



SAM d'origine infectieuse

Sandrine VALADE
Médecine intensive et Réanimation
Hôpital Saint Louis, Paris



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : VALADE Sandrine
- **Titre** : SAM d'origine infectieuse

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement
ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

☐ OUI ☒ NON

Cas clinique

- ❖ Patient de 70 ans, originaire de Côte d'Ivoire
- ❖ HTA
- ❖ Transplanté rénal en février 2016 (cause obstructive), créatinine 110 μ mol/L
- ❖ Traitements: Prednisone 7,5mg par jour, Tacrolimus, Mycophénolate mofétil
- ❖ Fièvre évoluant depuis 3 mois avec AEG. Notion de diarrhées.
- ❖ Traitement par Amoxicilline-acide clavulanique en ville: inefficace
- ❖ PA 90/60mmHg, FC 100/min, SpO2 98% en air ambiant, pas de défense abdominale, pas de syndrome tumoral

Examens complémentaires

- ❖ Leucocytes 2500/mm³ avec lymphopénie profonde, Hb 8.5 g/dL, plaquettes 66 G/L
- ❖ Réticulocytes 36000/mm³, haptoglobine 2 g/L, pas de schizocyte
- ❖ TP 50%, fibrinogène 1.6 g/L
- ❖ Créatinine 198μmol/L, LDH 1200 UI/L, cytolysse 4N, cholestase 5N, bilirubine 54μmol/L
- ❖ Ferritine 22 000μmol/L, triglycérides 3,2mmol/L

- ❖ EchoDoppler greffon: sans anomalie
- ❖ ECBU, hémocultures stériles



Syndrome
d'activation
macrophagique?

Critères HLH-2004

(1) A molecular diagnosis consistent with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

(2) Diagnostic criteria for HLH fulfilled (5 out of the 8 criteria below)

HLH 2004

(A) Initial diagnostic criteria

Fever

Splenomegaly

Cytopenias (affecting ≥ 2 of 3 lineages in the peripheral blood)

Hemoglobin $< 9\text{g/dL}$; Platelets $< 100 \times 10^9/\text{L}$; Neutrophils $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$

Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia:

Fasting triglycerides $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$ (i.e., $\geq 2,65 \text{ g/L}$)

Fibrinogen $\leq 1.5 \text{ g/L}$

Hemophagocytosis in bone marrow or spleen or lymph nodes

(B) New diagnostic criteria

Low or absent NK-cell activity (according to local laboratory reference)

Ferritin $\geq 500 \mu\text{g/L}$

Soluble CD25 (i.e., soluble IL-2 receptor) $\geq 2,400 \text{ U/ml}$

Seuil de ferritine en réanimation?

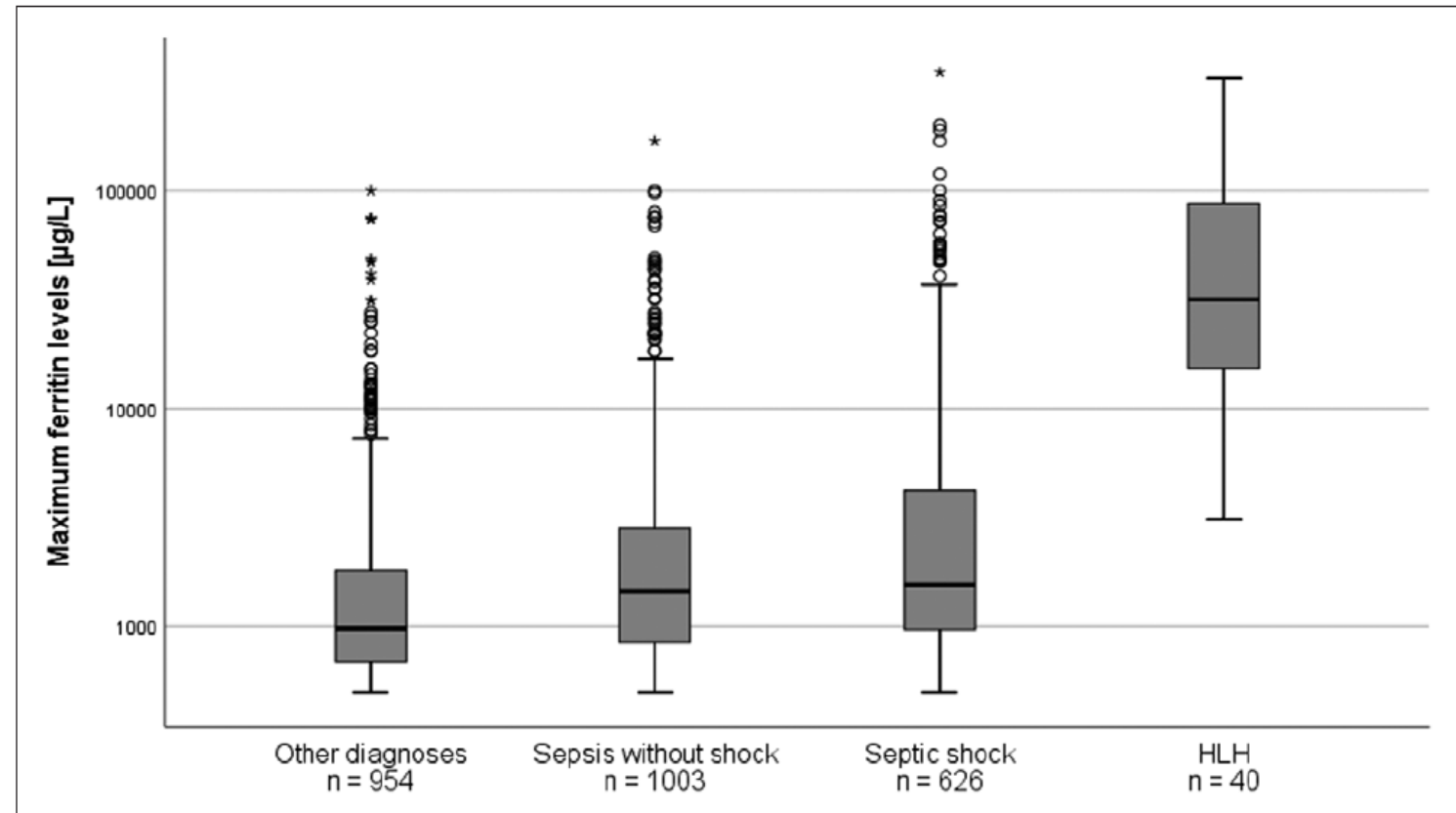
Hyperferritinemia in Critically Ill Patients*

Gunnar Lachmann, MD, PD^{1,2}; Cornelia Knaak, MD¹; Gerald Vorderwülbecke, MD, Dr¹;
Paul La Rosée³; Felix Balzer, MD, Prof¹; Thomas Schenk, MD, Dr⁴; Friederike S. Schuster¹; Peter Nyvlt¹;
Gritta Janka, MD, Prof⁵; Frank M. Brunkhorst, MD, Prof⁶; Didier Keh, MD, Prof¹; Claudia Spies, MD, Prof¹

Critical Care Medicine

April 2020 • Volume 48 • Number 4

- n = 2623 patients avec **ferritine > 500µg/L**
- Classés 4 groupes
- 40 patients HLH + (1,5%)
- Ferritine max à **9083µg/L** : sensibilité et spécificité 92%



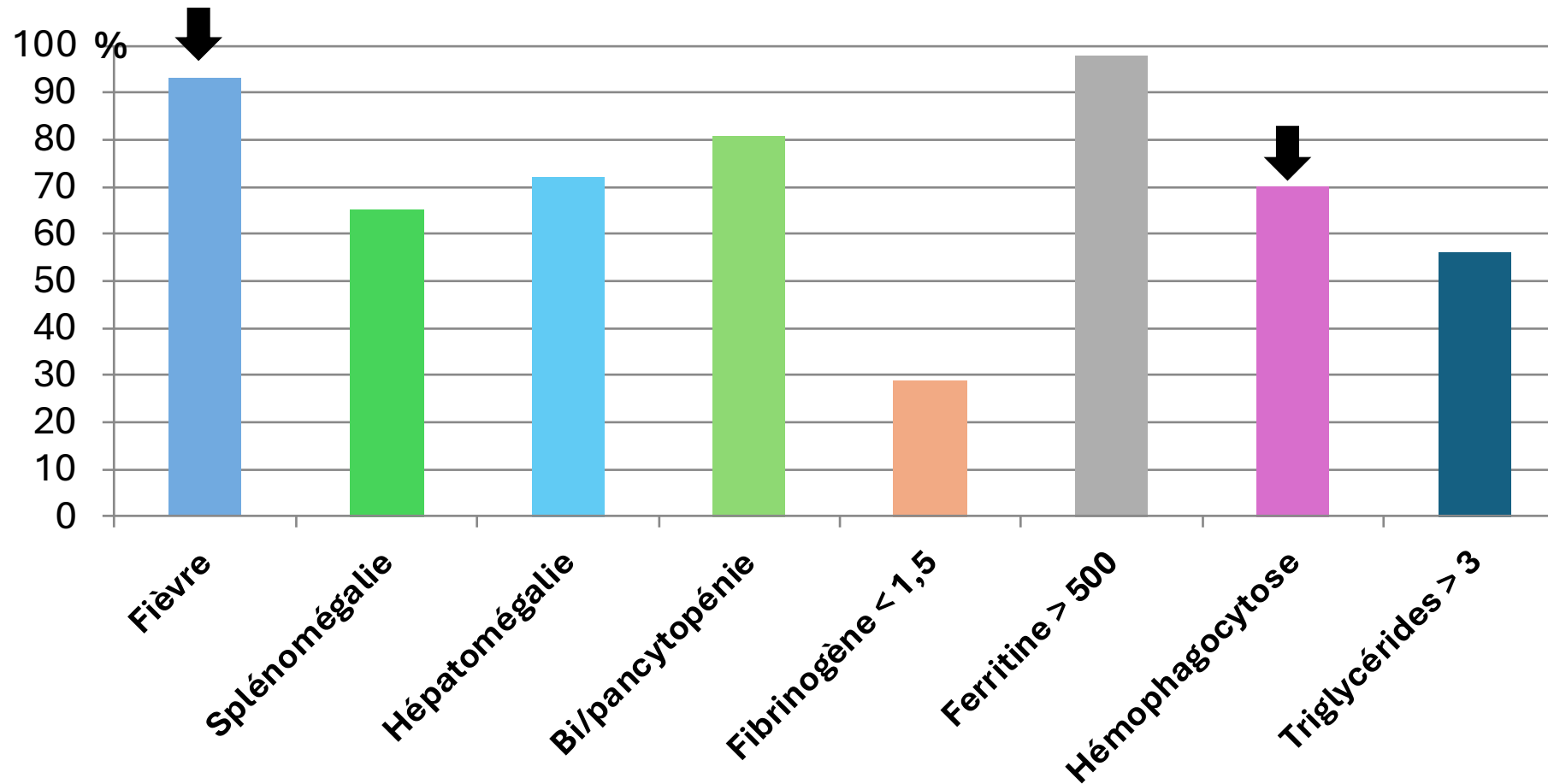
HScore

Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome



	HScore	Probability of hemophagocytic syndrome, %	(Scoring)
Known underlying	90	<1	
Temperature (°C)	100	1	>39.4)
Organomegaly	110	3	omegaly), or
	120	5	egaly)
No. of cytopenias†	130	9	4 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	140	16	10 (>6,000)
Triglyceride (mmo	150	25	
Fibrinogen (gm/lit	160	40	
Serum glutamic ox	170	54	
Hemophagocytosis	180	70	
* Human immunor	190	80	e., glucocorti-
coids, cyclosporine	200	88	
† Defined as a hen	210	93	platelet count
of ≤110,000/mm ³ .	220	96	
	230	98	
	240	99	
	250	>99	

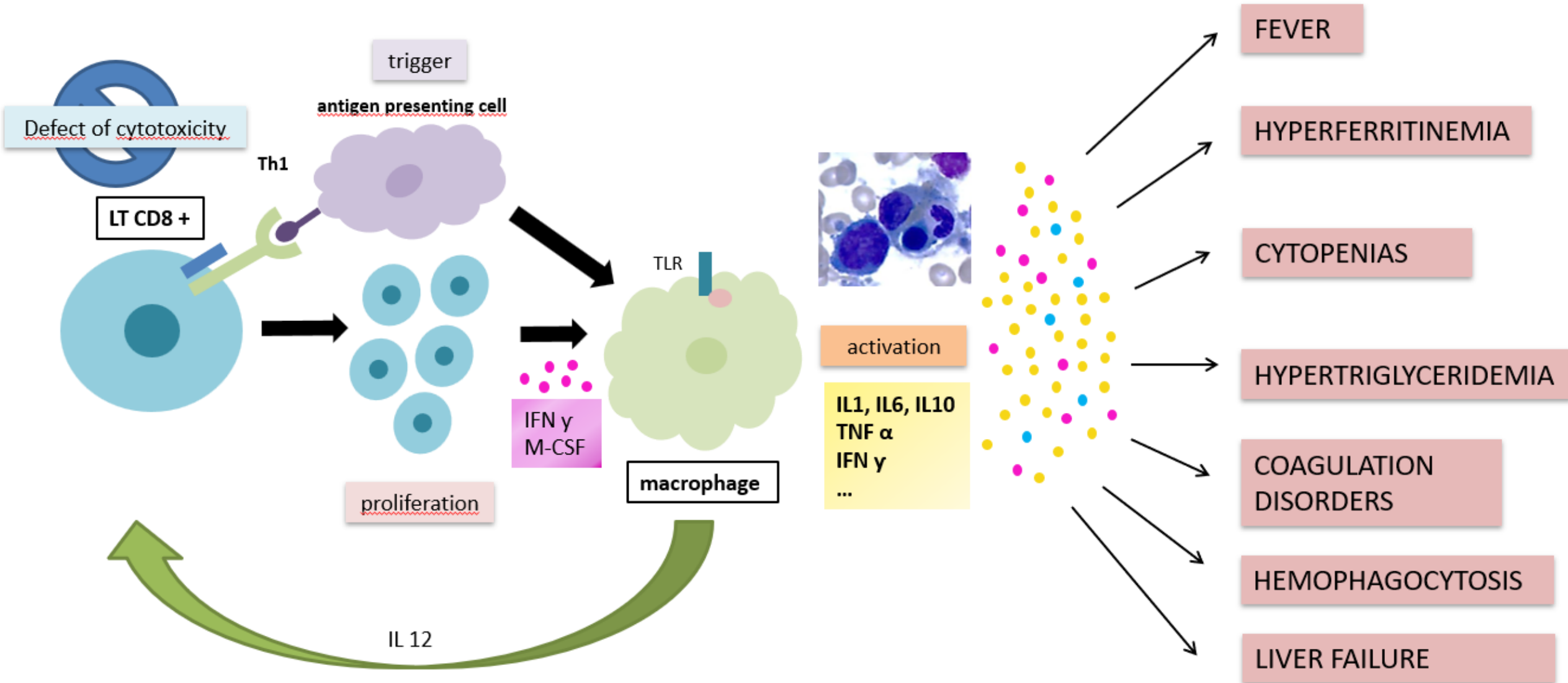
Présentation : cohorte SLS (n = 203)



FIEVRE = quasi constante

Hémophagocytose peut manquer

Physiopathologie



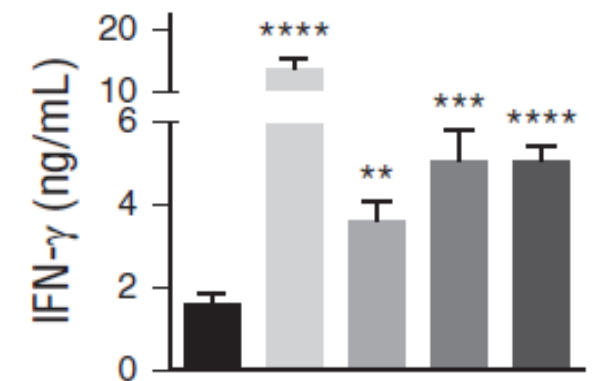
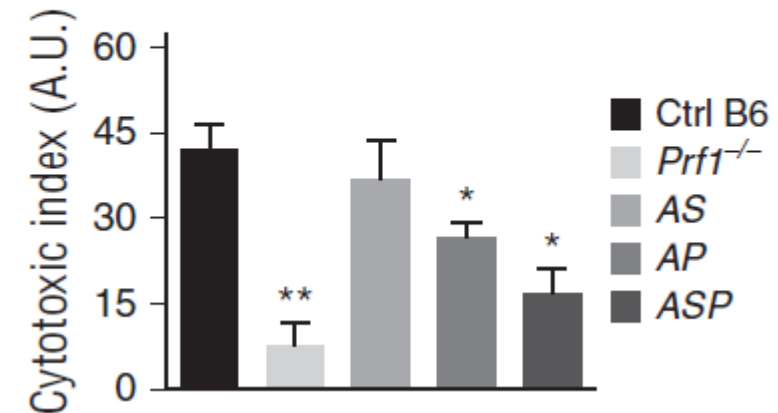
Susceptibilité génétique et SAM secondaires

Polygenic mutations in the cytotoxicity pathway increase susceptibility to develop HLH immunopathology in mice

Fernando E. Sepulveda,^{1,2} Alexandrine Garrigue,^{1,2} Sophia Maschalidi,^{1,2} Meriem Garfa-Traore,³ Gaël Ménasché,^{1,2} Alain Fischer,^{1,2,4,5} and Geneviève de Saint Basile^{1,2,6}

BLOOD, 28 APRIL 2016 • VOLUME 127, NUMBER 17

- ❖ Mutations sur les gènes associés à l'HLH (double/triple hétérozygotes: perforine, Rab27a, syntaxine-11)
- ❖ L'accumulation de mutations mono alléliques:
 - altère la cytotoxicité des lymphocytes
 - augmente le risque de développer des symptômes cliniques et biologiques de l'HLH
- ❖ SAM secondaires liés à des mutations polygéniques?



■ Ctrl B6 ■ *Prf1*^{-/-} ■ AS ■ AP ■ ASP

Mutations hétérozygotes et sévérité

Severe adult hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLHa) correlates with HLH-related gene variants

Coralie Bloch, MD, PhD,^{a,h,c,d,e} Jean Philippe Jais, MD, PhD,^{a,f,g} Marine Gil, MS,^a Marouane Boubaya, MD,^a Yves Lepelletier, PhD,^{c,e} Brigitte Bader-Meunier, MD,^{a,h} Nizar Mahlaoui, MD, PhD,^{d,e,h} Nicolas Garcelon, PhD,^a Olivier Lambotte, MD, PhD,ⁱ David Launay, MD, PhD,^{j,k} Claire Larroche, MD,ⁱ Estibaliz Lazaro, MD, PhD,^{m,n} Francois Liffermann, MD, PhD,^o Olivier Lortholary, MD, PhD,^{d,e,p} Marc Michel, MD, PhD,^l Jean-Marie Michot, MD, PhD,^r Pierre Morel, MD,^s Morgane Cheminant, MD, PhD,^{c,d,e,t} Felipe Suarez, MD, PhD,^{c,d,e,t} Louis Terriou, MD, PhD,^{j,k} Geoffrey Urbanski, MD, PhD,^{u,v} Jean-Francois Viillard, MD, PhD,^m Alexandre Alcais, MD, PhD,^{s,t,g} Alain Fischer, MD, PhD,^{d,e,h,w,x,y} Genevieve de Saint Basile, MD, PhD,^{d,e,w} Olivier Hermine, MD, PhD,^{c,d,e,t} and the French HLH Study Group
Bobigny, Paris, Le Kremlin Bicêtre, Lille, Bordeaux, Dax, Créteil, Villejuif, Lens Cedex, and Angers, France

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
JANUARY 2024

- ❖ n = 130 patients
- ❖ Hémopathies malignes (37.7%), maladies auto-immunes (25.4%)
- ❖ Sévères 61%, transfert réa = 32%
- ❖ Mortalité = 24%
- ❖ 56 patients avec ≥ 1 variant

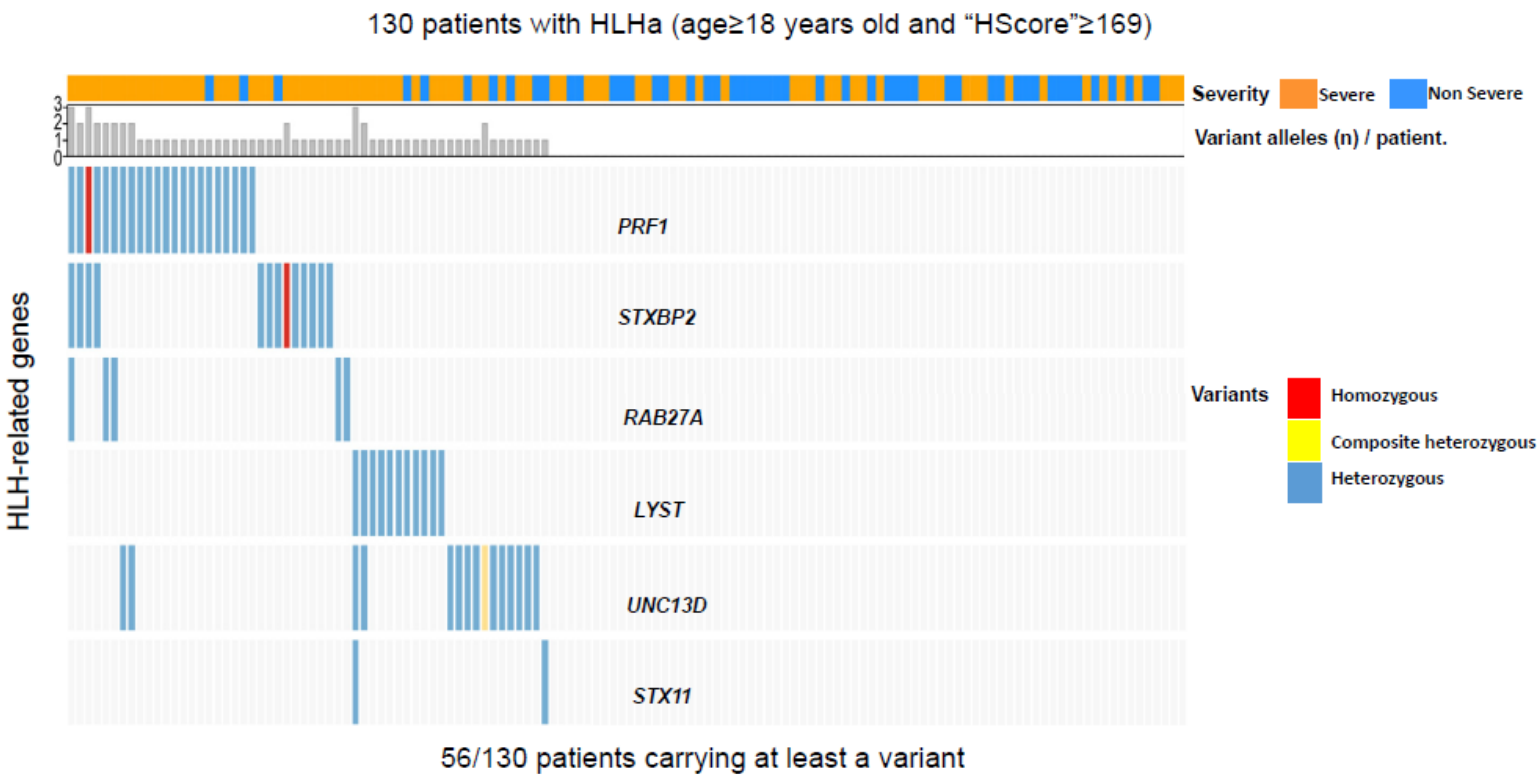


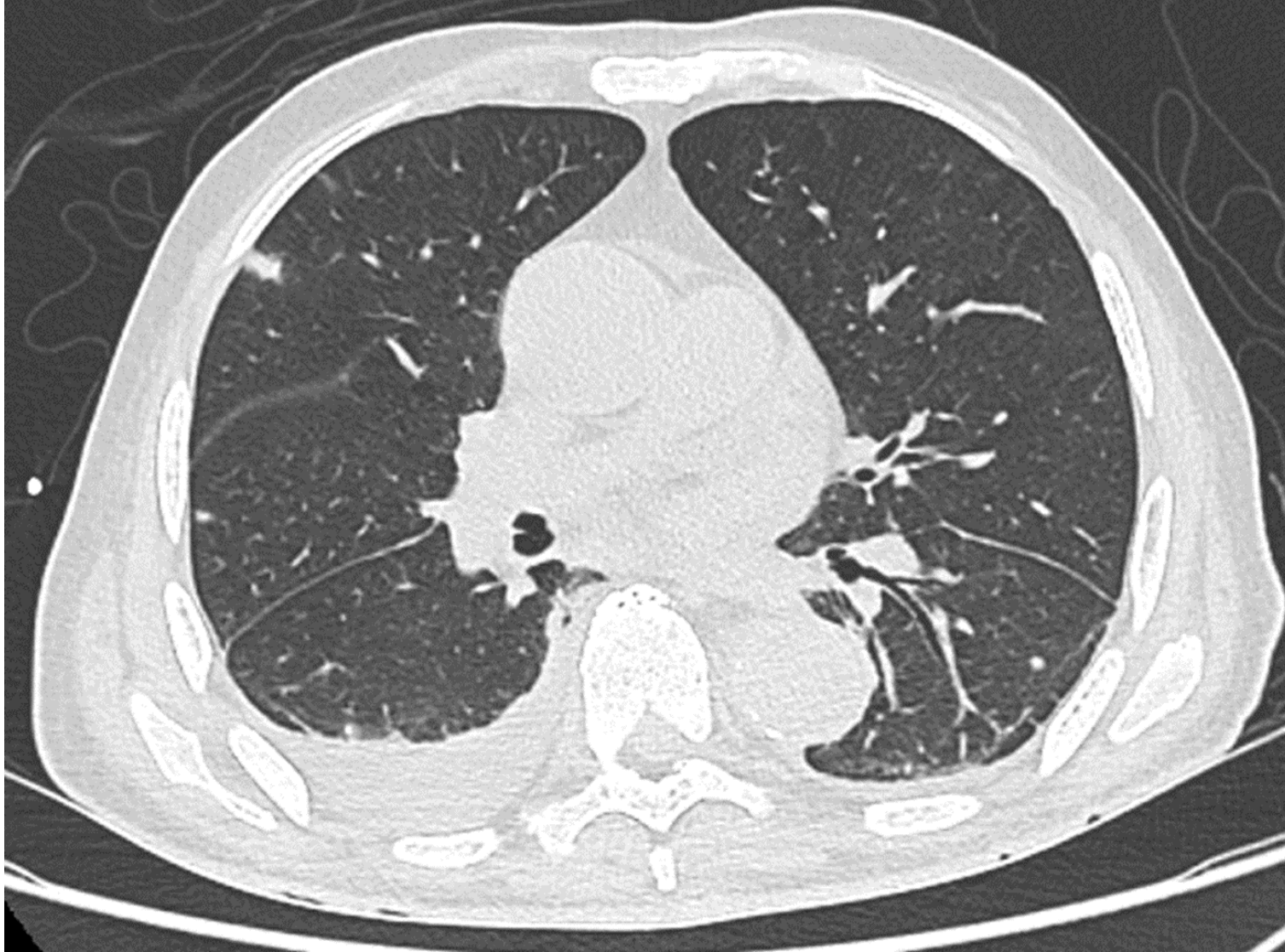
TABLE IV. Logistic regression, with all variant alleles and *PRF1* A91V–excluded variant alleles, association with severity of HLH

Variant	No. of alleles	Odds ratio	95% CI*	P value
All variants†				
	0	1.00		
	1	3.86	1.73-9.14	.0008
	2-3	29.4	3.62-3810.9	.0002

Scanner TAP



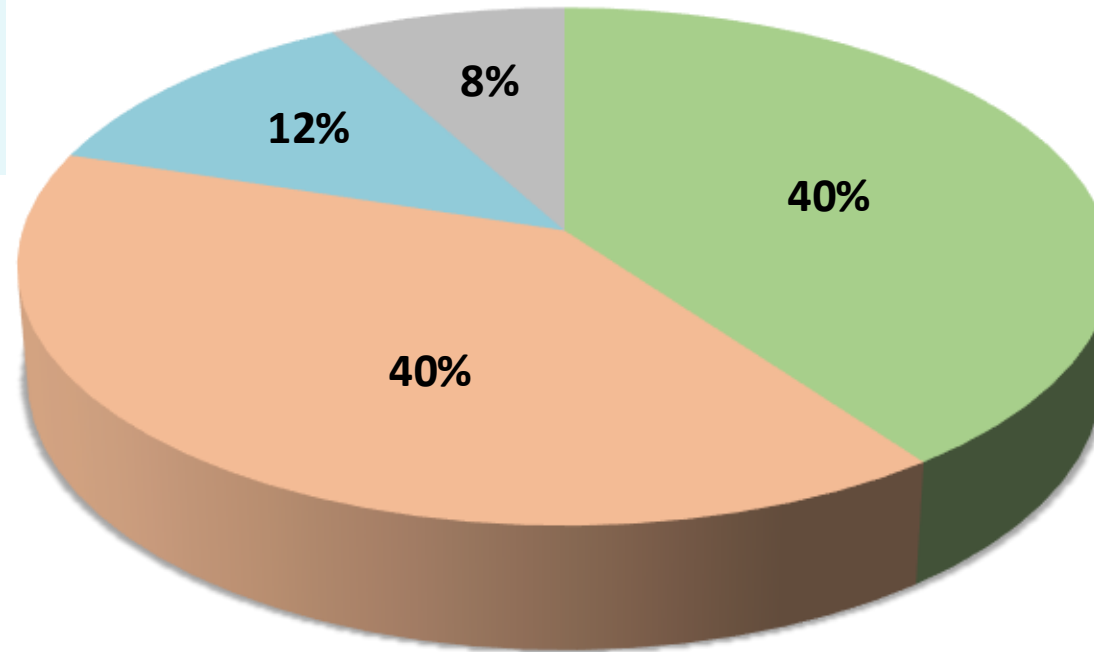
Scanner TAP



Etiologies des formes acquises (France)

- **Maladie de Still**
- **Lupus**
- Polyarthrite
rhumatoïde
- Vascularites ...

- Hémopathies malignes
 - **Lymphomes T ou NK**
 - **Lymphomes B**
 - Hodgkin
 - Leucémies aiguës
 - Autres
hémopathies
- **Castleman**
- Cancers solides

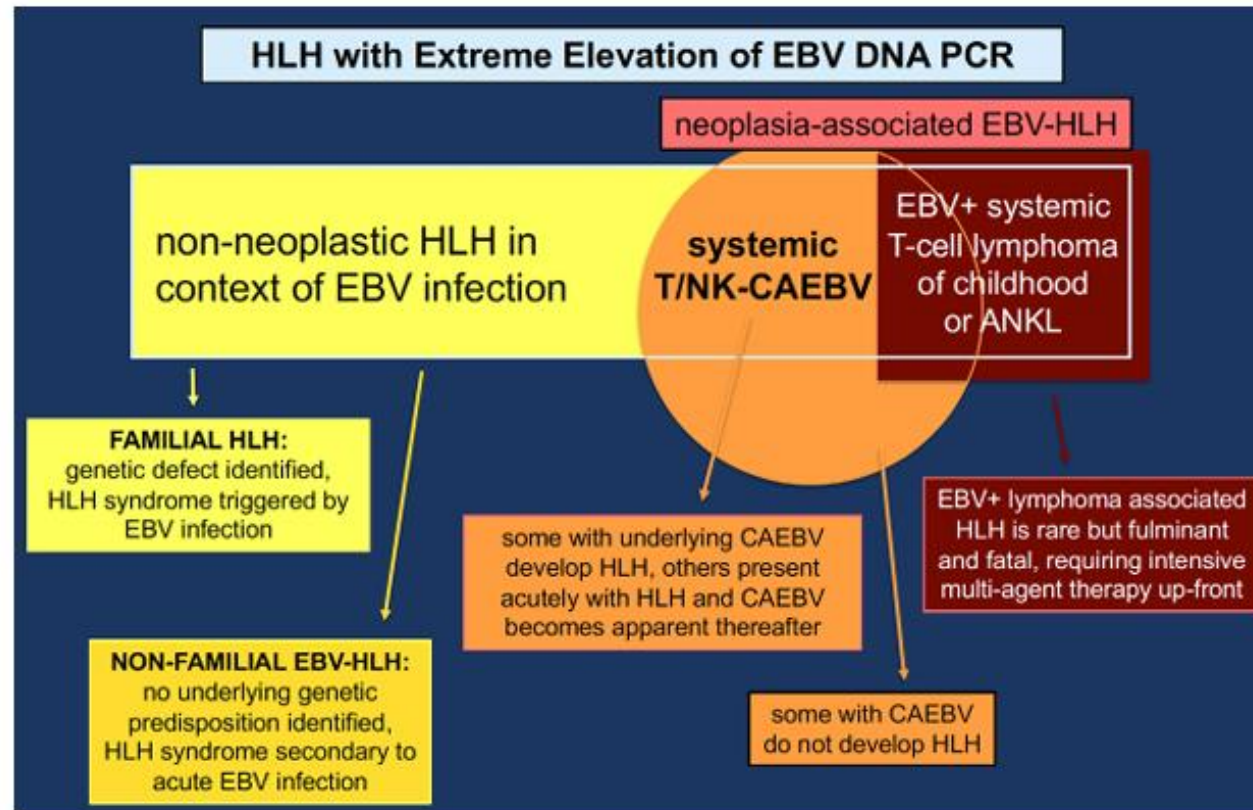


- **Virus**
 - EBV, HSV, VZV, CMV,
 - HHV6, HHV8, adénovirus
 - HIV (non isolé)
 - Parvovirus B19
 - Dengue ...
- **Bactéries**
 - **Mycobactéries**
 - Intra cellulaires ...
- **Parasites**
 - **Leishmaniose**
 - **Toxoplasmose ...**
- **Champignons**
 - ***Histoplasma caspulum***
 - *Cryptococcus neoformans ...*

■ Infections ■ Hémopathies malignes ■ Maladie auto immune ■ Indéterminée

SAM de cause virale

- ❖ Herpès virus et dengue +++
- ❖ HHV8: maladie de Castleman
- ❖ EBV: cas particulier



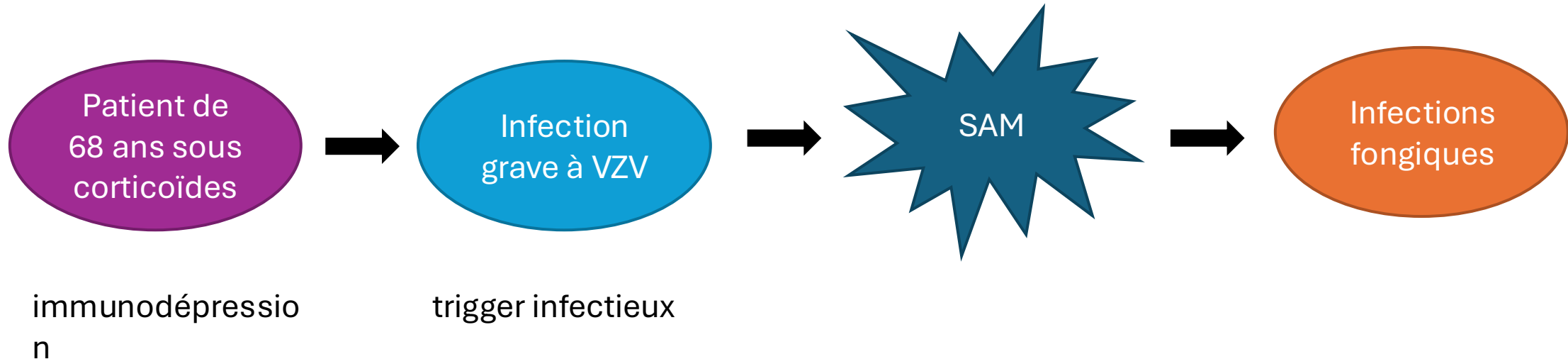
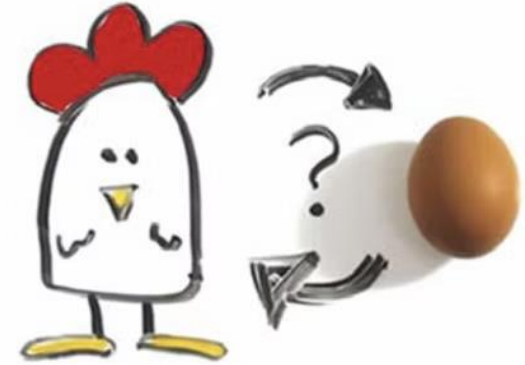
Cas particulier des infections: l'œuf et la poule

- ❖ Orage cytokinique + apoptose
- ❖ Myélosuppression, neutropénie
- ❖ => risque d'infections fongiques et bactériennes

Case report

Fatal mucormycosis and aspergillosis coinfection associated with haemophagocytic lymphohistiocytosis: A case report and literature review

Loubet et al, J Mycol Med 2023



Cas clinique: évolution

- ❖ PCR CMV = 2,3 log, PCR EBV 2,1 log
- ❖ Pas de BAAR dans les expectorations
- ❖ Coproculture, parasitologie des selles, recherche de *Clostridium difficile*: négatives
- ❖ Immuno-phénotypage lymphocytaire sanguin: pas de population clonale

- ❖ Le patient reçoit une antibiothérapie probabiliste par Cefotaxime.
- ❖ Dégradation hémodynamique: état de choc avec encéphalopathie. Fébrile à 40°C.
- ❖ Transfert à St Louis pour la suite de la prise en charge.

En réanimation



En réanimation

- ❖ Le patient reçoit une antibiothérapie probabiliste par Pipéracilline-tazobactam.
- ❖ IOT et ventilation mécanique (choc + encéphalopathie)
- ❖ Remplissage vasculaire, noradrénaline

**Traitement
spécifique de la
pathologie sous
jacente**



**Traitement
symptomatique
(formes sévères)**

Recommandations thérapeutiques

Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults

Critical Care Medicine

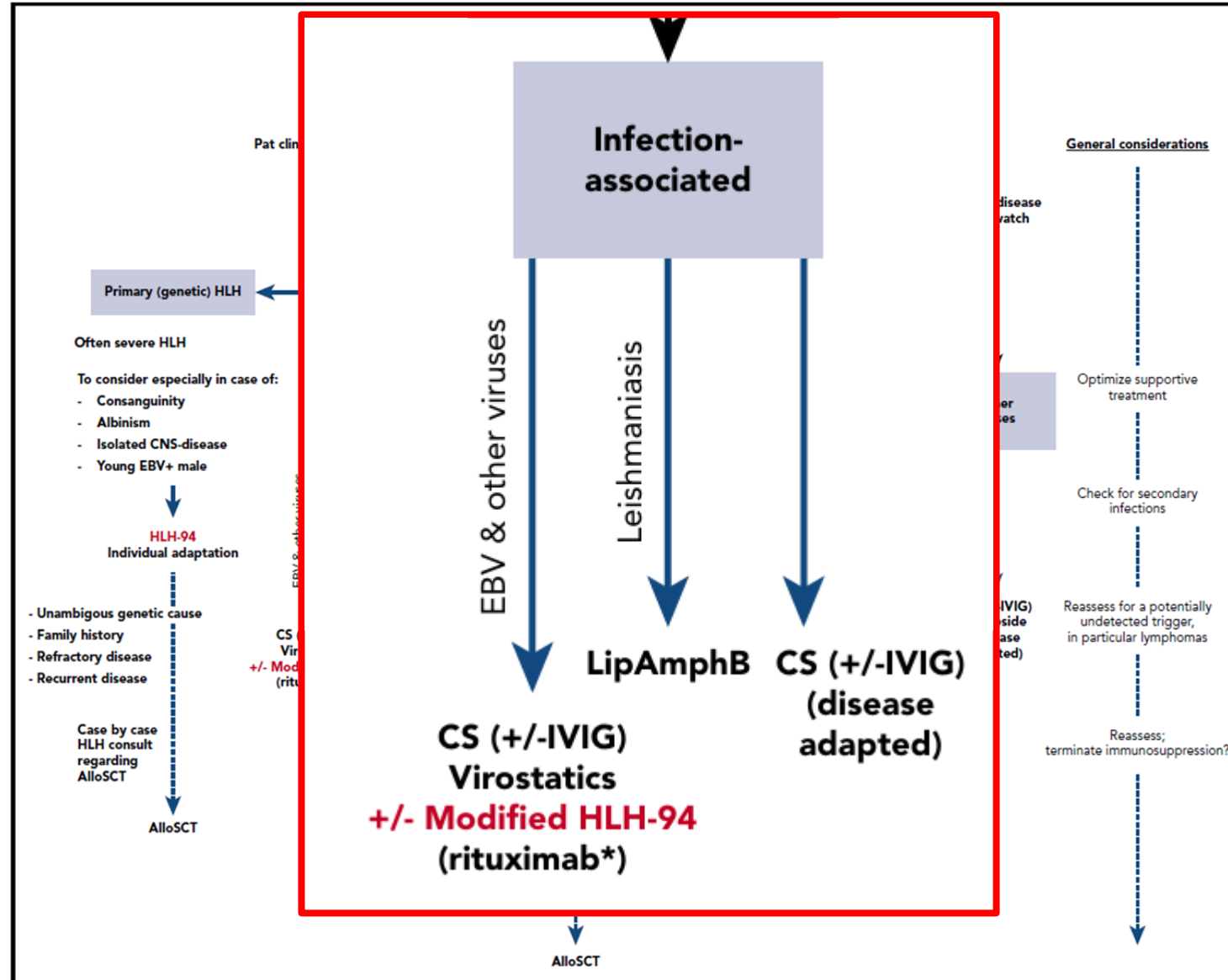
3) In familial HLH and in severe, persistent, or relapsing sHLH and MAS-HLH, prompt etoposide treatment adjusted for renal function and age is recommended, particularly in the cases with CNS involvement and/or other organ failure.

in the cases of moderate sHLH; however, corticosteroids may make the diagnosis of hematologic cancers and autoimmune diseases more difficult. In

Proposed Severity of Secondary HLH in ICU-Admitted Patients

Mild	No evidence of organ dysfunction except coagulation/hematologic system	Treat underlying trigger; consider glucocorticoid therapy in case of rapid deterioration
Moderate	Evidence of moderate organ dysfunction (SOFA or pSOFA score 2 or less per organ system excluding coagulation/hematologic system) Possible need for supplemental oxygen	Treat underlying trigger; strongly consider glucocorticoid therapy
Severe	Evidence of severe organ dysfunction (SOFA or pSOFA Score 3 or more of at least one organ system excluding coagulation/hematologic system) and/or any need for organ replacement therapy due to organ failure, including positive-pressure ventilation, renal replacement therapy, vasopressors, and extracorporeal life support	Treat underlying trigger; glucocorticoid therapy; add etoposide or additional immunomodulatory therapy based on underlying disease

Recommandations thérapeutiques



SAM infectieux: quels traitements?

- ❖ Traitement essentiel = traitement étiologique
- ❖ Peut suffire dans les formes peu sévères/modérées

- ❖ Et dans les **formes plus sévères?**

- Pas d'étude randomisée
- Petites séries rétrospectives
- CTC
- +/- IgIV
- VP16 dans les formes graves
- Place des anti JAK?

77 (23%) sans aucun traitement spécifique avec survie 50%

TABLE 1. Characteristics, Hemophagocytic Lymphohistiocytosis-Specific Treatment, and Mortality Between Trigger Groups

	Total (n = 661)	Infectious Trigger (n = 330)	Malignant Trigger (n = 185)	Autoimmune Trigger (n = 80)
Applied hemophagocytic lymphohistiocytosis-specific treatments used alone or in combinations, n (%) ^b				
Corticosteroids	445 (67.3)	210 (63.6)	121 (65.4)	71 (88.8)
Etoposide	350 (53.0)	164 (49.7)	136 (73.5)	16 (20.0)
Cyclosporine	91 (13.8)	52 (15.8)	5 (2.7)	17 (21.3)
Cyclophosphamide	17 (2.6)	4 (1.2)	3 (1.6)	9 (11.3)
IV immunoglobulins	121 (18.3)	60 (18.2)	16 (8.6)	37 (46.3)

CT seuls = 31 (survie 52%)
IgIV seules = 21 (survie 91%)

Ramos Casals et al, Lancet 2014

La Rosée et al, Blood 2019

Hines et al, Crit Care Med 2022

Imashuku et al, Acta Paediatr 2021

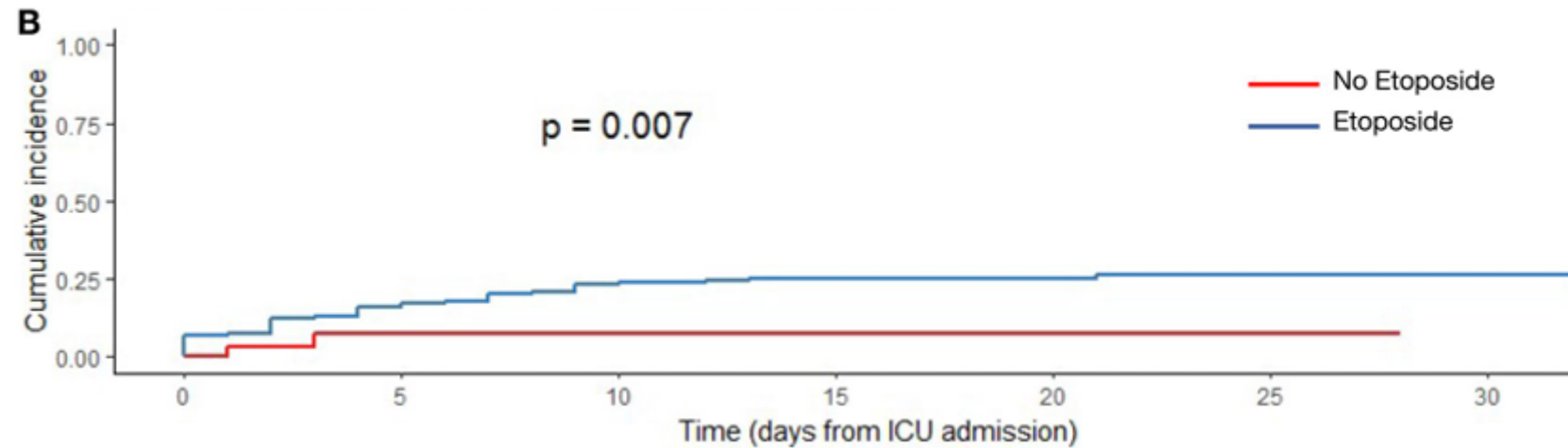
Knaak et al, Crit Care Med 2020

Etoposide et risque infectieux

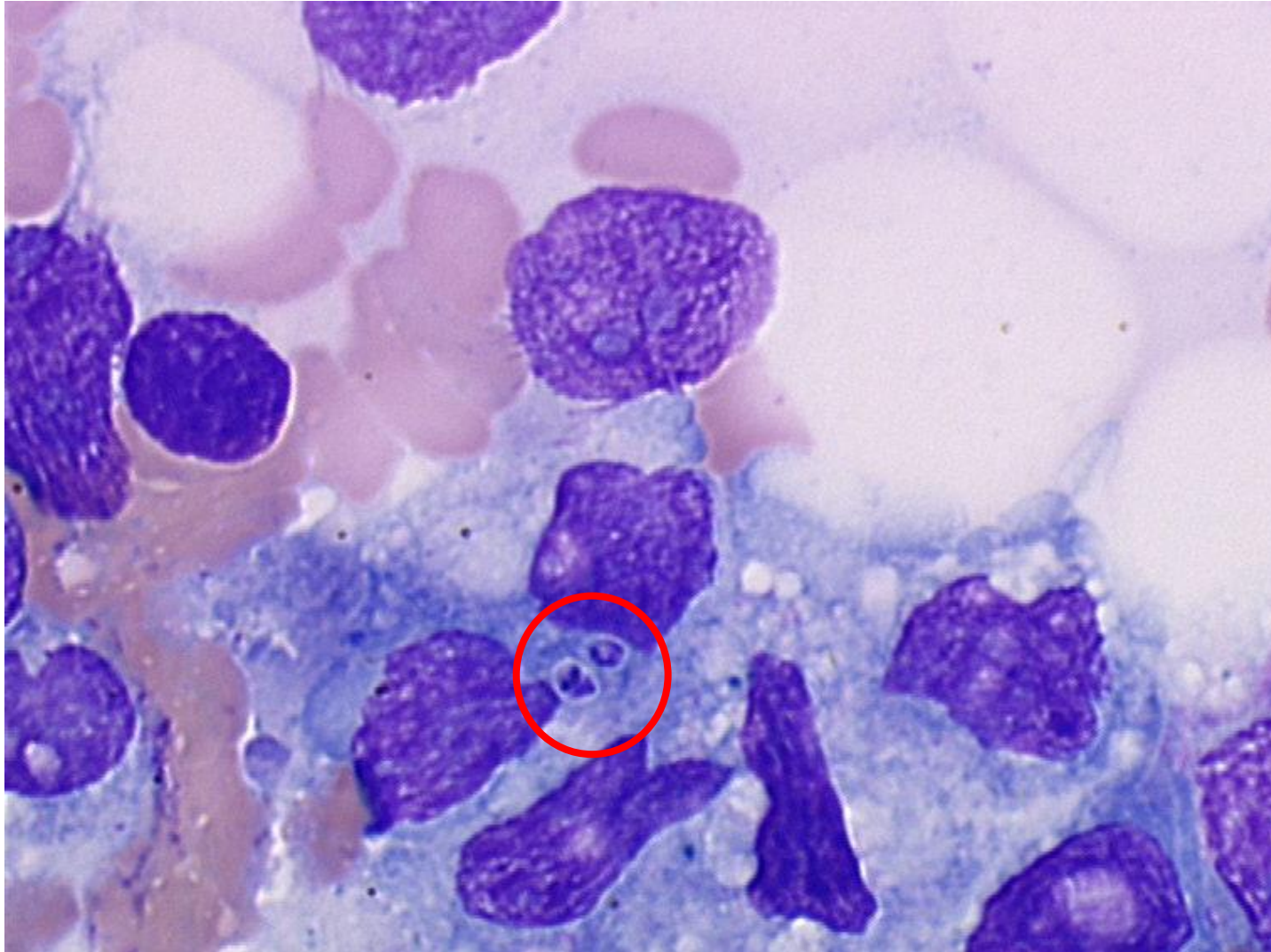
Dupont et al. *Annals of Intensive Care* (2022) 12:101

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

- ❖ N = 168 patients en réa
- ❖ 25,6% d'infections nosocomiales
 - 86% bactériennes
 - 2/3 poumon et bactériémie primaire
- ❖ Survenue d'infection associée à l'administration d'étoposide
- ❖ Mortalité plus élevée en cas d'infection nosocomiale



Un myélogramme est réalisé



Cas clinique: suite et fin

- ❖ Administration d'ETOPOSIDE 150mg (adaptation foie et rein)
- ❖ Diagnostic d'histoplasmosse disséminée (confirmée sur PCR sang et moelle + histologie masse caecale): **amphotéricine B liposomale** 3mg/kg/j IV
- ❖ Apyrexie, sevrage des catécholamines et amélioration de la fonction rénale
- ❖ Relais de l'amphotéricine B liposomale par ITRACONAZOLE

Messages

- ❖ SAM responsable de défaillances d'organes non spécifiques
- ❖ Causes infectieuses dominées par les virus et infections fongiques/parasitaires
- ❖ Traitement de la cause dans tous les cas
- ❖ Traitement spécifique en cas de signe de gravité
- ❖ Immunodépression induite par les traitements et le SAM: risque infectieux.