



Mise au point

Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse

Macrophage activation syndrome of infectious origin

S Jebbar*¹, S Hachad¹, A Ouladlarsen¹, R Bensghir¹, K El Filali Marhoum¹

Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie méconnue en médecine adulte, ce qui est responsable d'un retard diagnostique et par conséquent d'une morbi-mortalité élevée. Il s'agit d'une maladie multi systémique, liée à une activation inappropriée et une prolifération incontrôlée de cellules issues de la lignée lymphohistiocytaire, aux quelles en résulte une infiltration plus ou moins diffuse des tissus par des macrophages activés. Le diagnostic est caractérisé par l'association de signes cliniques peu spécifiques et des éléments biologiques évocateurs imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive. Il peut être d'origine primaire ou secondaire. Les infections virales à EBV et CMV tiennent une place importante parmi ses nombreuses étiologies, alors que les infections bactériennes sont dominées par les mycobactéries, et les parasites sont essentiellement représentés par la leishmaniose. Des scores cliniques simplifiés ont été établis afin d'aider le clinicien à poser le diagnostic. La prise en charge est non consensuelle extrapolée des protocoles thérapeutiques pédiatriques basée sur le traitement

spécifique de l'agent causal du syndrome d'activation macrophagique et à l'administration d'étoposide dans les formes les plus graves. La recherche d'une immunodépression sous-jacente est impérative.

Mots-clés : Syndrome d'activation macrophagique, hémophagocytose, infections, Maroc.

Abstract

Macrophage activation syndrome is an unknown pathology in adult medicine, which is responsible for a diagnostic delay and consequently for a high morbidity and mortality. It is a multi-systemic disease, linked to inappropriate activation and uncontrolled proliferation of cells from the lymphohistiocyte line, resulting in more or less diffuse infiltration of tissues by activated macrophages. The diagnosis is characterized by the association of non-specific clinical signs and evocative biological elements requiring cytological or histological research for hemophagocytosis and an exhaustive etiological investigation. It can be of primary or secondary origin. Viral infections with EBV and CMV hold an important place among its many etiologies, while bacterial infections are dominated by mycobacteria, and parasites are mainly

represented by leishmaniasis. Simplified clinical scores have been established to help the clinician make the diagnosis. Treatment is non-consensual extrapolated from pediatric therapeutic protocols based on the specific treatment of the causative agent of macrophage activation syndrome and the administration of etoposide in the most severe forms. The search for an underlying immunosuppression is imperative.

Keywords: Macrophage activation syndrome, hemophagocytosis, infections, Morocco.

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), également connu sous le terme de syndrome d'activation lymphohistiocytaire ou syndrome hémophagocytaire, appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes. Le SAM est une pathologie rare mais grave, potentiellement fatale touchant à la fois le nouveau-né, l'enfant et l'adulte. Ses mécanismes physiopathologiques sont mal-élucidés, ses étiologies sont multiples et son traitement reste encore mal codifié avec un pronostic sévère, dépendant de la pathologie sous-jacente, de la rapidité du diagnostic et des possibilités de guérison. Sa survenue impose une enquête étiologique assez exhaustive [1].

L'objectif de ce travail est d'établir une mise au point sur le SAM en détaillant essentiellement les caractéristiques et les particularités du SAM associé aux infections. Le SAM reste un syndrome rare mais auquel tout clinicien peut être confronté, et il est alors crucial de savoir l'évoquer, le reconnaître et le traiter.

Epidémiologie

Le SAM est une entité clinique, biologique et anatomopathologique caractérisée par une activation incontrôlée du système immunitaire entraînant une tempête cytokinique et une atteinte multiviscérale suite à une prolifération tissulaire d'histiocytes/macrophages activés et une phagocytose des éléments figurés du sang. Historiquement, le SAM était décrit

en 1939 par Scott et Robb-Smith, et c'est en 1979 que Risdall et al fait la première description d'un syndrome d'hémophagocytose réactionnel associé à des infections virales puis bactériennes. Depuis les années 2000, le nombre des publications en rapport avec le SAM n'a cessé d'augmenter, même si les séries rapportées restent le plus souvent de petite taille [2]. Dans la population générale, l'incidence annuelle du SAM peut être estimée à 1 pour 800 000 personnes. Sur 775 cas de SAM recensés, une revue de la littérature a déterminé un âge médian de 50 ans au moment du diagnostic, ainsi qu'une sex-ratio homme/femme de 1,7 [3]. Le SAM est une pathologie rare, en Afrique, il est sous-diagnostiqué et sa prévalence est mal connue, peu d'études dans la littérature se sont intéressées aux particularités épidémiologiques chez l'adulte. Il existe deux principaux cadres nosologiques du SAM, le syndrome hémophagocytaire primaire qui est une forme familiale d'origine génétique diagnostiquée majoritairement chez l'enfant avec rarement une expression tardive à l'âge adulte, et le syndrome hémophagocytaire réactionnel qui est une forme acquise secondaire représentant la majorité des formes de l'adulte [4].

Physiopathologie

À l'heure actuelle, la physiopathologie des SAM reste encore mal élucidée. La compréhension des SAM primaires ont permis de proposer des explications aux manifestations clinicobiologiques et évolutives des SAM réactionnels sans qu'aucune certitude ne puisse être affirmée [5]. Une réponse immunitaire physiologique normale a pour objectif la destruction des cellules cibles (infectieuses ou cancéreuses) par les cellules cytotoxiques et les macrophages, ce qui permet de supprimer la stimulation antigénique et mettre fin à la réaction immunitaire. Au cours du SAM, on se trouve devant un dysfonctionnement des cellules cytotoxiques et plus précisément devant une perte du pouvoir cytotoxique (lyse cellulaire) des lymphocytes T-CD8 et des Natural Killer (NK) sans limitation de leur pouvoir d'activation ni de production cytokinique. De ce fait, la stimulation antigénique

est responsable de l'activation et la prolifération anormales du système lymphocyte T CD 8-NK avec production de quantités supra-physiologiques de cytokines activatrices (IFN γ) des macrophages. Ces derniers, une fois activés, produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α) qui pérennisent l'activation et la prolifération de ces mêmes lymphocytes CD 8 et NK. Ceci aboutit à une boucle d'amplification non contrôlée et un état hyper-inflammatoire appelé orage cytokinique avec la persistance de la stimulation antigénique et la phagocytose des éléments figurés du sang (hémophagocytose). Les différentes cytokines relarguées sont responsables des symptômes cliniques et biologiques retrouvés au cours du SAM [6].

Diagnostic

Le SAM est une entité anatomo-clinique complexe caractérisée par un ensemble de critères cliniques et biologiques non spécifiques mais dont l'association doit faire évoquer le diagnostic et conduire à la recherche cytologique ou histologique de l'hémophagocytose qui permet de le confirmer. Il reste encore méconnu et son diagnostic est fréquemment retardé chez certains patients étant donné l'atypie de la présentation clinique qui est littéralement superposable à celle de la maladie causale et l'absence d'examen gold standard. Dans la pratique courante, la présentation clinique classique du SAM associe une pancytopenie fébrile sans explication évidente à un syndrome tumoral (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie) pouvant se compliquer de défaillance d'organe. Les signes généraux sont le plus souvent au premier plan, d'installation brutale et d'évolution rapidement progressive, faits d'une altération plus au moins profonde de l'état général, associés quasiment constamment, au moment du diagnostic, à une fièvre élevée (39-40° C) dont l'absence doit faire remettre en cause le diagnostic. Il existe fréquemment une organomégalie témoignant d'une infiltration macrophagique tissulaire. L'hépatosplénomégalie est observée dès le début ou au cours de l'évolution et elle peut se compliquer d'une rupture splénique. Les

adénopathies profondes et périphériques peuvent être volumineuses et sensibles. Des signes neurologiques, digestifs, voire pulmonaires peuvent être au premier plan, compliqués d'un tableau de choc septique responsable de collapsus et de défaillance respiratoire aiguë [4]. Les lésions cutanées sont moins fréquentes, généralement morbiliformes mais peuvent être nodulaires, ulcérées ou croûteuses [7]. L'atteinte hématologique est un paramètre constant dans le SAM. La cytopénie est secondaire à une phagocytose intra médullaire des éléments hématopoïétiques et implique au moins deux lignées cellulaires au début, généralement les globules rouges et les plaquettes. L'évolution se fait vers une pancytopenie le plus souvent profonde. L'anémie est donc quasi-constante (80-100%), profonde avec généralement un taux d'hémoglobine variable entre 8 et 9 g/dl. Elle est normocytaire, normochrome, arégénérative. La thrombopénie (86,8%) est la perturbation la plus précoce, elle est souvent profonde (< 100 000 éléments/mm³) et de mécanisme mixte centrale et périphérique par coagulation intravasculaire disséminée [8]. La leucopénie (70%) est plus inconstante et plus tardive intéressant les lymphocytes et les PNN [9]. Les troubles d'hémostase (50-70%) viennent en second rang par leur fréquence. L'hypofibrinogénémie paradoxale, observée dans 48% des cas, est due à la sécrétion d'un activateur de plasminogène par les macrophages activés, responsable de clivage important du fibrinogène. Elle est soit isolée, soit associée à un abaissement des taux de prothrombine et à l'allongement du temps de céphaline activée, témoignant d'une activation de la coagulation [10]. Le bilan hépatique est souvent perturbé. La cytolysse est précoce avec des transaminases à 5 fois la normale en moyenne et ce indépendamment de l'étiologie sous-jacente. La cholestase, souvent plus tardive est généralement corrélée à un pronostic plus défavorable [11]. Une augmentation constante des lactico-déshydrogénase plasmatiques (LDH) est observée au cours du SAM reflétant la lyse cellulaire. L'hypertriglycéridémie (68%), due à un déficit en lipoprotéine lipase inhibée par le TNF α ,

est également précoce et très caractéristique du SAM, pouvant atteindre des taux à dix fois la normale. Le taux du cholestérol peut être normal, ou diminué [12]. Le taux de ferritine sérique, un marqueur très sensible mais non spécifique du SAM, semble être corrélé avec l'activité de la maladie. Il excède le plus souvent les 1000 µg/L, et résulte de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique. Elle est rattachée à un relargage accru par les macrophages après érythrophagocytose. Une hyponatrémie avec natriurèse conservée et hypoprotidémie peuvent se voir au cours du SAM et elles sont liées à une hémodilution suggérant l'existence d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [10]. Ces anomalies biologiques apparaissent généralement dans les derniers stades du SAM, ce qui conduit à un retard diagnostique. L'aspect histologique typique du SAM est celui d'une prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose active, retrouvée dans tout le système réticuloendothélial (moelle osseuse, rate, ganglions, foie). Néanmoins, Le myélogramme (figure 1) est l'examen de référence, le plus sensible, pour apporter les critères morphologiques du diagnostic. Contrairement aux histiocytoses malignes, le myélogramme montre une moelle riche, infiltrée par des histiocytes-macrophages d'aspect cytologique bénin présentant de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement digérés. L'hémophagocytose cytologique est un critère essentiel mais insuffisant et doit être associé aux critères clinicobiologiques d'autant plus que cette hémophagocytose intramédullaire est rencontrée également dans plusieurs autres pathologies. Des faux positifs sont fréquents, particulièrement en cas de polytransfusions ou aux soins intensifs où une étude a montré de l'hémophagocytose chez 64% des patients décédés, sans autre élément en faveur d'un SAM [13]. Dans certaines situations, l'hémophagocytose peut être absente ou tardive apparaissant après l'initiation du traitement justifiant de répéter le myélogramme

puisque un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic. La biopsie médullaire (figure 2) est moins performante pour le diagnostic, mais sa réalisation permet d'affirmer ou d'écarter une hémopathie maligne ou encore un processus infectieux sous-jacent [14].

Etiologies

Les étiologies du SAM sont nombreuses, mais principalement dominées par les infections (50%), les tumeurs (30%) et les maladies de système (5 à 10%) [15]. Parmi les étiologies tumorales, les hémopathies devraient être systématiquement recherchées en cas de SAM. Ces hémopathies associées sont essentiellement les lymphomes non hodgkiniens (LNH), notamment les lymphomes T ou NK agressifs, plus rarement, la maladie de Hodgkin, les LNH-B à grandes cellules et les cancers solides. Au cours de ces affections, le SAM survient à un stade avancé souvent de métastases. Les maladies auto-immunes sont principalement représentées par le lupus érythémateux disséminé et la maladie de Still de l'adulte dont le SAM peut être le mode de révélation [15]. Néanmoins, les SAM secondaires aux maladies de système surviennent aussi à l'occasion des complications infectieuses.

Etiologies infectieuses

SAM et virus

Pratiquement toutes les infections, bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent être à l'origine d'un SAM, pourtant les infections virales semblent être les plus grandes pourvoyeuses, dominées par les virus du groupe herpès, essentiellement l'EBV, mais aussi CMV et HSV, VZV, HHV6 et HHV8. Sur 142 infections virales documentées dans les 13 principales revues de la littérature, l'EBV et le CMV représentent respectivement 30 et 24 % des virus impliqués. L'infection par EBV constitue un cas particulier puisque le SAM peut s'y observer dans le cas d'une primo-infection (mononucléose infectieuse sévère), d'une infection chronique ou d'une hémopathie lymphoïde associée à EBV (carcinome naso-pharyngé, lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, maladie lymphoproliférative des transplantés, léiomyosarcome

de l'immunodéprimé). Les authentiques SAM dits EBV-induits touchent préférentiellement l'enfant et l'adolescent et se caractérisent sur le plan biologique par des taux particulièrement élevés de LDH et ferritine plasmatiques [16]. Le CMV est responsable de nombreux cas de SAM, décrit aussi bien chez l'adulte préalablement sain que sur des terrains d'immunodépressions telles que les transplantations d'organes, diverses maladies rhumatologiques ou la maladie de Crohn. La mortalité reste élevée malgré quelques succès enregistrés avec l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses associées à un traitement antiviral spécifique (foscarnet, ganciclovir) [17]. Le SAM associé à l'infection par le parvovirus B19 est remarquable du fait de sa faible mortalité et de sa guérison spontanée [18]. La plupart des virus de l'hépatite peuvent induire des SAM, dominés par HVA dont la forme fulminante est parfois difficile à distinguer du SAM [19]. L'infection par le VIH peut induire, même exceptionnellement, un tableau de SAM, cette hypothèse est confirmée par la survenue de SAM au cours de la primo-infection et sa régression sous trithérapie antirétrovirale. Toutefois, le SAM se voit surtout à un stade d'immunodépression avancée ($CD4 < 200/mm^3$) ce qui est lié aux infections opportunistes (CMV et les mycobactéries) et aux lymphomes. Il faut également signaler le rôle du virus HHV-8 dans les SAM décrits dans les années 1990 au cours des maladies de Kaposi et de Castelman [18].

SAM et bactéries

La tuberculose est considérée comme une étiologie classique de SAM, les auteurs ne rapportaient aucune particularité dans sa présentation clinique. Plus de 80 % des patients présentaient des localisations tuberculeuses extrapulmonaires avec une mortalité dans 50 % des cas. Parmi les patients traités, aucun effet bénéfique n'a été objectivé lors de l'adjonction de la corticothérapie aux antituberculeux, de ce fait aucunes conclusions thérapeutiques n'a été retenues pour la prise en charge des SAM-BK [20]. Les infections sévères dues à des agents bactériens dits banals comme le staphylocoque, pneumocoque, E. coli et autres bacilles à gram négatif peuvent évoluer vers un SAM,

ce dernier se manifeste fréquemment sous la forme d'une défaillance multiviscérale, nécessitant la prise en charge en milieu de réanimation. Les syndromes hémophagocytaires au cours des syndromes septiques sévères restent sous-estimés, mais peuvent facilement expliquer en partie les pancytopenies observées dans ce cadre nosologique [21].

SAM et parasites/ champignons

Le troisième volet étiologique infectieux est composé des parasites et champignons (8,1 %), dont les plus incriminés sont la leishmaniose, la toxoplasmose et l'histoplasmosse. En cas de leishmaniose viscérale le diagnostic est rendu difficile par la similitude des signes cliniques et biologiques entre leishmaniose viscérale et SAM induit. Si le diagnostic de SAM est posé sans que la leishmaniose viscérale ne soit reconnue ceci conduit à un retard thérapeutique et à l'éventuelle administration d'immunosuppresseurs avec de dramatiques conséquences. Les cas de SAM induit par une infection fongique sont très rares. Quelques cas d'histoplasmosse, candidoses invasives, cryptococcose ainsi que d'aspergillose ont été sporadiquement rapportées comme responsable de SAM, survenant essentiellement sur des terrains d'immunodépression sous-jacente [4].

Classifications diagnostiques

La classification diagnostique du SAM était établie pour la première fois par l'Histiocyte Society pour les formes primaires rencontrées dans la population pédiatrique HLH-2004 [11], puis elle était utilisée par extension pour les formes secondaires. Elle est basée sur des critères cliniques, biologiques et cytologiques et un total d'au moins 5 critères est requis pour retenir le diagnostic de SAM (Tableau 1). Bien que ces critères soient très spécifiques (96 %), leur sensibilité est basse, estimée à 56,6% [22]. La limite majeure de cette classification est l'absence de spécificité de ces critères et qu'elle ne tient pas compte de plusieurs manifestations cliniques ou biologiques présentes chez l'adulte, aussi bien l'importance de l'image histologique d'hémophagocytose, qui n'est ni nécessaire ni suffisante au diagnostic, notée

uniquement dans environ trois quarts des cas de SAM. Le dosage de l'activité NK et du CD25 soluble n'est plus utilisé dans la pratique médicale quotidienne vu le recours à des laboratoires trop spécialisés et le délai relativement long de l'obtention des résultats [23]. Plus récemment, le H-Score, un nouveau score a été proposé par Fardet et al [24], prenant en compte en plus des critères HLH-2004, du rôle de l'immunodépression sous-jacente de la température corporelle, le nombre d'organomégalies et le taux de transaminases. Toutefois, la mesure de l'activité des cellules NK et le dosage du CD25 ne sont pas considérés comme utiles, car peu disponibles en routine. Les spécificités et sensibilités du H-Score sont bonnes, il est composé de neuf variables pondérées par régression logistique, variant entre 0 et 337 points (Tableau 2). La probabilité de SAM est croissante en fonction du nombre de points attribués, elle est < 1 % si le H-Score est ≤ 90 points et > 99 % s'il est ≥ 250 points. Un cut-off à 169 points correspond à une Sn de 93 % et une Sp de 86 % avec une excellente discrimination. Ce score garde tout son intérêt au stade initial de la pathologie, mais ses performances semblent similaires à celles de l'HLH-2004 au cours de l'évolution et de l'aggravation du SAM chez l'adulte.

Modalités thérapeutiques

Le traitement du SAM, bien qu'il soit mal codifié, constitue une grande urgence. Il associe un traitement symptomatique à un traitement spécifique chaque fois que l'étiologie du SAM est élucidée. Le traitement nécessite une surveillance étroite en raison d'une aggravation ultérieure souvent importante et rapide. Le traitement de soutien est toujours nécessaire même qu'il soit d'effet transitoire, il consiste à la correction des troubles hydro-électrolytiques, les troubles de la coagulation, à des transfusions itératives ainsi que l'administration d'antipyrétiques et d'antibiothérapie empirique dans l'attente d'une adaptation au résultat de la documentation microbiologique. Le traitement du facteur déclenchant consiste à l'administration, dans le cas d'infection, d'un traitement spécifique de l'agent

causal, particulièrement dans les SAM d'origine bactérienne, fongique ou parasitaire. Cependant, dans le SAM-EBV le traitement antiviral n'est pas déterminant du pronostic, seuls dans les SAM liés à l'infection par herpès simplex virus, varicella zoster virus et cytomégalovirus ou le traitement antiviral a marqué un bénéfice. Le traitement spécifique est basé sur le contrôle de l'emballement cytokinique via l'utilisation de cytotoxiques, d'immunomodulateurs, et d'immunosuppresseurs. La corticothérapie est un traitement de première ligne, ayant une efficacité rapide, mais transitoire, recommandée essentiellement pour les SAM secondaires. Elle agit spécifiquement en entraînant une apoptose lymphocytaire et en réduisant l'activation macrophagique ce qui permet de contrôler l'inflammation en inhibant la fonction cytotoxique ainsi que la sécrétion cytokinique. La molécule la plus utilisée est la méthylprednisolone relayée par la prednisone, alors que le dexaméthasone est privilégié pour les atteintes neurologiques vu sa grande capacité à traverser la barrière hématoencéphalique. Elle est administrée initialement par voie parentérale et à forte dose (bolus de 15mg/kg) puis à la dose de 1 mg/kg/jour en per os [23]. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent être utilisées pour leur effet immunomodulateur dénué d'effet immunosuppresseur. Il s'agit d'une alternative séduisante efficace et surtout sans risque de flambée de l'infection sous-jacente. Elles sont beaucoup plus efficaces dans le SAM d'origine infectieuse surtout virale que dans les autres étiologies, et ont montré plus d'efficacité sous couverture d'une corticothérapie. Elles doivent être instaurées précocement et à forte dose ce qui permet la clairance des agents pathogènes ayant déclenché le SAM, la saturation des récepteurs Fc, ainsi que la régulation du réseau anti-idiotypique et cytokinique [14]. L'étoposide est un agent immunosuppresseur puissant qui agit dans les premières étapes de l'activation de lymphocyte T. il s'agit d'un traitement réservé pour les formes grave de SAM, et efficace également dans les cas résistants aux corticostéroïdes et à la cyclosporine. Contrairement aux corticostéroïdes, il peut être administré avant

les prélèvements histologiques, en monothérapie ou en association avec ceux-ci [25]. Il doit être initié précocement par voie intraveineuse, généralement en dose unique de 150 mg/m². L'étoposide permet le plus souvent de mettre fin à l'hémophagocytose en 24 à 48 heures, mais en cas de persistance de la fièvre, cette dose peut être répétée dans les 48 heures. La présence d'une infection active ne constitue donc pas une contre-indication à l'administration d'étoposide à condition qu'il soit administré sous couvert d'un traitement anti-infectieux large. Le mécanisme d'action réside dans l'effet cytostatique sur les lymphoproliférations T et l'inhibition de la mitose des cellules tumorales par inhibition de topo-isomérase de la lignée monocyte-macrophage. L'efficacité sera jugée sur l'amélioration des paramètres cliniques à savoir l'obtention de l'apyrexie et la correction des défaillances d'organes. Cette amélioration précède en général la normalisation des paramètres biologiques, notamment la correction des cytopénies qui peut

prendre plusieurs jours à plusieurs semaines. Il peut persister des images d'hémophagocytose à distance, alors que le patient est asymptomatique.

Pronostic

Les SAM compliquant les infections sont souvent de meilleur pronostic que ceux survenant au cours d'une hémopathie, à l'exception de l'EBV, dont la précocité d'administration de l'étoposide a été associée à une amélioration de la survie des patients. En l'absence de traitement, le SAM est d'évolution fatale. Le décès est précoce, souvent en rapport avec une défaillance multiviscérale, une hémorragie, ou un sepsis [15]. La mortalité liée au SAM réactionnel est élevée, elle varie entre 20 et 88 % selon les études. Dans une série américaine, la mortalité à 30 jours est de 44 % et la survie médiane de 2 mois. Les récurrences sont rares dans les SAM réactionnels contrairement aux SAM primaires [26].

Tableau 1 : Critères diagnostiques du SAM HLH-2004

HLH-2004	
Fièvre	Oui/non
Cytopénies (≥ 2 des 3 lignées) Hémoglobine < 9 g/dl Plaquettes $< 100.000 / \text{mm}^3$. Neutrophiles $< 1000 / \text{mm}^3$.	Oui/non
Ferritine $\geq 500 \mu\text{g/l}$	Oui/non
Hypertriglycémie $\geq 3 \text{ mmol/l}$ et/ou Hypofibrinogénémie $\leq 1,5 \text{ g/l}$	Oui/non
Image histologique d'hémophagocytose (moelle, rate, foie, ganglions)	Oui/non
Splénomégalie	Oui/non
CD25 soluble $\geq 2400 \text{ U/ml}$	Oui/non
Activité NK basse ou nulle	Oui/non

Tableau II : Critères diagnostiques du SAM H-Score

	H-Score
Température	38,4–39,4 °C : 33 points > 39,4 °C : 49 points
Cytopénies Hémoglobine < 9,2 g/dl Plaquettes ≤ 110 000/mm ³ Leucocytes ≤ 5 000/mm ³	2 lignées : 24 points 3 lignées : 34 points
Ferritine (ng/ml)	2 000–6 000 : 35 points > 6 000 : 50 points
Triglycérides (mmol/l)	1,5–4 : 44 points > 4 : 64 points
Fibrinogène ≤ 2,5 g/l	30 points
ASAT/ALAT UI/l	≥ 30 : 19 points
Image histologique d'hémophagocytose (moelle)	35 points
Organomégalie Hépatomégalie ou splénomégalie : Hépatomégalie et splénomégalie :	23 points 38 points
Immunodépression sous-jacente	18 points

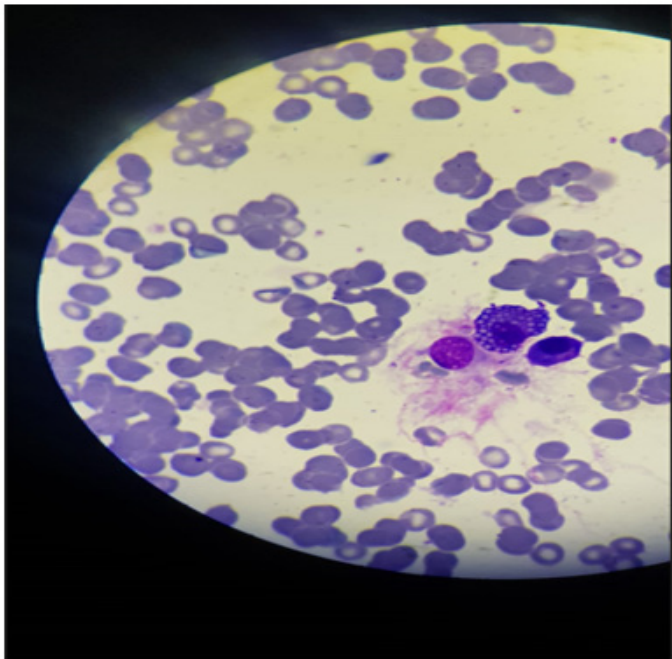


Figure 1 : Image d'hémophagocytose : un macrophage phagocytant des plasmocytes. Coloration MGG, grossissement x100

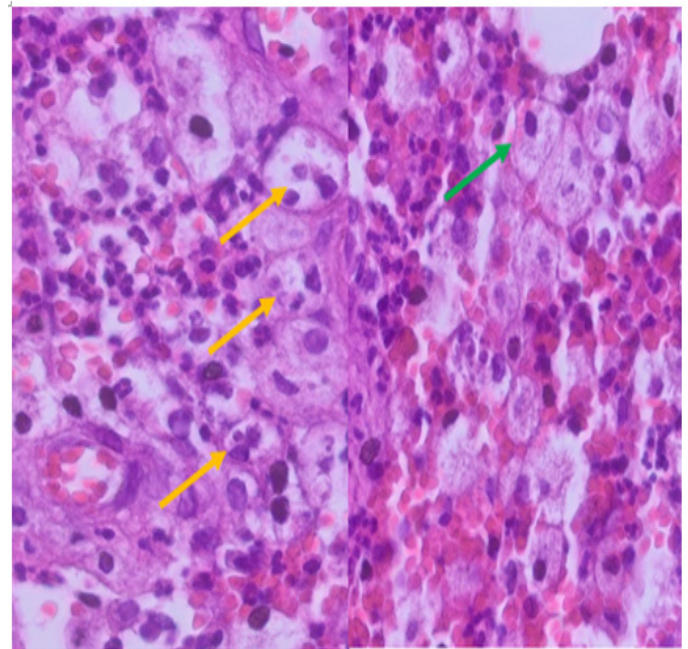


Figure 2 : Image d'hémophagocytose : le cytoplasme des macrophages renferme des leucocytes (flèche jaune) et des hématies (flèche verte). Coloration HE, grossissement x40.

Conclusion

Le SAM réactionnel ou associé aux infections est une affection souvent méconnue, diagnostiquée, encore à l'heure actuelle, tardivement. Ce retard diagnostique se complique fréquemment d'une défaillance d'organes et du décès du patient. Le diagnostic repose sur l'association de signes clinicobiologiques non spécifiques et d'une hémophagocytose au myélogramme. La sévérité du pronostic impose donc une démarche diagnostique rigoureuse et une prise en charge multidisciplinaire.

*Correspondance

Sanaa Jebbar

sana.jeb@hotmail.fr

Disponible en ligne : 31 juillet 2023

1 : Service des Maladies Infectieuses, CHU Ibn Rochd. Université Hassan II. Casablanca. Maroc

© Journal of African Clinical Cases and Reviews 2023

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- [1] Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T, (2008) Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 47: 1686-1691
- [2] Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC, (2016) Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review. *Blood Rev* 30: 411-420
- [3] Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X, (2014) Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 383: 1503-1516
- [4] Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, Fardet L, (2014) Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 127: 1118-1125
- [5] Janka GE, Lehmborg K, (2013) Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2013: 605-611
- [6] Yang SL, Xu XJ, Tang YM, Song H, Xu WQ, Zhao FY, Shen DY, (2016) Associations between inflammatory cytokines and organ damage in pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cytokine* 85: 14-17
- [7] Beraud V, Kone-Paut I, Sebahoun G, Berbis PH. Syndrome d'activation des macrophages Manifestations cliniques *Ann Dermatol Venerol*, 1995, 122, 632-636.
- [8] Briand PY, Gangneux JP, Favaretto G, Ly-Sunnaram B, Godard M, Robert Gangneux F, Fest T. Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. *Ann Biol Clin* 2008; 66 (2): 199-205
- [9] Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Inter* 2002 ; 23 :768-78.
- [10] Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC. Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) ; *Pathologie Biologie* 2004 ; 52 : 407-414
- [11] De Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96: 852-7.
- [12] Kenneth L McClain, MD, PhD : Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis Jul 29, 2015. TG
- [13] Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al. Multifactorial risk analysis of bone marrow

- histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 2004;32:1316-21.
- [14] Costello R, Baccini V, Mazodier K, Kaplanski G, et al. Lymphohistiocytose hémophagocytaire *Encycl Méd Chir Hématologie*, 2007 ; 13-012-G-10.
- [15] Shirono K, Tsuda H. Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults. *Eur J Haematol* 1995; 55:240–4. 162
- [16] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C, (2007) Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 7: 814-822
- [17] Kohara MM, Blum RN. Cytomegalovirus ileitis and hemophagocytic syndrome associated with use of anti-tumor necrosis factor- α antibody. *Clin Infect Dis* 2006;42:733-4.
- [18] Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:163-78.
- [19] Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH, Lazari C, et al. Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:123-7.
- [20] Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447-54.
- [21] Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia inpatients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997;25:1159-64.
- [22] Batu ED, Erden A, Seyhoğlu E. Assessment of the HScore for reactive haemophagocytic syndrome in patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 20167;46:44-8.
- [23] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, Ladisch S, McClain K, Webb D, Winiarski J, Janka G; for the Histiocyte Society, (2007) HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48: 124-131
- [24] Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, Coppo P, Hejblum G, (2014) Development and validation of the H-Score, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66: 2613-2620
- [25] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL, (2011) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytoses. *Blood* 118: 4041-4052
- [26] Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, et al. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:484-92

Pour citer cet article :

S Jebbar, S Hachad, A Ouladlalsen, R Bensghir, K El Filali Marhoum. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse. *Jaccr Africa* 2023; 7(3): 78-87