, Mirouse A, Zafrani L, Azoulay E, Valade S. Etoposide treatment in secondary hemophagocytic syndrome: impact on healthcare-associated infections and survival. *Ann Intensive Care*. 2022 Oct 28;12(1):101. doi: 10.1186/s13613-022-01075-9. PMID: 36307626; PMCID: PMC9616615.

## **Declarations**

**Ethics approval and consent to participate:** this study was approved by the Ethics Committee of the French Intensive Care Society (FICS; CE SRLF n°21-20).

**Consent for publication:** not applicable

**Availability of data and material:** the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Competing interests :** the authors declare that they have no competing interests.

**Funding :** none

**Authors' contributions :** TD., MD., EA. and SV. designed and performed research. TD., MD., EM., VL., JF., AM., LZ., EA. and SV. collected the data. TD., MD., SV. analyzed and interpreted the data. TD., MD., SV. wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgements:** Not applicable

## **Abstract**

*Background:* Etoposide remains the cornerstone of symptomatic management of critically ill patients with secondary hemophagocytic syndrome (sHS). Risk of healthcare-associated infections (HAIs) in this setting with etoposide has never been assessed. We sought to evaluate the association between etoposide administration, HAIs occurrence and survival in critically ill adult patients with sHS. In this retrospective single-center study conducted in a university hospital ICU between January 2007 and March 2020, all consecutive patients with sHS were included. HAIs were defined as any microbiologically documented infection throughout ICU stay. Competing risk survival analysis was performed to determine factors associated with HAIs. Propensity-score based overlap weighting was performed to adjust for factors associated with etoposide use.

*Results:* 168 patients with a median age of 49 [38, 59] were included. Forty-three (25.6%) patients presented with at least one microbiologically documented HAI throughout ICU stay. After adjustment, cumulative incidence of HAI was higher in patients receiving etoposide ( $p = 0.007$ ), while survival was unaffected by etoposide status ( $p = 0.824$ ). By multivariable analysis, etoposide treatment was associated with a higher incidence of HAIs (sHR 3.75 [1.05, 6.67]), whereas no association with survival (sHR 0.53 [0.20, 1.98]) was found. Other factors associated with increased mortality after adjustment included age, immunodepression, male sex, SOFA score > 13, and occurrence of HAI.

*Conclusions:* In patients with sHS, etoposide treatment is independently associated with increased occurrence of HAIs whereas no association with survival was found. Intensivists should be aware of increased infectious risk, to promptly detect and treat infections in this specific setting. Studies to assess benefits from prophylactic anti-infectious agents in this setting are warranted and the lack of benefit of etoposide on survival needs to be interpreted cautiously.

**Keywords:** hemophagocytic syndrome, etoposide, hospital acquired infections

## **List of abbreviations**

BSI: Bloodstream infection

CFU: Colony-forming units

CVC: Central venous catheter

CLABSI: Central line associated blood stream infection

ICU: Intensive Care Unit

IQR: Interquartile range

HAIs: Healthcare-associated infections

HAP: Healthcare-associated pneumonia

HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis

HS: Hemophagocytic Syndrome

fHS: familial Hemophagocytic Syndrome

sHS: secondary Hemophagocytic Syndrome

PS: Propensity score

RRT: Renal Replacement Therapy

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

UTI: Urinary tract infection

## Background

Hemophagocytic syndrome (HS), or hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare but life-threatening condition, with high overall mortality rates in the ICU<sup>1</sup>. The pathophysiology relies on defective cytotoxicity in T-CD8 lymphocytes and NK-cells<sup>2</sup>, resulting in uncontrolled macrophage activation and cytokine release after antigen stimulation, leading to multiple organ dysfunction<sup>3-7</sup>. HS is traditionally characterized as being either familial (fHS) or secondary (sHS), the latter being most prevalent in the setting of an adult ICU population, resulting from infectious (viral, bacterial and parasitic) and non-infectious triggers (malignancy, autoimmune disease), with underlying immune suppression<sup>1</sup>. Diagnosis is often challenging and the most widely used diagnostic classifications are the HLH-2004 criteria<sup>8</sup> and the HScore<sup>9</sup>, even if significant overlap occurs with common ICU entities such as sepsis<sup>10</sup>. Importantly, early recognition and trigger identification<sup>11</sup> are crucial in improving patient survival. Apart from cause-specific treatment and supportive care, etoposide, a type 2 topoisomerase inhibitor, is the frontline therapy for managing the sickest patients. Etoposide selectively depletes hyperactivated T-CD8 lymphocytes and quickly reverses the cytokine storm<sup>12</sup>. Its efficacy is notorious in pediatric familial HLH<sup>13</sup> and EBV related-HLH<sup>14</sup>. In adult patients, use of first-line etoposide therapy was associated with increased survival in a retrospective study<sup>12</sup>.

Healthcare associated infections (HAIs) are common in the ICU. According to the European Center of Disease Control (ECDC)<sup>15</sup>, critically-ill patients present with up to 8.3% of at least one HAI. Healthcare-associated pneumonia (HAP) is the most frequently reported (6.3%), followed by bloodstream infections (BSI, 3.7%) and then urinary tract infections (UTIs, 2%). HAIs lead to impaired clinical course with higher mortality rates, prolonged hospital stay<sup>16</sup>, as well as increased antimicrobial use, and antimicrobial resistance<sup>15</sup>.

To date, data on the rate of HAIs in ICU patients with sHS are scarce. However, sHS patients present a high risk of developing such infections, due to both intrinsic (immunosuppression with specific or drug-induced protracted neutropenia) and extrinsic factors (devices such as endotracheal tube or central venous catheters (CVC)). In a retrospective study on secondary HS, HAIs were independently associated to worse prognosis<sup>17</sup>. Additionally, whether the administration of early immunosuppressive drugs -namely etoposide- to control macrophage

activation increases the risk of HAI in ICU patients is unclear although clinically relevant. The main objective of this study was to assess the influence of etoposide administration on the rate of HAIs in critically ill patients with sHS, and to evaluate whether etoposide is associated with mortality.

## **Materials & Methods**

### *Patients, data collection and definitions*

We retrospectively included all consecutive adult patients with sHS admitted to the intensive care unit of one university hospital from January 2007 to March 2020. There were no exclusion criteria (flow chart, **Figure S1**). This study has been approved by the Ethics Committee of the French Intensive Care Society (FICS, no. CE-21-20). In agreement with the French legislation, the database was declared to the CNIL (“Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés”) (no. 2221391). We collected epidemiologic, demographic, and medical data, as well as routine blood examinations at the time of ICU admission, including blood count, and serum biochemical tests. HLH diagnosis was established according to the classification developed by the Histiocyte Society in 2004<sup>8</sup> (**Table S1**) and was confirmed jointly by attending haematologists and intensivists. The HScore<sup>9</sup> was calculated from clinical and biological data on admission (**Table S2**). Etiological diagnoses were consensually established, according to the results of diagnostic investigations. Since sHS patients may present with more than one trigger, final diagnosis was attributed to the cause for which the most clinical evidence existed (**Table S3**). Organ failures were defined according to the Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) score which was measured at admission<sup>18</sup>. Prior immunosuppression status was given to any patient with one of the following criteria: HIV infection, cancer or hematologic malignancy ongoing or < 5 years remission, immunosuppressive treatment, solid organ transplant, Castleman’s disease.

Bacterial and fungal infections during ICU stay were recorded and classified as being either: imported from wards HAI (> 48 hours after hospital admission but ≤ 48 hours after ICU admission) and ICU-acquired HAI (> 48 hours after ICU admission). In this study, we focused on patients with any microbiologically documented infection diagnosed after ICU admission, being either imported or acquired in the ICU. Only the first infection was considered for each



patient. Following the latest definitions published by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)<sup>15</sup>, HAP was defined in accordance with the PN1 definition with clinical criteria: X-ray imaging, fever > 38°C or elevated white blood cell count (WBC) > 12 000/mm<sup>3</sup>, with new onset of purulent sputum and microbiological confirmation with positive quantitative culture from minimally contaminated lower respiratory tract specimen ( $\geq 10^4$  colony forming units (CFU)/ml in bronchoalveolar lavage and  $\geq 10^3$  CFU/mL in distal protected aspirate, or distal protected brush samples). Bloodstream infections (BSI) were defined as any positive blood culture for a recognized pathogen (and at least two blood cultures for skin contaminant pathogens). Urinary tract infections (UTI) were defined as any positive urine culture ( $\geq 10^5$  microorganisms per ml of urine) associated with fever or UTI symptoms. Central line-associated blood stream infections (CLABSI) were defined as quantitative CVC culture  $\geq 10^3$  CFU/mL and pus/inflammation at the insertion site or tunnel or clinical signs improving within 48 hours after catheter removal.

### *Statistical analysis*

Continuous variables are described as median and interquartile range (IQR) and compared using the Kruskal–Wallis test; categorical variables are summarized by counts and frequencies and compared using Fisher’s exact test. Primary endpoint was influence of etoposide on risk of HAI and mortality after double adjustment, more precisely after adjustment for risk factors of the event of interest and propensity score weighting for risk of receiving etoposide. Additional analysis aimed either to be descriptive or to assess robustness of our findings. Survival analysis was assessed using Kaplan Meier’s estimates and non-parametric log-rank’s test (**Figure S2**). For cumulative incidence of HAIs during ICU stay, we conducted a competing risk survival analysis with the occurrence of HAIs as the primary event of interest and ICU discharge or ICU mortality as time-dependent competing events and comparison performed according to non-parametric Gray’s test<sup>19,20</sup>.

Factors associated with a change in incidence rate of HAIs were assessed using a Fine and Gray subdistribution hazard model<sup>21</sup> and factors associated with mortality were assessed using a time-dependent Cox model. Variable selection was conditional based upon P value (entry value  $p < 0.2$ , exit value  $p > 0.1$ ). Clinically relevant variables not selected in the final model could be forced in as sensitivity analysis. It was planned to force etoposide in the final model should this latter not be selected. Final model was checked for quality, interaction, and

adherence to proportional hazard assumption (**Figure S3**). Adjustment for variables associated with etoposide use was performed using propensity score based overlap weighting<sup>22,23</sup> (**Figure S4**). Briefly, overlap weighting was performed. This strategy allows weighting patients from each treatment group with the probability to be assigned the other treatment group. This allows assigning higher weight to patients with intermediate risk and lower weight to outliers in both treatment groups. This analysis emphasizes the part of the population where the most treatment equipoise exists in clinical practice. Propensity score was built using logistic regression according to variables associated with etoposide use and likely to have participated to use of this treatment. Covariates included in the logistic regression model were sHS etiology, HIV infection, severity of the sHS and organ dysfunction at ICU admission. Quality of weighting was assessed using propensity score distribution before and after weighting and variables distribution after weighting. Covariate balance was assessed on the weighted sample using standardized differences (**Figure S4**).

Due to limited sample size and to provide accurate estimates of hazard ratios (HR) and their corresponding confidence intervals (95% CI), every one of the provided results reports sHR value and their 95% CI after complex bootstrapping. Briefly, we used a bootstrapping technique, resampling the original set 1000 times with replacement. Then, in each of the sets, we assessed the unadjusted risk, the adjusted risk and last the doubly adjusted weighted risk, for both mortality and cumulative rate of infection. All tests were two-sided and p-values lower than 5% were considered to indicate significant associations. Analyses were performed using R statistical platform, version 3.0.2 and packages *tableone*, *cmprsk*, *WeightIt*, *survey*, and *survival*.

## Results

### *Demographics and characteristics*

During the study period, 168 consecutive patients presenting with secondary hemophagocytic syndrome (sHS) were included. Patients' characteristics at baseline are summarized in **Table 1**. Median age was 49 years [38, 59], and most patients were male (n = 111, 66.1%). Underlying sHS trigger (**Table S3**) was chiefly related to malignancy (n = 123, 73.2%), namely B-cell (n = 44, 35.8% of malignancies) or T-cell lymphoma (n = 38, 30.9%). HS etiology was related to an infection in 25 patients (14.9%), autoimmune disease in 6 patients (3.6%), with only few patients (n = 11, 6.5%) having sHS of unknown origin or other causes (n = 3, 1.8%). Main comorbidities included HIV infection (n = 56, 33.3%), hypertension (n = 28, 16.7%), diabetes mellitus (n = 14, 8.3%), and chronic kidney disease (n = 9, 5.4%). Importantly, most patients had primary or acquired immunosuppression (n = 100, 59.5%) prior to developing sHS. Median number of HLH-2004 criteria was 5 [4, 6], with a HScore of 247 [217, 273] and a SOFA score at admission of 8 [6, 12]. Most common HS clinical and biological features included hepatomegaly (n = 120, 71.4%), splenomegaly (n = 103, 62.4%), bicytopenia (n = 132, 78.6%), hyperferritinemia (median level at 10015  $\mu\text{g/L}$  [4980, 32471]), hypertriglyceridemia (3.2 [2.3, 4.3]), histological or cytological features of hemophagocytosis (n = 124, 73.8%).

### *ICU management*

Overall, 135 patients (80.4%) received etoposide and 118 (70.2%) received steroids in the ICU. Etoposide was mostly administered in the first 24 hours after ICU admission (median delay from ICU admission to etoposide administration was 0 days [0, 1]) (**Table 1**). Additionally, half of patients underwent mechanical ventilation (n = 91, 54%), while 81 patients required vasopressors (48%) and 59 (35 %) required renal replacement therapy. Forty-eight patients (28.5%) died in the ICU and 78 died in hospital (46.4%) (**Table S4**).

In patients who received etoposide, sHS was mostly related to hematological malignancies (**Table 1**), (n = 108, 80% vs. n = 15, 45.5%,  $p < 0.001$ ), whereas fewer patients had infection-related HS (n = 12, 8.9% vs. n = 13, 39.4%,  $p < 0.001$ ). Patients treated with etoposide also presented with increased HScore (median 249, IQR [225, 278] vs. 225 [195, 269],  $p = 0.029$ ), increased number of HLH-2004 criteria (5 [5, 6] vs. 4 [4, 5],  $p = 0.016$ ), higher SOFA score (8

[6, 13] vs. 6 [4, 9],  $p = 0.008$ ), and increased frequency of steroid use ( $n = 101$ , 74.8% vs.  $n = 17$ , 51.5%;  $p = 0.016$ ).

#### *Characteristics of healthcare-associated infections (HAIs)*

Forty-three patients (26%) had microbiologically documented HAIs in the ICU, of which 15 (34.9%) were acquired in the wards and 28 (65.1%) in the ICU (**Table 2**). Overall, infections were mostly of bacterial origin ( $n = 37$ , 86%), with only 5 fungal infections (11.6%). Infections were more frequently pneumonia ( $n = 14$ , 32.6%) and primitive bacteremia (BSI) ( $n = 14$ , 32.6%), followed by urinary tract infection (UTI,  $n = 9$ , 20.9%), digestive infections ( $n = 4$ , 9.3%) and CLABSI ( $n = 2$ , 4.7%). Encountered pathogens were *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 11$ , 25.6%), *Enterococcus faecium* ( $n = 7$ , 16.3%), followed by gram-negative enterobacteria (*Escherichia coli*:  $n = 4$ , 9.3%, *Enterobacter cloacae*;  $n = 3$ , 7.0%), and *Staphylococcus aureus* ( $n = 3$ , 7%). Time from ICU admission to the first HAI was 4 days [1, 8], while time from etoposide initiation to the first nosocomial event was 5 days [0, 9].

#### *Raw and adjusted influence of etoposide and other factors on risk of HAIs and mortality*

Etoposide treatment did not affect survival ( $p = 0.78$ , log-rank) (**Figure 1A**), whereas HAIs were associated to a decreased survival rate ( $p = 0.0016$ , log-rank) (**Figure 1B**). In an unadjusted model, etoposide treatment and steroids were both associated with a higher cumulative incidence of HAIs ( $p = 0.005$  and  $p = 0.012$ , Gray's test) (**Figure 2B & 2C**). Etoposide was associated with risk of HAI before adjustment (sHR 5.95; 95% CI 1.91, 280.4), after adjustment for risk factors of HAI (sHR 5.13; 95%CI 1.6, 151) and after adjustment and weighting (sHR 3.75; 95% CI 1.05-6.67) (**Table 3**). Elevated SOFA score  $> 12$  (sHR = 2.48 [1.01, 6.12],  $p = 0.048$ ) were associated to an increased rate of HAIs, whereas immune defect was protective (sHR 0.52 [0.28, 0.95],  $p = 0.035$ ). (**Table 3**). Similarly, cumulative incidence of HAI was higher in patients treated with etoposide (**Figure 3A**), while there was no survival benefit of etoposide (**Figure 3B**), after weighting. Etoposide was not associated with mortality before adjustment (sHR 0.85; 95%CI [0.36, 2.74]), after adjustment for risk factors of HAI (sHR 0.50; [0.13, 1.92]) and after adjustment and weighting (sHR 0.53; [0.20, 1.98]). Other factors associated with mortality included prior immunosuppression (2.35 [1.35, 4.07],  $p = 0.0028$ ), age (1.02 [1.01, 1.04],  $p = 0.021$ ), SOFA  $> 13$  (4.17 [2.20, 7.91],  $p < 0.0001$ ), HAI (1.94 [1.18, 3.2],  $p = 0.009$ ) (**Table 4**).

## Discussion

In this cohort of critically ill patients with sHS, using a competing risk survival model, the occurrence of HAIs was associated with decreased cumulative survival. Interestingly, etoposide administration was associated with an increased rate of microbiologically documented HAIs in the ICU, without influencing survival outcomes.

To date, few studies have focused on HAIs in critically ill immunocompromised patients. In a retrospective study, Velasco et al demonstrated a high rate of HAIs in immunocompromised ICU patients, with an overall rate of 91.7 per 1000 patient-days, with pneumonia, urinary tract infections and bloodstream infections being the most frequent<sup>24</sup>. More recently, in a large cohort of cancer patients, Stoclin et al reported a cumulative incidence of ventilator-associated pneumonia (VAP) and secondary BSI of 58.8% and 15.1%, respectively during the first 25 days of exposure<sup>25</sup> and HAIs were not associated with higher ICU mortality. In our cohort, we report a cumulative incidence of HAIs of 25% at day 15 after ICU admission, in the setting of sHS patients. HAIs were associated with a decreased survival rate. Most common causes of in hospital death included multi-system organ failure (MOF), progressive underlying onco-hematological disease, and acute respiratory distress syndrome (ARDS) (**Table S5**). Even though our study found an association between HAIs and increased mortality, final causality of death is hardly solely attributable to HAIs in these patients. In a pooled analysis of 661 ICU patients with sHS, overall mortality was 57.8%, with a higher mortality rate of 63.2% in patients with a malignant trigger<sup>1,26,27</sup>. In our study, we report a lower ICU mortality rate of 28.5%. This difference can be explained, in part, by a center effect, since our center is specialized in managing oncohematology patients, with shortened diagnosis and treatment delays which are correlated to better prognosis<sup>11</sup>. We may also hypothesize that sHS patients represent a particular group of patients within the immunocompromised ICU population, presenting with severe organ failures at ICU admission (median SOFA score at 8 [6-12]), explaining why the onset of HAIs is associated with a poorer outcome. Further studies with larger cohorts are needed to confirm our findings.

Also, underlying HIV infection facilitates trigger infections or malignancies thereby causing sHS. In our study, we report a high rate of immunocompromised patients with chronic HIV infection (n = 56, 33.3%). This can be explained by a center effect, since our center is

specialized in the management of immunocompromised patients, some with acute and chronic HIV infection. There was no sHS triggered by acute HIV infection.

Etoposide constitutes a frontline therapeutic in the management of sHS in the most severe patients, to promptly limit organ failure, as it effectively reverses the cytokine storm by significantly reducing T lymphocyte activation. Early administration of etoposide has shown efficacy in pediatric patients<sup>13,14</sup>. In adult patients, no randomized study has been conducted. Nevertheless, etoposide was associated with increased survival in a retrospective study<sup>12</sup>. Etoposide may promote the occurrence of HAIs, but data regarding the impact of etoposide on the incidence of HAIs in sHS patients is scarce. In one retrospective study, Apodaca et al found that HAIs were independently associated with mortality. However, this cohort included a small number of patients and the rate of HAIs was very high (42%)<sup>17</sup>. To our knowledge, this is the first study assessing that the incidence of HAIs is higher in critically ill patients with sHS receiving etoposide. Nevertheless, while HAIs are associated with a poor outcome in the whole population of the study, survival in patients who received etoposide is not impacted. These results may either reflect increased risk of HAI with balanced risk benefit ratio in terms of mortality or a limited statistical power precluding the identification of an association between etoposide and mortality. Such infectious risk should be known to promptly detect and treat infections in these patients with frequent underlying immunosuppression. Current guidelines suggest antiviral, antifungal and pneumocystis prophylaxis for sHS patients needing etoposide administration<sup>28</sup>. Further studies to evaluate the benefit of broader prophylaxis with antibiotics are warranted for these patients.

This study suffers however from several limitations. First, this was a single center and retrospective study. Second, the primary event of interest was the first microbiologically documented HAI, which may have led to an underestimation of nosocomial events. Then, even if we used propensity score-based weighting of our population for etoposide exposure, and although groups seemed to be balanced on measured covariates after weighting, we cannot rule out that unmeasured parameters would differ between groups. Among these, EBV replication status, which mostly reflects the depth of immunosuppression, can also influence etoposide response. However, in our cohort, we only reported 4 (2.4%) EBV-associated lymphoproliferations with specific treatment requirements and follow up. Third,

corticosteroids represent a well-known risk factor associated with the occurrence of HAIs. However, we could not analyze this variable in the model, as an interaction exists between steroids and etoposide administration in a sensitivity analysis. Additionally, 25% of HAIs occurred before or on the day of etoposide administration. Since etoposide was administered at ICU admission in most patients, we do not believe that this could affect our results. Finally, as most patients received etoposide in our study, the small sample size of patients who did not receive etoposide led to limited statistical power. The lack of benefit of etoposide on survival needs to be interpreted cautiously.

In summary, our study shows that etoposide treatment is associated with a higher incidence of HAIs in the ICU in severe patients with SHS. While HAIs were independently associated with a poor outcome, etoposide administration was not associated with a decreased survival. These results confirm that the use of etoposide to reverse organ failures is feasible assuming an increased risk of nosocomial infection that should be considered and monitored.

## References

1. Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, et al. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e1137-e1146. doi:10.1097/CCM.0000000000004581
2. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119
3. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, et al. Acute kidney injury in adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):851-859. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.012
4. Klein C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Liang X, Stence N, Tuder RM, Moore BE. A Review of Neuropathological Features of Familial and Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019;78(3):197-208. doi:10.1093/jnen/nlz001
5. Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1692. doi:10.1097/MD.0000000000001692
6. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294-1301. doi:10.1016/j.chest.2015.11.004
7. Kim MM, Yum MS, Choi HW, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol*. 2012;47(4):273. doi:10.5045/kjh.2012.47.4.273
8. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
9. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. Published September 1, 2014. Accessed December 30, 2020. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.38690>
10. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:1-12. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.023
11. Tudesq JJ, Valade S, Galicier L, et al. Diagnostic strategy for trigger identification in severe reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: A diagnostic accuracy study. *Hematol Oncol*. Published online October 25, 2020. doi:10.1002/hon.2819
12. Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol*. 2015;168(1):63-68. doi:10.1111/bjh.13102
13. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728-2738. doi:10.1182/blood-2017-06-788349
14. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol*. 2001;19(10):2665-2673. doi:10.1200/JCO.2001.19.10.2665



15. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Published online 2017.
16. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323. doi:10.1001/jama.2009.1754
17. Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, Demichelis-Gómez R. Prognostic Factors and Outcomes in Adults With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e373-e380. doi:10.1016/j.clml.2018.06.014
18. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1649-1654. doi:10.1097/CCM.0b013e31819def97
19. Austin PC, Fine JP. Practical recommendations for reporting Fine-Gray model analyses for competing risk data. *Stat Med*. 2017;36(27):4391-4400. doi:10.1002/sim.7501
20. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Stat*. 1988;16(3):1141-1154.
21. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk: Journal of the American Statistical Association: Vol 94, No 446. Accessed January 1, 2021. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1999.10474144>
22. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap Weighting: A Propensity Score Method That Mimics Attributes of a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(23):2417. doi:10.1001/jama.2020.7819
23. Li F, Thomas LE. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol*. Published online September 5, 2018. doi:10.1093/aje/kwy201
24. Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Gonçalves VM. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *Am J Infect Control*. 1997;25(6):458-462. doi:10.1016/s0196-6553(97)90067-5
25. Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):193-200. doi:10.1007/s00520-019-04800-6
26. Rajagopala S, Singh N, Agarwal R, Gupta D, Das R. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults-experience from an intensive care unit from North India. *Indian J Crit Care Med* 2012;16(4):198-203. doi:10.4103/0972-5229.106501
27. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1(1):51-54. doi:10.1097/00130478-200007000-00010
28. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-2477. doi:10.1182/blood.2018894618

**Table 1: Overall population characteristics stratified according to etoposide status.**

|                          | Overall (n = 168)   | No Etoposide (n = 33) | Etoposide (n =135)  | p      |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|--------|
| <b>Demographics</b>      |                     |                       |                     |        |
| Age                      | 49 [38, 59]         | 49 [36, 59]           | 49 [38, 60]         | 0.811  |
| Female gender            | 57 (34)             | 14 (42)               | 43(32)              | 0.345  |
| <b>Etiology of HS</b>    |                     |                       |                     |        |
|                          |                     |                       |                     | <0.001 |
| Malignancy               | 123 (73.2)          | 15 (45.5)             | 108 (80.0)          |        |
| Infection                | 25 (14.9)           | 13 (39.4)             | 12 (8.9)            |        |
| Auto-immune              | 6 (3.6)             | 1 (3.0)               | 5 (3.7)             |        |
| Other                    | 3 (1.8)             | 0 (0)                 | 3 (2.2)             |        |
| Unknown                  | 11 (6.5)            | 4 (12.1)              | 7 (5.2)             |        |
| <b>Comorbidities</b>     |                     |                       |                     |        |
| HIV                      | 56 (33.3)           | 6 (18.2)              | 50 (37.0)           | 0.064  |
| Hypertension             | 28 (16.7)           | 11 (33.3)             | 17 (12.6)           | 0.009  |
| Diabetes                 | 14 (8.3)            | 2 (6.1)               | 12 (8.9)            | 0.861  |
| Chronic Kidney Disease   | 9 (5.4)             | 4 (12.1)              | 5 (3.7)             | 0.135  |
| Immunocompromised        | 100 (59.5)          | 17 (51.5)             | 83 (61.5)           | 0.397  |
| <b>Features of HLH</b>   |                     |                       |                     |        |
| HLH 2004 criteria        | 5 [4, 6]            | 4 [4, 5]              | 5 [5, 6]            | 0.016  |
| HScore                   | 247 [217, 273]      | 225 [195, 269]        | 249 [225, 278]      | 0.029  |
| Hepatomegaly             | 120 (71.4)          | 18 (54.5)             | 102 (75.6)          | 0.029  |
| Splenomegaly             | 103 (62.4)          | 14 (43.8)             | 89 (66.9)           | 0.026  |
| Bicytopenia              | 132 (78.6)          | 21 (63.6)             | 111 (82.2)          | 0.036  |
| Ferritin (µg/L)          | 10015 [4982, 32471] | 6880 [3705, 18316]    | 10644 [5297, 40449] | 0.025  |
| Fibrinogen (g/L)         | 3.1 [1.6, 4.9]      | 3.4 [2.3, 5.1]        | 2.7 [1.5, 4.8]      | 0.199  |
| Triglycerides (mmol/L)   | 3.2 [2.3, 4.3]      | 3.3 [2.3, 4.3]        | 3.1 [2.4, 4.3]      | 0.6    |
| <b>SOFA score</b>        | 8 [6, 12]           | 6 [4, 9]              | 8 [6, 13]           | 0.008  |
| <b>ICU management</b>    |                     |                       |                     |        |
| Mechanical ventilation   | 91 (54.2)           | 12 (36.4)             | 79 (58.5)           | 0.036  |
| RRT                      | 59 (35.1)           | 9 (27.3)              | 50 (37.0)           | 0.395  |
| Steroids                 | 118 (70.2)          | 17 (51.5)             | 101 (74.8)          | 0.016  |
| Time to etoposide (days) | 0 [0, 1]            | -                     | -                   | -      |
| <b>Outcomes</b>          |                     |                       |                     |        |
| HAI                      | 43 (25.6)           | 2 (6.1)               | 41 (30.4)           |        |
| In-hospital mortality    | 78 (46.4)           | 15 (45.5)             | 63 (46.7)           |        |
| Day 90 mortality         | 83 (49.4)           | 15 (45.5)             | 68 (50.4)           | 0.755  |

**Table 2: Characteristics of HAIs occurring after ICU admission.**

|  |                         |                                     | <b>n = 43</b> |
|--|-------------------------|-------------------------------------|---------------|
| <b>Type of infection</b>                           |                         | Imported nosocomial                 | 15 (34.9)     |
|  |                         | In-ICU acquired nosocomial          | 28 (65.1)     |
| <b>Infection type</b>                              |                         | Bacterial                           | 37 (86.0)     |
|  |                         | Fungal                              | 5 (11.6)      |
|  |                         | Both                                | 1 (2.3)       |
| <b>Site of origin</b>                              |                         | Primary BSI                         | 14 (32.6)     |
|  |                         | Pulmonary                           | 14 (32.6)     |
|  |                         | UTI                                 | 9 (20.9)      |
|  |                         | Digestive                           | 4 (9.3)       |
|  |                         | CLABSI                              | 2 (4.7)       |
| <b>Positive blood samples</b>                      |                         |                                     | 27 (62.8)     |
| <b>Organism cultured</b>                           | <i>Gram</i>             |                                     |               |
|  | <i>negative</i>         | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>       | 11 (25.6)     |
|  |                         | <i>Escherichia coli</i>             | 4 (9.3)       |
|  |                         | <i>Enterobacter cloacae</i>         | 3 (7.0)       |
|  |                         | <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 2 (4.7)       |
|  |                         | <i>Enterobacter aerogenes</i>       | 1 (2.3)       |
|  |                         | <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 1 (2.3)       |
|  |                         | <i>Comamonas testosteroni</i>       | 1 (2.3)       |
|  |                         | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>        | 1 (2.3)       |
|  | <i>Gram</i>             |                                     |               |
|  | <i>positive</i>         | <i>Enterococcus faecium</i>         | 7 (16.3)      |
|  |                         | <i>Staphylococcus aureus</i>        | 3 (7.0)       |
|  |                         | <i>Enterococcus faecalis</i>        | 2 (4.7)       |
|  |                         | <i>Streptococcus spp.</i>           | 1 (2.3)       |
|  | <i>Fungi</i>            | <i>Aspergillus spp.</i>             | 3 (7.0)       |
|  | <i>Candida glabrata</i> | 2 (4.7)                             |               |
|  | <i>Candida albicans</i> | 1 (2.3)                             |               |
| <b>Time from ICU admission to infection (days)</b> |                         |                                     | 4 [1, 8]      |
| <b>Time from etoposide to infection (days)</b>     |                         |                                     | 5 [0, 9]      |

Values are given in N (%) for categorical variables or median [IQR] for continuous variables. Fisher's exact test for categorical variables, and Kruskal Wallis' test for quantitative variables. Abbreviations: SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; RRT: Renal Replacement Therapy; ICU: intensive care unit; HLH: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HAI: Healthcare Acquired Infections; BSI: Bloodstream infection; CLABSI: Central line associated blood stream infection; UTI: Urinary tract infection

**Table 3:** Factors associated with the incidence of HAI (Fine and Gray proportional hazards model for competing events)

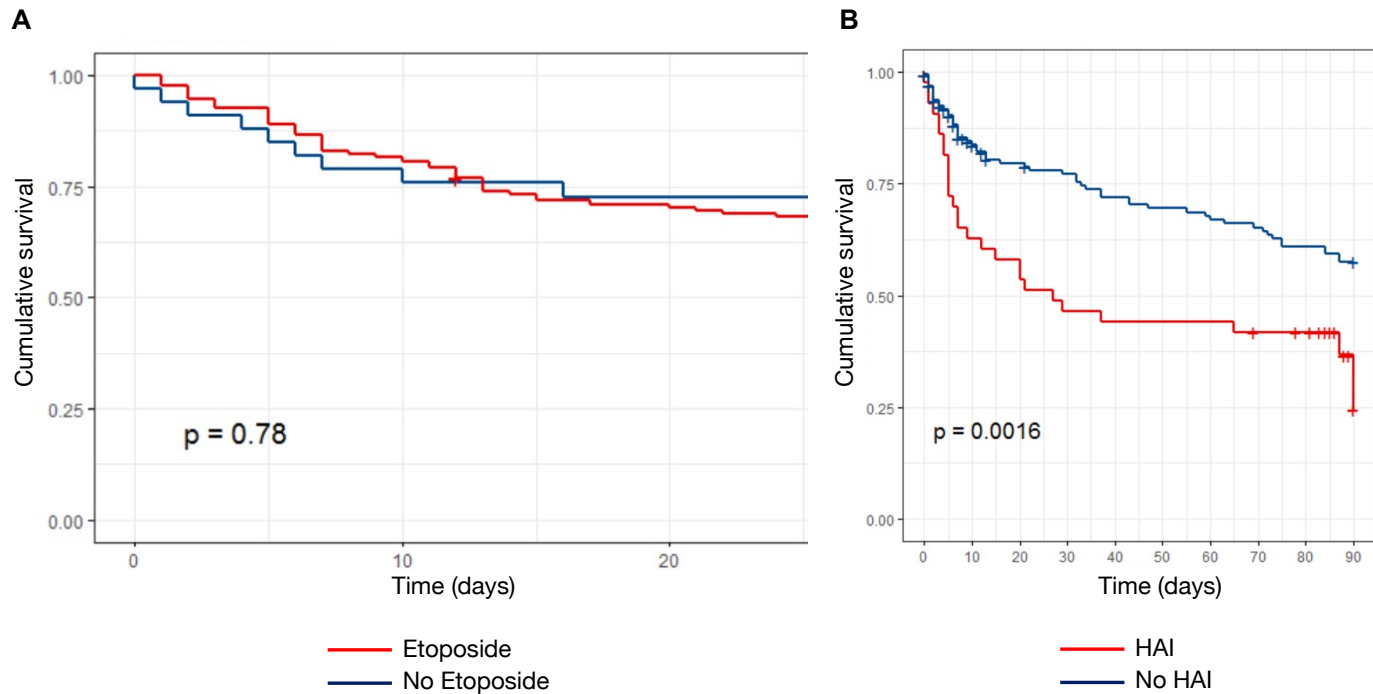
| Covariate            | sHazard Ratio (sHR) - [IC95%] | p      |
|----------------------|-------------------------------|--------|
| Immunodepression     | 0.52 [0.28, 0.95]             | 0.035  |
| HScore               | 1.00 [0.99, 1.01]             | 0.104  |
| Etoposide treatment  | 3.75 [1.05, 6.67]             | 0.032  |
| SOFA score [0 - 5]   | Reference                     | -      |
| SOFA score [6 - 8]   | 3.14 [1.24, 7.9]              | 0.0157 |
| SOFA score [8 – 12 [ | 1.71 [0.61, 4.74]             | 0.31   |
| SOFA score [12 - 21] | 2.48 [1.01, 6.12]             | 0.048  |

**Table 4:** Mortality associated risk factors after propensity score based weighting and multivariate analysis with a Cox proportional hazards model for time dependent variable after weighting

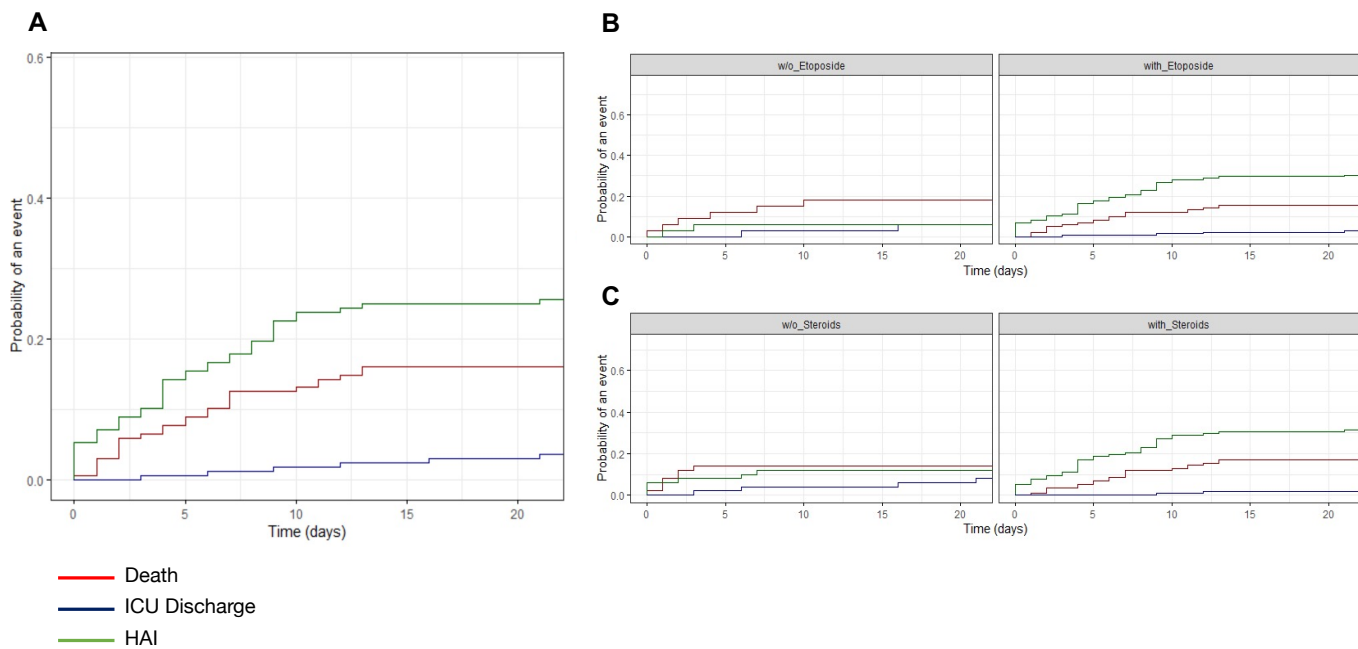
| Covariate                   | sHazard Ratio (sHR) - [IC95%] | p        |
|-----------------------------|-------------------------------|----------|
| Age                         | 1.02 [1.01, 1.04]             | 0.021    |
| Male                        | 1.97 [1.12, 3.46]             | 0.018    |
| Immunodepression            | 2.35 [1.35, 4.07]             | 0.0028   |
| SOFA score [0 - 5]          | Reference                     | -        |
| SOFA score [6 – 8[          | 1.28 [0.67, 2.44]             | 0.448    |
| SOFA score [8 – 13 [        | 1.78 [0.97, 3.25]             | 0.062    |
| SOFA score [13 - 21]        | 4.17 [2.20, 7.91]             | < 0.0001 |
| Hospital Acquired Infection | 1.94 [1.18, 3.2]              | 0.009    |

## Figures

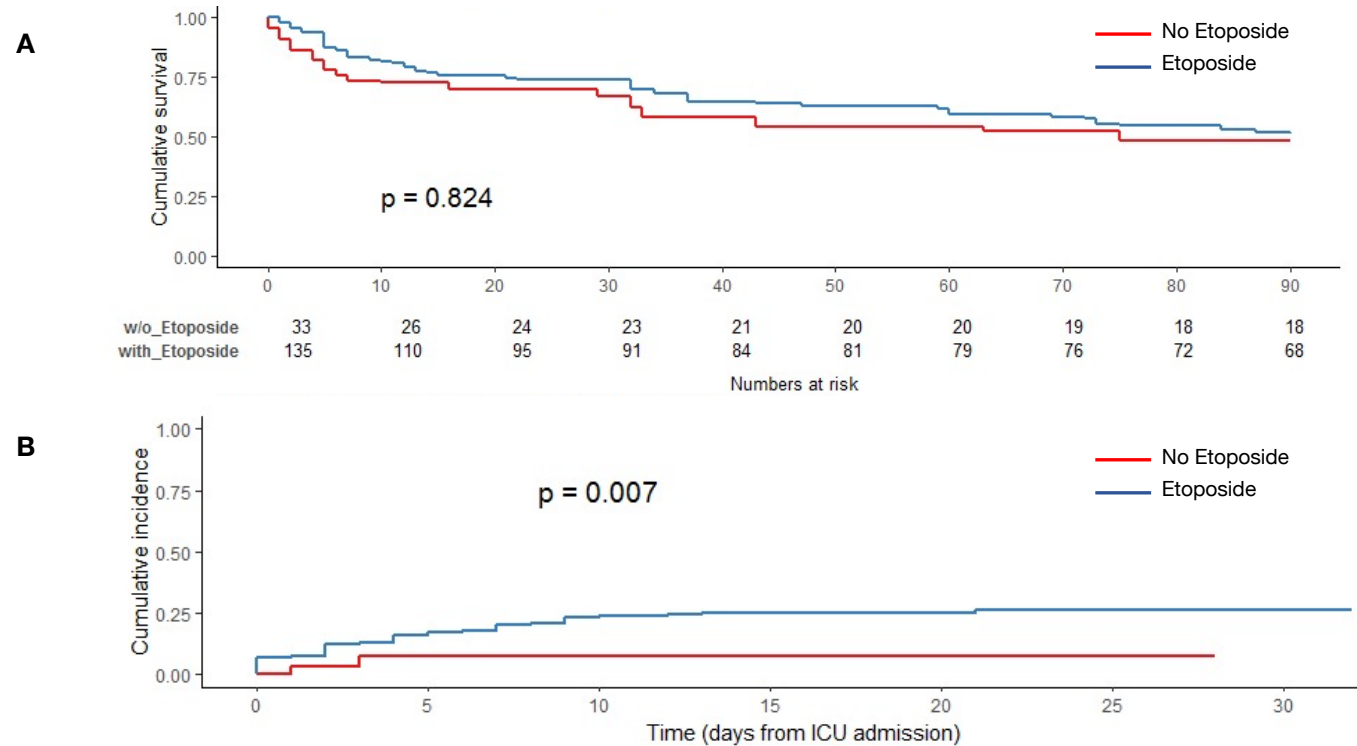
**Figure 1:** Cumulative survival according to (A) etoposide status and (B) HAIs status (Kaplan Meier's estimates, log-rank's test)



**Figure 2:** Cumulative incidence functions (CIF) of competing events: HAIs in the ICU, ICU death and ICU discharge, (A) unstratified and stratified according to (B) etoposide and steroids (C) treatment status.



**Figure 3:** Analysis after propensity score-based overlap weighting **(A)** Cumulative survival according to etoposide status (Kaplan Meier estimates, log-rank's test). **(B)** Cumulative incidence function (CIF) of HAIs according to etoposide status (Gray's test).



### 3 - Discussion

---

Dans cette cohorte de patients adultes de réanimation avec syndrome hémophagocytaire secondaire, nous avons utilisé un modèle de survie avec risques compétitifs et trouvé une association entre la survenue d'IAS et une diminution de la survie. Aussi, l'administration d'étoposide était associée à un taux plus élevé d'infections, sans influence sur la survie.

A ce jour, peu d'études ont évalué la survenue des IAS dans la population spécifique de patients immunodéprimés en réanimation. Dans une étude rétrospective, Velasco *et al* ont montré un taux de survenue d'IAS élevé chez les patients immunodéprimés, avec un taux global de 91.7 pour 1000 patients-jour, plus fréquemment sous la forme de pneumopathies, puis d'infections urinaires, ou encore de bactériémies primitives<sup>62</sup>. Plus récemment, dans une cohorte de patients d'oncologie, Stoclin *et al* ont rapporté une incidence cumulée de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et de bactériémies secondaires de 58.8% et 15.1%, respectivement, pendant les 25 premiers jours d'exposition<sup>63</sup>. La survenue de ces infections n'était pas associée à une mortalité plus élevée. Dans notre étude, nous observons une incidence cumulée d'IAS de 25% à 15 jours de l'admission en réanimation, dans une population spécifique de patients adultes avec forme sévère de SHs. De plus, ces IAS étaient associées avec une diminution de la survie. Les causes de décès hospitalier les plus fréquentes étaient la défaillance multiviscérale, la progression de la maladie onco-hématologique sous-jacente et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Bien que notre étude retrouve une association entre la survenue d'une IAS et la mortalité, la cause finale de décès est difficilement attribuable uniquement à un évènement infectieux chez ces patients.

Dans une revue d'études rétrospectives de 661 patients avec SHs, la mortalité globale était très élevée à 57.9% et différait selon les étiologies de SH avec une mortalité la plus élevée chez les patients avec une maladie onco-hématologique sous-jacente<sup>24,64,65</sup>. Au regard de la littérature existante, nous retrouvons une mortalité globale plus faible de 28.5% dans

notre cohorte<sup>24,65</sup>. Cette différence peut être expliquée en partie par un effet-centre. En effet, notre centre est spécialisé dans le diagnostic et la prise en charge de patients d'onco-hématologie avec des délais de diagnostic et de traitement courts, ce qui est associé à un meilleur pronostic<sup>51</sup>. Une autre hypothèse est que les patients avec SHs constituent un groupe particulier de patients immunodéprimés, qui présentent des défaillances d'organe sévères à l'admission (score SOFA médian à 8 [6-12] dans notre étude), ce qui pourrait expliquer que la survenue d'IAS chez eux est associée à une survie plus faible. Des études futures sur des cohortes plus importantes de patients immunodéprimés nous permettraient de compléter ces résultats.

Aussi, l'infection par le VIH facilite certaines infections ou maladies onco-hématologiques qui pourraient déclencher un SHs. Dans notre étude, nous observons un taux élevé d'immunodépression par infection chronique par le VIH (n = 56, 33.3%). Là aussi, un effet centre pourrait expliquer cette forte proportion, notre centre étant spécialisé dans la prise en charge des patients immunodéprimés, en particulier ceux avec une infection aigüe ou chronique par le VIH. A noter, nous ne retrouvons pas de SHs déclenché par une infection aigüe par le VIH dans notre cohorte.

L'étoposide est un traitement de première ligne dans la prise en charge des patients avec les formes les plus sévères de SHs, permettant de limiter les défaillances d'organes en diminuant l'hyperinflammation systémique, la sécrétion cytokinique et l'activation macrophagique en réduisant l'hyperactivation lymphocytaire T<sup>57,64</sup>. De plus, l'administration précoce d'étoposide était associée à une meilleure efficacité dans les populations pédiatriques de patients avec SHs<sup>54,57</sup>. Chez les patients adultes, aucune étude randomisée évaluant l'efficacité de l'étoposide n'a été réalisée à ce jour. Cependant, une étude rétrospective chez des patients adultes avec SH secondaires retrouvait que l'administration d'étoposide était associée à un bénéfice de survie<sup>25</sup>.

L'étoposide pourrait promouvoir l'apparition d'IAS, mais les données évaluant l'influence de l'étoposide sur le taux d'IAS chez les patients de réanimation avec SHs sont rares. Dans une étude rétrospective, Apodaca *et al* ont montré que la survenue d'IAS était associée de manière indépendante avec la mortalité. Cependant, il s'agissait d'une faible



population de patients avec un taux d'IAS très élevé (42%)<sup>61</sup>. A notre connaissance, notre étude est la première à rapporter que l'administration d'étoposide est associée à une incidence plus élevée d'IAS chez les patients adultes de réanimation avec SHs. Cependant, alors que les IAS sont associées à une diminution de survie dans notre étude, il n'y a pas de différence de survie entre les patients ayant ou non reçu de l'étoposide. Ces résultats reflètent qu'il existe un risque accru d'IAS, mais avec un rapport bénéfice/risque vraisemblablement inchangé en termes de mortalité. Ils pourraient également refléter un manque de puissance statistique, empêchant l'identification d'une association entre l'étoposide et la mortalité.

L'étoposide reste le traitement de référence chez les formes les plus sévères de SH secondaire. Le risque infectieux devrait être connu de tout clinicien amené à prendre en charge ces patients, pour renforcer la vigilance en réanimation et permettre la détection et le traitement précoce des infections chez ces patients immunodéprimés. Les recommandations actuelles suggèrent d'administrer une prophylaxie antivirale, antifongique et antiparasitaire, notamment vis à vis de *Pneumocystis jirovecii* chez tout patient recevant de l'étoposide<sup>52</sup>. D'autres études évaluant le bénéfice d'une antibioprophylaxie sont nécessaires dans cette population spécifique de patients.

Cette étude comporte plusieurs limites. D'une part, il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective. D'autre part, ces patients immunodéprimés peuvent fréquemment être sujets à plusieurs IAS au cours de leur séjour en réanimation. Dans notre étude, l'évènement d'intérêt était la première IAS survenue en réanimation et documentée microbiologiquement, ce qui a pu mener à une sous-estimation du compte d'évènements infectieux survenus au-delà de la première infection.

De plus, la corticothérapie systémique est un facteur de risque bien établi d'IAS en raison de l'immunodépression acquise par ce traitement. Nous n'avons pu intégrer cette variable dans le modèle, comme il existe une interaction forte entre le traitement par corticothérapie et l'administration d'étoposide dans une analyse de sensibilité. Dans notre cohorte, 25% des IAS sont survenues avant ou le jour de l'administration d'étoposide. Comme

la plupart des patients étaient traités par étoposide le jour de l'admission en réanimation, nous pensons que cela impacte faiblement nos résultats.

Enfin, il existe un déséquilibre d'attribution de traitement comme la plupart des patients de l'étude ont reçu de l'étoposide, et seulement une faible proportion de patients n'a pas été traitée, ce qui limite la puissance statistique de l'étude. Pour ces raisons, l'absence de bénéfice démontré de l'étoposide sur la survie dans cette étude doit être interprétée avec prudence. Sur le plan de l'analyse statistique, afin de tenir compte des facteurs de confusion liés au traitement par étoposide, nous avons utilisé une méthode de pondération chevauchante par score de propension (*overlap weighting*)<sup>66,67</sup>. Cette méthode d'inférence causale repose sur l'estimation de la probabilité de recevoir le traitement par étoposide sous la forme d'un score de propension, calculé ici avec un modèle de régression logistique prenant en compte l'étiologie du SH, le score SOFA, le statut VIH et le H-Score. Les populations traitées et non traitées sont alors pondérées par ce score de propension pour constituer des pseudo-populations équilibrées sur ces variables mesurées. Cette méthode comporte plusieurs limites. En premier lieu, le calcul du score de propension utilise les variables disponibles associées au traitement et incluses dans le modèle sans tenir compte des variables non mesurées. Bien que les deux pseudo-populations soient équilibrées sur les variables mesurées après pondération, nous ne pouvons exclure que ces groupes soient différents sur des variables non mesurées. Il peut alors exister un biais par la non-inclusion de variables non mesurées et potentiellement associées au traitement. Parmi ces variables, la charge virale EBV circulante, qui reflète plus globalement la profondeur de l'immunodépression du patient, peut influencer la réponse au traitement par étoposide. Dans notre cohorte, nous observons seulement 4 patients (2.4%) avec des syndromes lymphoprolifératifs EBV-induits, qui nécessitent une prise en charge spécifique. De plus, la génération du score de propension est largement dépendante du modèle de régression utilisé ainsi que ses paramètres. Dans notre étude, les facteurs de confusion associés au traitement étaient équilibrés dans les deux pseudo-populations après ajustement. Ces méthodes d'inférence sont utiles dans ce cas précis où un essai randomisé contrôlé est difficilement réalisable mais ne peuvent le remplacer. Elles permettent d'estimer au mieux, sans l'affirmer, la relation causale qui peut exister entre le traitement par étoposide et la survenue d'infections ou la mortalité.

## 4 - Conclusion

---

Au total, notre étude montre que l'administration d'étoposide est associée à un taux d'IAS plus élevé chez les patients adultes de réanimation avec une forme sévère de SHs sans influencer la survie. Les IAS étaient associées de manière indépendante à une diminution de la survie. Ces résultats ne doivent pas remettre en cause l'utilisation de l'étoposide dans le traitement symptomatique des défaillances d'organe, dont il reste la référence dans les formes de SHs les plus sévères. Cependant, il existe un risque de survenue d'IAS plus important sous traitement qui doit être pris en compte lors de son administration. Les cliniciens doivent être conscients du risque infectieux encouru par le traitement, afin de détecter et traiter rapidement les infections chez ces patients immunodéprimés.

## Bibliographie

---

1. Wan YY. Multi-tasking of helper T cells. *Immunology*. 2010;130(2):166-171. doi:10.1111/j.1365-2567.2010.03289.x
2. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(6):388-400. doi:10.1038/nri3839
3. Yang SL, Xu XJ, Tang YM, et al. Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine*. 2016;85:14-17. doi:10.1016/j.cyto.2016.05.022
4. Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2010;49(3):441-449. doi:10.1093/rheumatology/kep418
5. Santoro A, Cannella S, Bossi G, et al. Novel Munc13-4 mutations in children and young adult patients with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Genet*. 2006;43(12):953-960. doi:10.1136/jmg.2006.041863
6. Bryceson YT, Rudd E, Zheng C, et al. Defective cytotoxic lymphocyte degranulation in syntaxin-11 deficient familial hemophagocytic lymphohistiocytosis 4 (FHL4) patients. *Blood*. 2007;110(6):1906-1915. doi:10.1182/blood-2007-02-074468
7. Cetica V, Santoro A, Gilmour KC, et al. STXBP2 mutations in children with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis type 5. *J Med Genet*. 2010;47(9):595-600. doi:10.1136/jmg.2009.075341
8. Ishii E, Ueda I, Shirakawa R, et al. Genetic subtypes of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: correlations with clinical features and cytotoxic T lymphocyte/natural killer cell functions. *Blood*. 2005;105(9):3442-3448. doi:10.1182/blood-2004-08-3296
9. Henter JL, Elinder G, Söder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(4):428-435. doi:10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x
10. Kaya Z, Ehl S, Albayrak M, et al. A novel single point mutation of the LYST gene in two siblings with different phenotypic features of Chediak Higashi syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1136-1139. doi:10.1002/pbc.22878
11. Nagai K, Ochi F, Terui K, et al. Clinical characteristics and outcomes of chédiak-Higashi syndrome: a nationwide survey of Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(10):1582-1586. doi:10.1002/pbc.24637
12. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, et al. Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome. *Nat Genet*. 2000;25(2):173-176. doi:10.1038/76024
13. Feng L, Seymour AB, Jiang S, et al. The beta3A subunit gene (Ap3b1) of the AP-3 adaptor complex is altered in the mouse hypopigmentation mutant pearl, a model for Hermansky-Pudlak syndrome and night blindness. *Hum Mol Genet*. 1999;8(2):323-330. doi:10.1093/hmg/8.2.323

14. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119
15. Oksenhendler E, Boutboul D, Fajgenbaum D, et al. The full spectrum of Castleman disease: 273 patients studied over 20 years. *Br J Haematol*. 2018;180(2):206-216. doi:10.1111/bjh.15019
16. Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *Am J Med*. 2014;127(11):1118-1125. doi:10.1016/j.amjmed.2014.04.034
17. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X
18. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol*. 2010;20(2):93-105. doi:10.1002/rmv.638
19. Khadanga S, Solomon B, Dittus K. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH) Associated with T-Cell Lymphomas: Broadening our Differential for Fever of Unknown Origin. *North Am J Med Sci*. 2014;6(9):484-486. doi:10.4103/1947-2714.141656
20. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al. Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood*. 2011;118(22):5794-5798. doi:10.1182/blood-2011-07-370148
21. Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014;66(12):3486-3495. doi:10.1002/art.38793
22. Schulert GS, Zhang M, Fall N, et al. Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza. *J Infect Dis*. 2016;213(7):1180-1188. doi:10.1093/infdis/jiv550
23. Strippoli R, Caiello I, De Benedetti F. Reaching the threshold: a multilayer pathogenesis of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*. 2013;40(6):761-767. doi:10.3899/jrheum.121233
24. Rajagopala S, Singh N, Agarwal R, Gupta D, Das R. Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults-experience from an intensive care unit from North India. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2012;16(4):198-203. doi:10.4103/0972-5229.106501
25. Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome: impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol*. 2015;168(1):63-68. doi:10.1111/bjh.13102
26. Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol*. 2015;90(3):220-224. doi:10.1002/ajh.23911
27. Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:1-12. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.03.023

28. Klein C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Liang X, Stence N, Tuder RM, Moore BE. A Review of Neuropathological Features of Familial and Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2019;78(3):197-208. doi:10.1093/jnen/nlz001
29. Kim MM, Yum MS, Choi HW, et al. Central nervous system (CNS) involvement is a critical prognostic factor for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Korean J Hematol*. 2012;47(4):273. doi:10.5045/kjh.2012.47.4.273
30. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016;149(5):1294-1301. doi:10.1016/j.chest.2015.11.004
31. Aulagnon F, Lapidus N, Canet E, et al. Acute Kidney Injury in Adults With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):851-859. doi:10.1053/j.ajkd.2014.10.012
32. Frapard T, Darmon M, Fadlallah J, Mariotte E, Valade S. Acute circulatory failure in critically ill patients with hemophagocytic syndrome. *J Crit Care*. 2022;70:154064. doi:10.1016/j.jcrc.2022.154064
33. de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):852-857. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03632.x
34. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. Published September 1, 2014. Accessed December 30, 2020. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.38690>
35. Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation Disorders and Bleedings in Critically Ill Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1692. doi:10.1097/MD.0000000000001692
36. Lerolle N, Laanani M, Rivière S, et al. Diversity and combinations of infectious agents in 38 adults with an infection-triggered reactive haemophagocytic syndrome: a multicenter study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;22(3):268.e1-8. doi:10.1016/j.cmi.2015.11.018
37. Bal A, Mishra B, Singh N, Das A, Jindal SK. Fulminant parvovirus B19-associated pancarditis with haemophagocytic lympho-histiocytosis in an immunocompetent adult. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2009;117(10):773-777. doi:10.1111/j.1600-0463.2009.02528.x
38. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503-1516. doi:10.1016/S0140-6736(13)61048-X
39. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131. doi:10.1002/pbc.21039
40. Valade S, Monseau G, Mariotte E, Darmon M. Diagnostic Performance of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Criteria and HScore in Critically Ill Patients With Severe Hemophagocytic Syndrome. *Crit Care Med*. 2021;49(9):e874-e879. doi:10.1097/CCM.0000000000005038

41. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, et al. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):862-870. doi:10.1093/ajcp/aqw076
42. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*. 2012;63:233-246. doi:10.1146/annurev-med-041610-134208
43. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn EG. Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—A postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1316. doi:10.1097/01.CCM.0000127779.24232.15
44. Wimmer T, Mattes R, Stemmler HJ, et al. sCD25 as an independent adverse prognostic factor in adult patients with HLH: results of a multicenter retrospective study. *Blood Adv*. 2023;7(5):832-844. doi:10.1182/bloodadvances.2022007953
45. Hayden A, Lin M, Park S, et al. Soluble interleukin-2 receptor is a sensitive diagnostic test in adult HLH. *Blood Adv*. 2017;1(26):2529-2534. doi:10.1182/bloodadvances.2017012310
46. Imashuku S, Hibi S, Sako M, et al. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis [letter]. *Blood*. 1995;86(12):4706-4707. doi:10.1182/blood.V86.12.4706.bloodjournal86124706
47. Lee H, Kim HS, Lee JM, et al. Natural Killer Cell Function Tests by Flowcytometry-Based Cytotoxicity and IFN- $\gamma$  Production for the Diagnosis of Adult Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5413. doi:10.3390/ijms20215413
48. von Müller L, Klemm A, Durmus N, et al. Cellular Immunity and Active Human Cytomegalovirus Infection in Patients with Septic Shock. *J Infect Dis*. 2007;196(9):1288-1295. doi:10.1086/522429
49. Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Diagnostic accuracy of a specific cytokine pattern in hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *J Pediatr*. 2012;160(6):984-990.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.046
50. Tudesq JJ, Valade S, Galicier L, et al. Diagnostic strategy for trigger identification in severe reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: A diagnostic accuracy study. *Hematol Oncol*. Published online October 25, 2020. doi:10.1002/hon.2819
51. La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2019;133(23):2465-2477. doi:10.1182/blood.2018894618
52. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118(15):4041-4052. doi:10.1182/blood-2011-03-278127
53. Lemiale V, Valade S, Calvet L, Mariotte E. Management of Hemophagocytic Lympho-Histiocytosis in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35(2):118-127. doi:10.1177/0885066618810403
54. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(10):2665-2673. doi:10.1200/JCO.2001.19.10.2665

55. Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014;192(1):84-91. doi:10.4049/jimmunol.1302282
56. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 1998;34(10):1514-1521. doi:10.1016/s0959-8049(98)00228-7
57. Bergsten E, Horne A, Aricó M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017;130(25):2728-2738. doi:10.1182/blood-2017-06-788349
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Healthcare-associated infections acquired in intensive care units. Published online 2017.
59. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009;302(21):2323. doi:10.1001/jama.2009.1754
60. Savey A. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte, Réseau REA-Raisin, France. Résultats 2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 66 p. www.santepubliquefrance.fr. Published online 2017. www.santepubliquefrance.fr
61. Apodaca E, Rodríguez-Rodríguez S, Tuna-Aguilar EJ, Demichelis-Gómez R. Prognostic Factors and Outcomes in Adults With Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Single-center Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18(10):e373-e380. doi:10.1016/j.clml.2018.06.014
62. Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Gonçalves VM. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *Am J Infect Control*. 1997;25(6):458-462. doi:10.1016/s0196-6553(97)90067-5
63. Stoclin A, Rotolo F, Hicheri Y, et al. Ventilator-associated pneumonia and bloodstream infections in intensive care unit cancer patients: a retrospective 12-year study on 3388 prospectively monitored patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2020;28(1):193-200. doi:10.1007/s00520-019-04800-6
64. Knaak C, Schuster FS, Nyvlt P, et al. Treatment and Mortality of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult Critically Ill Patients: A Systematic Review With Pooled Analysis. *Crit Care Med*. 2020;48(11):e1137-e1146. doi:10.1097/CCM.0000000000004581
65. Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T. Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: Unrecognized cause of multiple organ failure. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2000;1(1):51-54. doi:10.1097/00130478-200007000-00010
66. Li F, Thomas LE, Li F. Addressing Extreme Propensity Scores via the Overlap Weights. *Am J Epidemiol*. 2019;188(1):250-257. doi:10.1093/aje/kwy201
67. Thomas LE, Li F, Pencina MJ. Overlap Weighting: A Propensity Score Method That Mimics Attributes



## Table des figures

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1:</b> Réponse immunitaire cellulaire à l'état normal et au cours du syndrome hémophagocytaire.....                 | 12 |
| <b>Figure 2:</b> Le SHs est lié à la combinaison d'un facteur déclenchant et d'une cause d'immunodépression sous-jacente..... | 17 |

## Table des tableaux

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Tableau 1 :</b> Gènes du système perforine/granzyme mutés dans les formes familiales de syndrome hémophagocytaire (FHL) avec leurs formes cliniques correspondantes..... | 13 |
| <b>Tableau 2:</b> Étiologies d'immunodépression et facteurs déclenchants les plus fréquents lors des formes acquises de SH.....   | 16 |
| <b>Tableau 3:</b> Bilan étiologique du syndrome hémophagocytaire.....   | 21 |
| <b>Tableau 4A:</b> Critères diagnostiques de SH selon HLH-04.....   | 24 |
| <b>Tableau 4B et 4C:</b> (B) Critères diagnostiques du H-Score (C) Probabilité correspondante de syndrome hémophagocytaire.....   | 25 |

## Annexes – Figures supplémentaires de l'article original

---

### Etoposide treatment in secondary hemophagocytic syndrome: impact on healthcare-associated infections and survival

Thibault Dupont MD<sup>1,2</sup>, Michael Darmon MD, PhD<sup>1,2,3</sup>, Eric Mariotte MD<sup>1,2</sup>, Virginie Lemiale MD, PhD<sup>1,2</sup>, Jehane Fadlallah MD<sup>2,3,4</sup>, Adrien Mirouse MD<sup>1,2</sup>, Lara Zafrani MD, PhD<sup>1,2</sup>, Elie Azoulay MD<sup>1,2</sup>, PhD, Sandrine Valade MD<sup>1,2</sup>

- (1) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Medical Intensive Care Unit, Saint-Louis University Hospital, Paris, France
- (2) Université de Paris, Paris, France
- (3) ECSTRA team and Clinical Epidemiology, UMR 1153, Center of Epidemiology and Biostatistics, Sorbonne Paris Cité, CRESS, INSERM, Paris, France.
- (4) Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Immunology Department, Saint-Louis University Hospital, Paris, France

### Supplementary material

- **Figure S1:** Flow chart of the study
- **Figure S2:** Covariate balance assessment after inverse probability of treatment weighting
- **Table S1:** Detailed causes of hemophagocytic syndrome
- **Table S2:** Population characteristics stratified according to in-hospital mortality status (univariate analysis)
- **Table S3:** Causes of death in patients who died in hospital

**Référence:** Dupont T, Darmon M, Mariotte E, Lemiale V, Fadlallah J, Mirouse A, Zafrani L, Azoulay E, Valade S. Etoposide treatment in secondary hemophagocytic syndrome: impact on healthcare-associated infections and survival. *Ann Intensive Care*. 2022 Oct 28;12(1):101. doi: 10.1186/s13613-022-01075-9. PMID: 36307626; PMCID: PMC9616615.

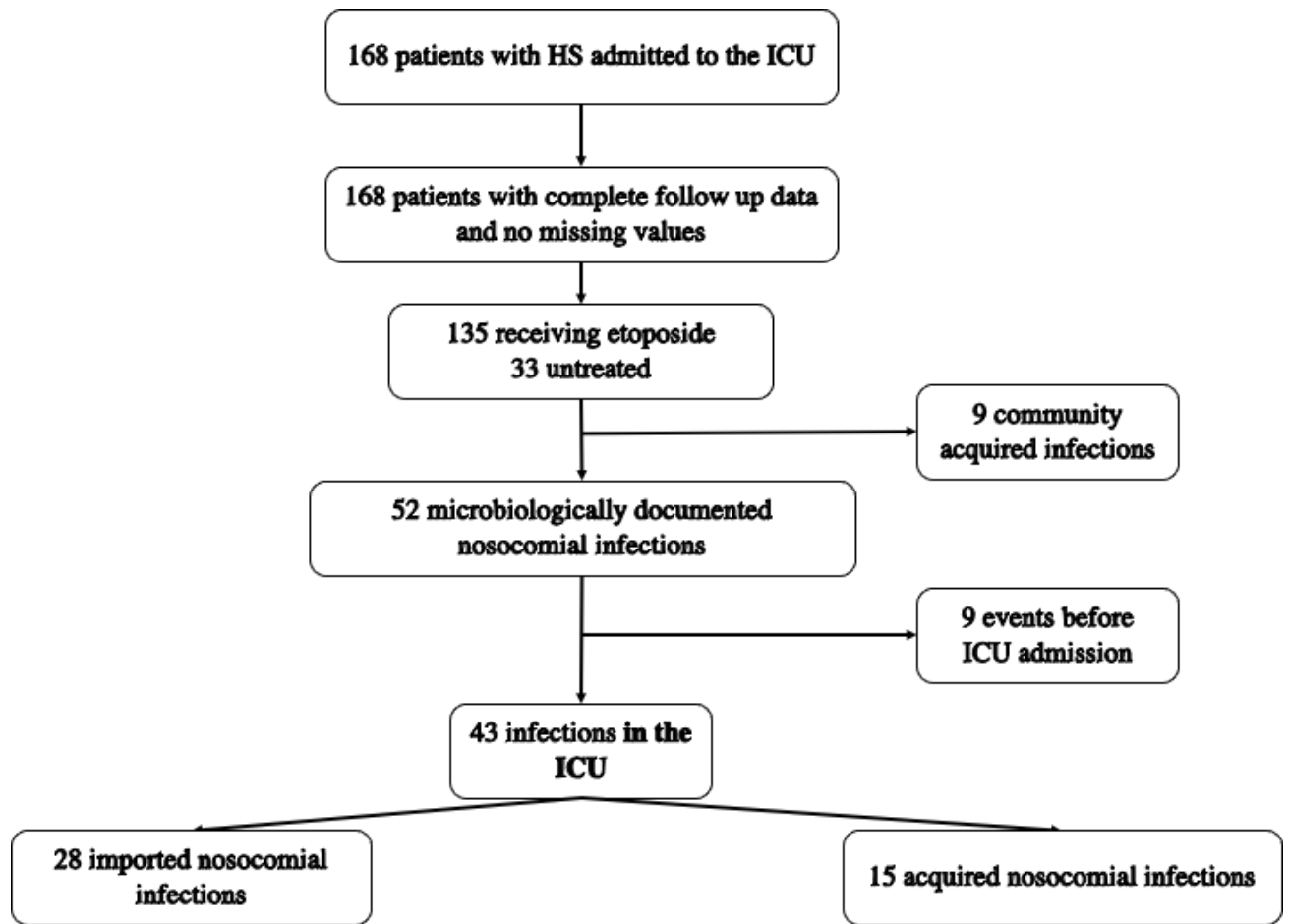
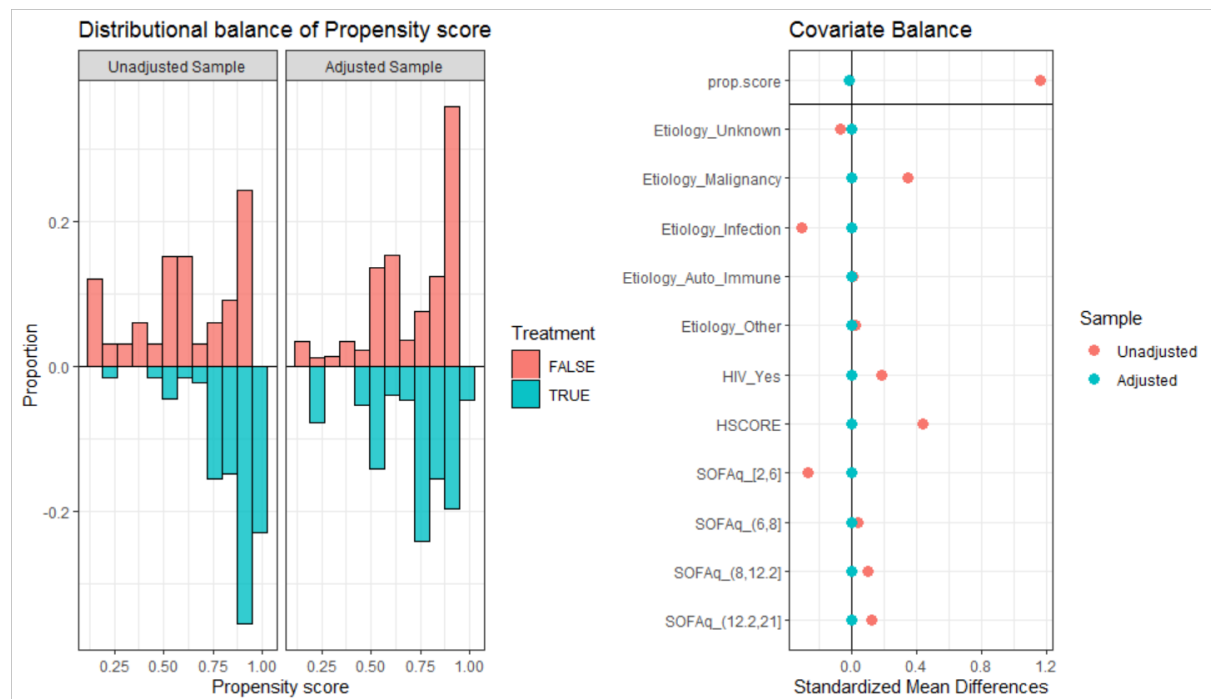
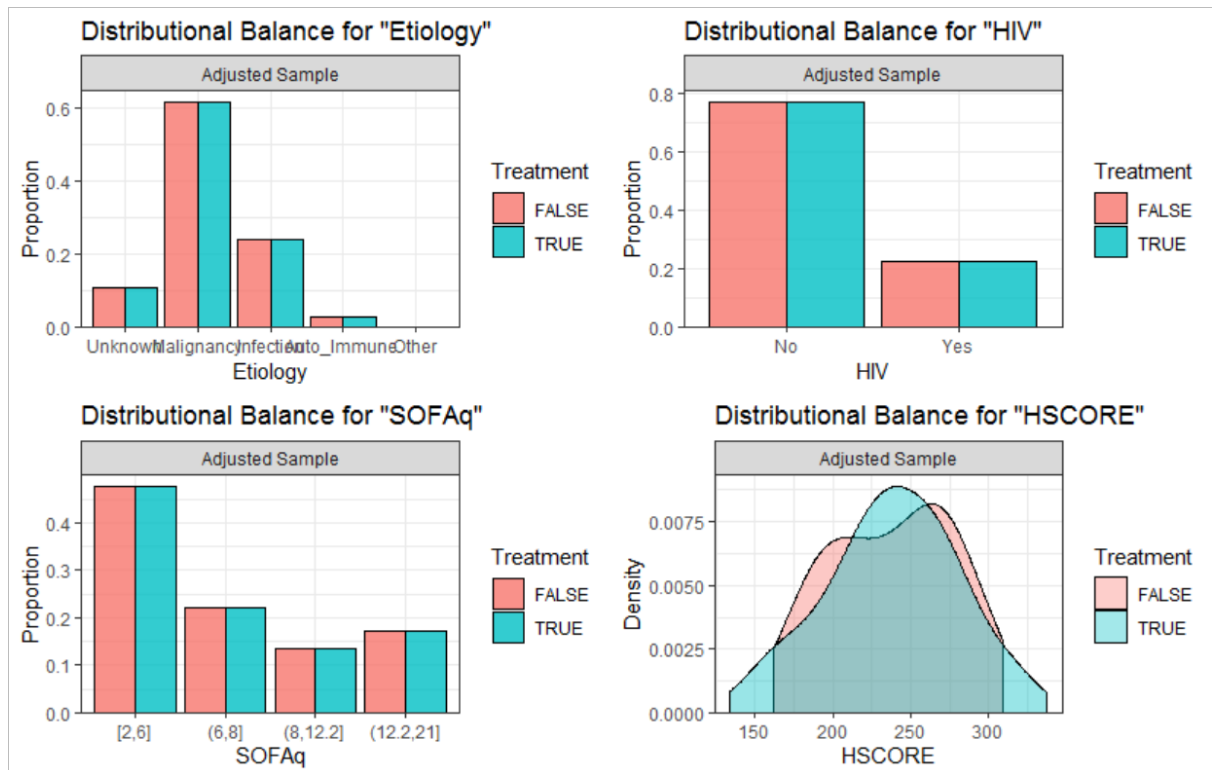


Figure S1: Flow chart of the study





**Figure S2:** Covariate balance assessment after propensity score-based overlap weighting - (A) Distributional balance of propensity score (B) Covariate balance before and after adjustment (C) Distributional balance for HS etiology, HIV status, SOFA score, and HScore

| <b>Underlying HS trigger</b>                  | <b>N (%)</b>      |
|---|-------------------|
| <b>Onco-hematology</b>                        | <b>123 (73.2)</b> |
| T-cell lymphoma                               | 38 (30.6)         |
| B-cell lymphoma                               | 44 (35.5)         |
| Hodgkin lymphoma                              | 17 (13.7)         |
| Multicentric Castleman disease/Kaposi sarcoma | 19 (15.4)         |
| Other   | 5 (4.8)           |
| <b>Infectious</b>                             | <b>25 (14.9)</b>  |
| Viral   | 6 (22)            |
| Mycobacteria                                  | 10 (37)           |
| Parasite                                      | 5 (19)            |
| Fungi   | 6 (22)            |
| <b>Autoimmune</b>                             | <b>6 (3.6)</b>    |
| Lupus   | 1 (0.6)           |
| Still's disease                               | 5 (3.6)           |
| <b>Other</b>                                  | <b>3 (1.8)</b>    |
| <b>Unknown origin</b>                         | <b>11 (6.5)</b>   |

**Table S3:** Detailed causes of hemophagocytic syndrome

| <b>Cause of death (n = 78)</b>       | <b>Count (%)</b> |
|--------------------------------------|------------------|
| Multiorgan failure                   | 45 (57.7)        |
| Progression of underlying malignancy | 13 (16.7)        |
| Acute respiratory distress syndrome  | 5 (6.4)          |
| Intracerebral hemorrhage             | 4 (5.1)          |
| Invasive fungal infection            | 4 (5.1)          |
| Cerebral death                       | 2 (2.6)          |
| Cardiac arrest                       | 1 (1.3)          |
| Refractory status epilepticus        | 1 (1.3)          |
| Hemorrhagic shock                    | 1 (1.3)          |
| Not specified (missing)              | 2 (2.6)          |

**Table S5:** Cause of death for patients who died in hospital (n = 78)

|                          | Overall (n = 168)   | Hospital discharge (n = 90) | Hospital mortality (n = 78) | p      |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Demographics</b>      |                     |                             |                             |        |
| Age                      | 49 [38, 59]         | 44 [35, 54]                 | 52.00 [41, 64]              | 0.005  |
| Female gender            | 57 (34)             | 54 (60)                     | 57 (73)                     | 0.105  |
| <b>Etiology</b>          |                     |                             |                             |        |
| Malignancy               | 123 (73.2)          | 66 (73.3)                   | 57 (73.1)                   | 0.451  |
| Infection                | 25 (14.9)           | 13 (14.4)                   | 12 (15.4)                   |        |
| Auto-immune              | 6 (3.6)             | 5 (5.6)                     | 1 (1.3)                     |        |
| Other                    | 3 (1.8)             | 2 (2.2)                     | 1 (1.3)                     |        |
| Unknown                  | 11 (6.5)            | 4 (4.4)                     | 7 (9.0)                     |        |
| <b>Comorbidities</b>     |                     |                             |                             |        |
| HIV                      | 56 (33.3)           | 32 (35.6)                   | 24 (30.8)                   | 0.623  |
| Hypertension             | 28 (16.7)           | 9 (10.0)                    | 19 (24.4)                   | 0.022  |
| Diabetes Mellitus        | 14 (8.3)            | 6 (6.7)                     | 8 (10.3)                    | 0.576  |
| Chronic Kidney Disease   | 9 (5.4)             | 3 (3.3)                     | 6 (7.7)                     | 0.364  |
| Immunocompromised        | 100 (59.5)          | 49 (54.4)                   | 51 (65.4)                   | 0.199  |
| <b>Features of HLH</b>   |                     |                             |                             |        |
| HLH-2004 criteria        | 5 [4, 6]            | 5 [4, 5]                    | 5 [5, 6]                    | 0.052  |
| HScore                   | 247 [217, 273]      | 242 [217, 268]              | 256 [218, 283]              | 0.062  |
| Hepatomegaly             | 120 (71.4)          | 66 (73.3)                   | 54 (69.2)                   | 0.678  |
| Splenomegaly             | 103 (62.4)          | 57 (65.5)                   | 46 (59.0)                   | 0.481  |
| Bicytopenia              | 132 (78.6)          | 68 (75.6)                   | 64 (82.1)                   | 0.404  |
| Ferritin (µg/L)          | 10015 [4982, 32471] | 8656 [4319, 2271]           | 14273 [5848, 39390]         | 0.098  |
| Fibrinogen (g/L)         | 3.1 [1.6, 4.9]      | 3.74 [1.78, 4.92]           | 2.46 [1.40, 4.72]           | 0.16   |
| Triglycerides (mmol/L)   | 3.2 [2.3, 4.3]      | 3.1 [2.3, 4.2]              | 3.4 [2.4, 4.7]              | 0.29   |
| <b>ICU management</b>    |                     |                             |                             |        |
| SOFA score               | 8 [6, 12]           | 7 [5, 10]                   | 10 [7, 15]                  | <0.001 |
| Mechanical ventilation   | 91 (54.2)           | 34 (37.8)                   | 57 (73.1)                   | <0.001 |
| RRT                      | 59 (35.1)           | 17 (18.9)                   | 42 (53.8)                   | <0.001 |
| Etoposide/VP16 treatment | 135 (80.4)          | 72 (80.0)                   | 63 (80.8)                   | 1      |
| Corticosteroids          | 118 (70.2)          | 59 (65.6)                   | 59 (75.6)                   | 0.209  |
| <b>Outcomes</b>          |                     |                             |                             |        |
| Nosocomial infections    | 43 (25.6)           | 17 (18.9)                   | 26 (33.3)                   | <0.001 |
| In hospital death        | 78 (46.4)           | 0 (0.0)                     | 78 (100.0)                  | <0.001 |
| Day 90 mortality         | 83 (49.4)           | 6 (6.7)                     | 77 (98.7)                   | <0.001 |

**Table S4:** Overall population characteristics stratified according to in hospital mortality status.

## Traitement par étoposide dans le syndrome hémophagocytaire secondaire: impact sur la survie et la survenue d'infections associées aux soins

### Résumé :

**Contexte:** L'étoposide constitue le traitement symptomatique de référence des formes sévères de syndrome hémophagocytaire secondaire (SHs). L'administration d'étoposide pourrait augmenter le risque d'infection associée aux soins (IAS) en majorant l'immunodépression des patients. Cette étude évalue l'association entre le traitement par étoposide, la survenue d'IAS, et la mortalité chez les patients de réanimation avec un SHs.

**Méthodes :** Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, incluant tous les patients adultes de réanimation atteints de SHs entre janvier 2007 et mars 2020. Les IAS ont été définies comme toute infection documentée microbiologiquement pendant le séjour. Pour évaluer les facteurs associés à la survenue d'IAS, nous avons utilisé un modèle de survie à risques compétitifs, en considérant comme évènements concurrents la survenue d'une IAS, la sortie de réanimation et le décès. Puis, en utilisant une méthode de pondération par score de propension, le modèle a été ajusté pour tenir compte des facteurs de confusion liés au traitement par étoposide.

**Résultats:** 168 patients âgés en médiane de 49 ans [38, 59] ont été inclus, dont 43 (25.6%) ont présenté au moins une IAS documentée microbiologiquement. Après ajustement, l'étoposide était associé à une incidence plus élevée d'IAS ( $p = 0.007$ ), sans être associé à une modification de survie ( $p = 0.824$ ). En analyse multivariée, le traitement par étoposide était associé à une incidence plus élevée d'IAS (sHR 3.75 [1.05, 6.67]), alors qu'aucune association avec la survie (sHR 0.53 [0.20, 1.98]) n'a été retrouvée. Les autres facteurs associés à une augmentation de la mortalité après ajustement étaient l'âge, l'immunodépression, le sexe masculin, un score SOFA > 13 et la survenue d'une IAS.

**Conclusion:** Bien que le traitement par étoposide soit associé à une augmentation du taux d'IAS chez les patients avec SHs, il n'est pas associé à un excès de mortalité. L'utilisation de l'étoposide reste essentielle chez les patients avec formes sévères de SHs pour traiter les défaillances d'organes. Les cliniciens doivent être conscients du risque infectieux encouru, afin de détecter et traiter rapidement les infections chez ces patients immunodéprimés.

**Spécialité :** Anesthésie-Réanimation

**Mots clés français :** étoposide ; lymphohistiocytose hémophagocytaire ; syndrome d'activation macrophagique ; infection croisée

**Forme ou Genre :**

fMeSH : [Dissertation universitaire](#)

Rameau : [Thèses et écrits académiques](#)

Université Paris Cité  
UFR de médecine  
15 Rue de l'École de Médecine  
75006 Paris