



## Cas clinique

### Syndrome d'activation macrophagique, polyarthrite rhumatoïde et insuffisance rénale chronique : à propos d'un cas (CHU de Marrakech) et revue de la littérature

Syndrome d'activation macrophagique ; Polyarthrite rhumatoïde ; insuffisance rénale chronique

M. Belarbi<sup>\*1</sup>, H. Chitachen<sup>2</sup>, H. Yahyaoui<sup>3</sup>, M. Asserraji<sup>1</sup>, A. Kherrab<sup>2</sup>, O. Maoujoud<sup>1</sup>, M. Ghazi<sup>2</sup>, I. Benjelloun<sup>3</sup>, M. Chakour<sup>3</sup>, R. Niamane<sup>2</sup>, N. Zemraoui<sup>1</sup>

#### Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication rare, mais grave des arthropathies chroniques. Cependant, il est rarement décrit au cours de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Le diagnostic clinique est souvent retardé du fait du manque de spécificité des signes cliniques et biologiques. Nous rapportons une observation d'un SAM compliquant une PR sévère, révélé sous la forme d'une pancytopenie fébrile chez une patiente suivie pour insuffisance rénale chronique.

**Mots clés :** Syndrome d'activation macrophagique, Polyarthrite rhumatoïde ; insuffisance rénale chronique

#### Abstract

Macrophage activation syndrome (MAS) is a rare but serious complication of chronic arthropathy. However, it is rarely described during rheumatoid arthritis (RA). The clinical diagnosis is often delayed due to the lack of specificity of the clinical and biological signs. We report an observation of

MAS complicating severe RA, revealed as febrile pancytopenia in a patient followed for chronic kidney disease.

#### Keywords

Macrophage activation syndrome; Rheumatoid arthritis; chronic kidney disease

#### Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), appelé aussi syndrome d'hémophagocytose ou syndrome d'activation lympho-histiocytaire, est une maladie rare mais potentiellement fatale traduisant un désordre immunologique d'origine variable. Il s'agit d'une prolifération et d'une activation inappropriée des macrophages normaux dans la moelle, en réponse à un orage cytokinique [1]. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive. Il est primaire, essentiellement chez

l'enfant, et secondaire à des causes infectieuses, néoplasiques, médicamenteuses ou à des maladies systémiques surtout le lupus systémique [2]. Il est rarement rapporté au cours de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Nous présentons une observation d'un SAM compliquant une polyarthrite rhumatoïde (PR) chez une patiente suivie pour insuffisance rénale chronique.

### Cas clinique

Patiente de 70 ans, diabétique sous insulinothérapie, hypertendue sous ramipril, compliquée d'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine à 32ml/min), suivie en rhumatologie pour polyarthrite rhumatoïde sévère au stade de déformations articulaires avec une coxite bilatérale handicapante ayant bénéficiée de prothèses des deux hanches. La patiente était mise sous corticothérapie, méthotrexate puis rétuximab.

A l'admission, elle présentait une altération de l'état général, fièvre, vomissement avec une oligo-anurie et brûlures mictionnelles. L'examen clinique trouvait une patiente grabataire, obnubilée, tension artérielle à 100/60 mm/hg, fébrile à 38,5°C, diurèse à 400 ml/24heure avec des signes de déshydratation aigue. Sur le plan biologique, elle avait une pancytopenie : anémie à 8.8 g/dl, thrombopénie à 44000 éléments/mm<sup>3</sup> et leucopénie à 2740 éléments/mm<sup>3</sup>, un syndrome inflammatoire biologique : CRP à 327 mg/l, vitesse de sédimentation à 101 mm/ première heure, procalcitonine à 8ng/ml, une aggravation de la fonction rénale : créatininémie à 276 µmol/l, urée à 31mmol/l, réserves alcalines à 15 mmol/l, hyperuricémie à 853 mmol/l, hypocalcémie à 1.8mmol/l, phosphorémie à 1.48mmol/l, lacticodehydrogenases (LDH) à 505 U/l, hypo protidémie à 53g/l avec hypo albuminémie à 21 g/l, un rapport protéinurie/créatinurie à 183mg/mmol, une ferritinémie supérieure à 2000 ng/l. l'examen

cytobactériologique des urines avait objectivé une infection urinaire multi-résistante à Escherichia coli BLSE (Bêtalactamases à spectre élargi).

La patiente a été mise sous réhydratation intraveineuse avec une double antibiothérapie à base d'imipenème et amikacine adaptés à sa fonction rénale et hémodialyse (devant l'oligo-anurie et l'aggravation de la fonction rénale). Un myélogramme réalisé avait mis en évidence de nombreux macrophages activés avec des signes d'hémophagocytose (Figure1). Le diagnostic de SAM était conforté par le H-score (d'après [17]; <http://saintantoine.aphp.fr/score/>) qui était de 199 avec une probabilité de diagnostic de 87,5%. La patiente a bénéficié d'une corticothérapie intraveineuse (Bolus de solumédrol 500 mg par jour pendant 3 jours). L'évolution était marquée par l'apparition d'une douleur abdominale pour laquelle un scanner abdominal demandé avait objectivé une pancréatite stade C et une thrombose de la veine rénale gauche justifiant la mise sous traitement anticoagulant à base d'héparine de bas poids moléculaire avec arrêt de l'alimentation orale mais la patiente est décédée en réanimation suite à un choc septique à point de départ urinaire.

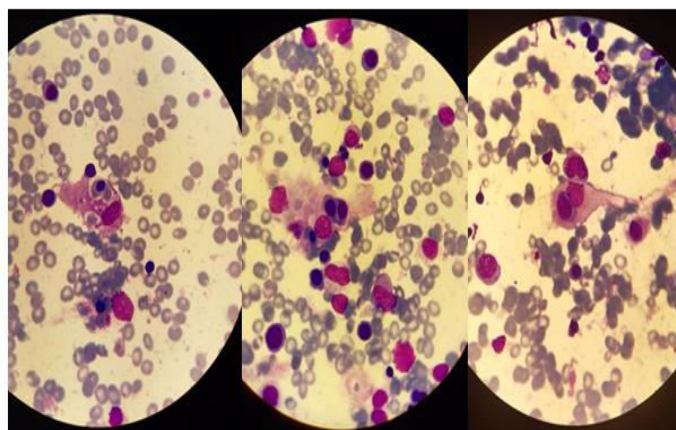


Figure1: micro-photos montrant l'hémo-phagocytose.

## Discussion

Décrit pour la première fois en 1939 sous le nom de réticulose médullaire histiocytaire par Scott et Robb-Smith [1], le SAM est caractérisé par un syndrome inflammatoire sévère, causé par une dérégulation de la réponse cellulaire cytotoxique. Les formes primaires, sont principalement rencontrées en pédiatrie tandis que les formes secondaires peuvent être retrouvées à tout âge. Le pronostic sévère justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique agressive.

Parmi les maladies systémiques incriminées, le lupus systémique chez l'adulte et la polyarthrite juvénile (maladie de Still) chez l'enfant sont les plus fréquemment rapportées dans la littérature. Ainsi, 7,2 % des SAM sont secondaires à une maladie systémique d'après l'analyse des huit plus grandes séries totalisant un nombre de 306 patients [3]. Cette fréquence est de 2,4% dans la série de Wong et al [2] comportant 250 patients lupiques suivis pendant 3,5 ans. Sept cas de SAM au cours d'une polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ont été rapportés dans la littérature [4-5].

De nombreux progrès dans la compréhension des SAM « primaires » ont permis de proposer des explications aux manifestations clinico-biologiques et évolutives des SAM sans qu'aucune certitude ne puisse être affirmée [1]. L'anomalie centrale semble être un déficit de cytotoxicité des lymphocytes T CD 8 et Natural Killer (NK), sans limitation de leur pouvoir d'activation ni de production cytokinique. Sous l'effet d'une infection particulière, il apparaît une activation normale mais inefficace du système lymphocyte T CD 8-NK, laissant persister l'agent causal et les macrophages qui pérennisent l'activation et la prolifération de ces mêmes lymphocytes CD 8 et NK. Les cellules cytotoxiques stimulent en retour l'activation macrophagique et la boucle

s'autoamplifie de manière incontrôlée. Différents médiateurs interviennent (dont l'interféron gamma, le TNF alpha, de nombreuses interleukines et le macrophage colony stimulating factor) impliqués dans les manifestations cliniques et biologiques du SAM [6-7].

Le tableau clinique est souvent brutal avec une atteinte poly-viscérale parfois trompeuse. Il associe une fièvre, avec frissons et altération de l'état général [4]. Une hépato-splénomégalie avec des adénopathies périphériques sont observées dans 30 à 70 % des cas [8, 9,10]. Une éruption cutanée, parfois morbilliforme, peut être notée dans 10 à 20 % des cas [8,9]. Les signes digestifs, inconstants et non spécifiques sont à type de nausées, vomissements, diarrhées et douleur abdominale. Les signes neurologiques à type de convulsions, signes méningés ou signes de localisations sont rares en cas de SAM [10]. Les manifestations pulmonaires sont exceptionnelles [11]. Les anomalies biologiques au cours du SAM sont nombreuses et non spécifiques. C'est plutôt leur association qui doit faire évoquer au clinicien le diagnostic de SAM. A la numération de la formule sanguine, il s'agit le plus souvent d'une bi ou pancytopenie [12]. Les lactico-déshydrogénases plasmatiques sont constamment augmentées. Il existe souvent une hyper-triglycémie précoce, pouvant atteindre plus de 10 fois la normale associée à une augmentation importante de la ferritinémie témoignant de la lyse cellulaire par activation macrophagique [6]. Chez notre patiente, une hyper-ferritinémie supérieure à 2000 ng/l était observée. Des troubles de l'hémostase sont présents en cas de SAM dans 50 à 70 % des cas. Il peut s'agir d'une hypo-fibrinogénémie isolée ou associée à l'allongement des temps de thrombine, de prothrombine et de céphaline activée,

secondaires à une activation de la coagulation, voire d'une réelle CIVD, facteur de mauvais pronostic vu le risque de complications hémorragiques pouvant être fatales [8]. Une atteinte hépatique biologique est retrouvée dans 40 % des cas [13]. Il s'agit d'une cytolysse, pouvant s'accompagner d'une insuffisance hépatocellulaire. La cholestase est plutôt de survenue tardive. Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques. Le myélogramme est l'examen le plus simple à réaliser pour confirmer l'hémo-phagocytose, comme c'est le cas de notre patiente, mais elle peut être absente au début du SAM et n'être mise en évidence qu'après des myélogrammes itératifs et/ou biopsies de moelle ou d'autres organes [14]. La relation de cause à effet entre le SAM et la polyarthrite reste difficile à établir. Certains auteurs pensent que les SAM survenant au cours des connectivites comme la polyarthrite rhumatoïde, les connectivites mixtes, la périartérite noueuse, la sarcoïdose et la sclérodermie seraient plutôt en rapport avec des infections qu'avec la maladie inflammatoire elle-même. Au cours de ces affections, l'infection reste le facteur majeur, alors que la maladie systémique débutante seule à l'origine n'est presque jamais associée au SAM [15]. Ainsi, le traitement devrait associer des agents anti-infectieux à une réduction de l'immuno-suppression. Sur le plan thérapeutique, l'efficacité des corticoïdes dans un contexte évident de maladie auto-immune a été rapportée par d'autres auteurs mais la hantise de favoriser une infection non maîtrisée limite leur utilisation systématique. En cas d'échec de la corticothérapie ou de reprise évolutive, c'est l'indication des immuno-suppresseurs. D'autres produits tels que la ciclosporine, l'étoposide et les immunoglobulines polyvalentes (Ig IV) ont été utilisés avec succès [16]. Le pronostic des SAM secondaires est souvent très mauvais malgré un traitement

étiologique adapté. Dans la revue de Karras et al, une évolution fatale était observée dans 49 % des cas. La mortalité était de 28,8 % des SAM dans la revue de Veerakul et al [39]. Le SAM constitue donc une urgence diagnostique et thérapeutique, il doit être mis en évidence et traité précocement.

## Conclusion

Le SAM est une entité grave, souvent méconnue, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle est rarement rapportée au cours de la polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Le diagnostic doit être évoqué sur un faisceau d'arguments non spécifiques et c'est plutôt leur association qui doit amener le clinicien à évoquer le diagnostic. La confirmation se fait par la biopsie de la moelle osseuse. La corticothérapie garde une place importante dans l'arsenal thérapeutique de cette affection au pronostic redoutable. Une meilleure connaissance de son mécanisme physiopathologique permettrait peut être de développer un traitement spécifique afin d'améliorer la survie des patients échappant au traitement étiologique.

---

### \*Correspondance

Marouane Belarbi

[marouane676@gmail.com](mailto:marouane676@gmail.com)

Disponible en ligne: 06 Janvier 2020

1. Service de néphrologie-hémodialyse, hôpital militaire Avicenne, faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, Marrakech, Maroc
2. Service de rhumatologie, Hôpital militaire Avicenne, faculté de médecine et de pharmacie, université cadi ayyad, Marrakech, Maroc
3. Laboratoire d'hématologie, Hôpital militaire Avicenne, faculté de médecine et de pharmacie, université Cadi Ayyad, Marrakech., Maroc

Conflit d'intérêt: Aucun

## Références

- [1] F. Gonzalez, F. Vincent and Y. Cohen, Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation* June 2009;18(4) :284-290
- [2] Wong KF, Hui PK, Chan J, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Int Med* 1991;114:387-90.
- [3] Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne* 2002;23(9):768-78.
- [4] Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, Rodríguez MA. Macrophage Activation Syndrome in a Patient with Systemic Onset Rheumatoid Arthritis: Rescue with Intravenous Immunoglobulin Therapy. *J Clin Rheumatol* 2003;9(4):253-8.
- [5] Abad S, Kahn MF, Deray G, Dubourg G. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une polyarthrite rhumatoïde séronégative: un diagnostic différentiel avec une maladie de Still? *Rev Med Interne* 1998;19(5):361-2.
- [6] Larroche C, Zioli M, Zidi S, Dhote R, Roulot D. Atteinte hépatique au cours du syndrome d'activation macrophagique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:959-66.
- [7] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7: 814-22
- [8] Tiab M, Mechinaud F, Hamidou M, Gaillard F, Raffi F, Harousseau JL. Syndromes hémophagocytaires, une série de 23 observations. *Ann Med Interne* 1996; 147:138-44.
- [9] Sailler L, Duchayne E, Marchou B, et al. Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles : étude rétrospective chez 99 patients. *Rev Med Interne* 1997; 18: 855-64.
- [10] Risdall R, Brunning R, Hernandez J, Gordon D. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54:2968-72.
- [11] Debatty D, Asdrubal J, Menecier-Ossia L, Clavier M, Latrasse J. Syndrome d'activation macrophagique lié à une légionellose. *Med Mal Infect* 2002; 32: 251-2.
- [12] Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-8.
- [13] Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65 : 215-26.
- [14] Majluf-Cruz A, Sosa-Camas R, Perez-Ramirez O, Rosas-Cabral A, Vargas-Vorackova F, Labardini-Mendez J. Hemophagocytic syndrome associated with haematological neoplasias. *Leuk Res* 1998; 22:893-8.
- [15] Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis care and research* 2003; 49(5):633-9.
- [16] Larroche C, Bruneel F, André MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B et al. Les immunoglobulines intraveineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires. *Ann Med Interne* 2000;151(7):533-9.
- [17] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2613-20

### Pour citer cet article:

M. Belarbi, H. Chitachen, H. Yahyaoui, M. Asserraji, A. Kherrab, O. Maoujoud et al. Syndrome d'activation macrophagique, polyarthrite rhumatoïde et insuffisance rénale chronique : à propos d'un cas (CHU de Marrakech) et revue de la littérature. *Jaccr Africa* 2020; 4(1): 33-37.