Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Mémoire présenté par

Docteur Filali Rotbi Mehdi

Né le 10/09/1990 à Fès

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité Médicale en Médecine

Option : Biologie médicale

Rapporteur : Professeur TLAMÇANI Imane

Sous la direction du Professeur : AMRANI HASSANI Moncef

Session Juin 2021

Remerciements

A Mon Maître Monsieur le Professeur Moncef AMRANI HASSANI

Permettez-moi cher maitre de vous exprimer mon profond respect et mon dévouement profond, puissions-nous être votre égal tant sur le plan professionnel qu'humain, votre dévotion et votre acharnement, sont l'exemple même du biologiste que nous souhaitons tous devenir.

A Mon Maître Madame le Professeur Imane TLAMÇANI

Permettez-moi de vous remercier quant à vos efforts et le temps que vous nous avez consacré. Vos conseils précieux, votre encadrement permanent et vos qualités pédagogiques ont permis la réalisation de ce travail. Veuillez trouver dans ce mémoire, l'expression de ma plus grande estime, mon profond respect et ma sincère gratitude.

A Mes parents

Vous avez guidé mes pas depuis mon enfance, et votre amour pour votre métier a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous remercie pour votre amour et votre soutien inconditionnel sans lesquels ce travail n'aurait pas vu le jour. Je vous aime très fort.

A mes chers, sœur et frère

Ces quelques mots ne suffiront jamais à exprimer ma gratitude et tout l'amour que je vous porte. Merci d'être à mes côtés et me soutenir chaque jour que dieu fait.

A mon épouse

Ma chérie, Ta présence, ton soutien et ta dévotion font de toi le pilier qui a permis à ce travail de voir le jour et d'accomplir ma carrière professionnelle.

SOMMAIRE

I. Introduction 10

II. Historique : 12

III. Observations : 15

IV. Discussion : 20

1. Epidémiologie : 20

2. Rappel physiopathologique : 22

2.1. Les éléments étiologiques : 22

2.2. Les mécanismes effecteurs : 23

3. Signes cliniques : 28

3.1. Des Symptômes généraux: 28

3.2. L'organomégalie : 29

3.3. Atteinte cutanée : 30

3.4. Atteinte neurologique : 31

3.5. L'atteinte pulmonaire : 32

3.6. Les Signes digestifs : 32

3.7. Les Signes de défaillance multiviscérale : 32

3.8. Autres manifestations cliniques : 33

4. Signes biologiques : 34

4.1. L'Atteinte hématologique : 34

4.2. Atteinte hépatique : 36

4.3. Autres anomalies biologiques : 36

5. Cytologie et histologie du SAM : 38

5.1. Médullogramme : 38

5.2. Histologie : 39

6. Critères diagnostic : 40
7. Diagnostic étiologique : 42
7.1. Formes primaires : 42
7.2. Formes secondaires : 43
8. Traitement : 46
9. Pronostic : 49
V. Conclusion : 50
VI. Résumé : 51
VII. Références : 53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence annuelle du SAM

Figure 2 : Défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK

Figure 3 : Boucle d'activation Th1

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Effets clinico-biologiques des cytokines dans le SAM

Tableau 2 : Les signes cliniques du SAM selon lesséries

Tableau 3 : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique

Tableau 4 : Mortalité du SAM selon différentes études

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP : Adénopathies

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

BAHS : Bactéries associated hemophagocytic syndrome

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CMV : Cytomégalovirus

CSF : Colony stimulating factor

DRESS : Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

FHL : La lymphohistiocytose familiale

GB : Globules blancs

HB : Hémoglobine

LDH : Lacticodéshydrogénases

LES : Lupus Erythémateux Systémique

MSA : Maladie de Still de l'Adulte

RMH : Réticulose médullaire histiocytaire

TDM : Tomodensitométrie

TG : Triglycérides

VAHS : Virus associated hemophagocytic syndrome

VGM :Volume globulaire moyen

VS :Vitesse de sédimentation

I. Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) appelé égalementsyndrome d'hémophagocytose, est une pathologie proliférative rare non malignecaractérisée par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage dont la traduction est une prolifération tissulaire d'histiocytes/macrophages activés avec une phagocytose incontrôlée des éléments figurés du sang [1]. Cette dernière est favorisée par une hypercytokinémie sévère, elle même conséquence d'une réponse immunitaire inappropriée [2].

Il s'agit d'une entité anatomo-clinique caractérisée par un ensemble de signes cliniques et biologiques non spécifiques, mais dont l'association doit faire évoquer le diagnostic et conduire à la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose permettant de le confirmer. Sa survenue impose une enquête étiologique exhaustive.La définition du SAM est donc clinique, biologique et cyto-histologique [3].

Il peut répondre à une grande variété d'étiologies, il existe deux entités principales :

- **Les SAM « primaires »** : regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons avec antécédents familiaux. On peut citer la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, lesyndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtilo, qui bénéficieront, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle osseuse.
- **Les SAM secondaires** pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes, infectieuses ou autres [4].

A travers deux observations et la revue de la littérature, nous discuterons en premier l'épidémiologie, la physiopathologie, les étiologies et enfin de la prise en charge thérapeutique et le pronostic de ce syndrome.

II. Historique :

Les principales étapes dans la connaissance du SAM sont [5,6] :

- En 1887 : description des macrophages par Metchnikoff dans les ganglions, le foie et les poumons.
- En 1924: Ashoff a utilisé le terme « système réticulo-endothélial » pour rassembler les différentes populations macrophagiques.
- En 1939 : Scott et Robb-Smith décrivent pour la 1ère fois une entité anatomo-clinique : la «réticulose médullaire histiocytaire : RMH » associant une fièvre, altération rapide de l'état général, syndrome tumoral lymphoïde périphérique avec hépato-splénomégalie et adénopathies, pancytopénie et une prolifération histiocytaire médullaire, elle touche les adultes, de mauvais pronostic avec une évolution rapidement fatale.
- En 1952: reconnaissance de la réticulose hémophagocytaire familiale par Farquhar et Claireaux.
- En 1956 : Marshall observe une perturbation des tests hépatiques.
- En 1962: Greenberg montre l'importance de l'étude de la moelle osseuse dans le diagnostic de cette pathologie.
- En 1966 : Rappaport introduit le terme d'« histiocytose maligne » pour décrire une prolifération systémique, progressive, d'histiocytes atypiques et de leurs précurseurs. Selon sa description, l'affection peut aussi toucher l'enfant, et on peut retrouver une forme clinique à début cutané et une forme viscérale. Sur le plan histologique la prolifération d'histiocytes de différents degrés de différenciation est multifocale (rate, foie, ganglions, moelle osseuse et peau).
- Par la suite, les termes de Réticulose médullaire histiocytaire (RHM) et histiocytose maligne étaient utilisées comme synonymes dans la littérature.

- En 1967: Zinkhan rapporte 21 observations de nouveaux nés atteints d'une rougeole congénitale associée à une RHM.
- En 1975: Chandra.P rapporte 2 observations de RHM, toutes deux réversibles ce qui n'avait encore jamais été décrit, l'une associée à une tuberculose et l'autre sans infection associée.
- C'est en 1979 que Risdall R.J identifie le syndrome hémophagocytaire et le sépare de l'histiocytose maligne. Selon Risdall, le syndrome hémophagocytaire résulte d'une prolifération histiocytaire non maligne mais incontrôlée suite à un dysfonctionnement immunitaire, ayant un caractère réversible, le distinguant de l'histiocytose maligne. Risdall définie une entité réactionnelle à une infection virale et l'appelle « syndrome hémophagocytaire associé aux virus» (virus associated hemophagocytic syndrome ou VAHS). Plus tard en 1984 il décrit ce processus en association avec une infection bactérienne, forgeant le terme de syndrome hémophagocytaire associé aux bactéries (BAHS). Les pathologies initialement décrites en association à ce syndrome d'activation
- lymphohistiocytaire sont des infections virales de l'enfant ou de l'adulte. Rapidement, ce syndrome est aussi rapporté à d'autres étiologies, en particulier malignes ou auto immunes, mais aussi à d'autres causes infectieuses. Ainsi, en 1987 Chan J.K.C introduit l'appellation de « syndrome hémophagocytaire réactionnel».
- L'« Histiocyte society » propose en 1987 une classification permettant de différencier 3 groupes de pathologies prolifératives histiocytaires:
    - Classe I: histiocytose langerhansienne (exprimant des protéines S100 et Cd1a+).
    - Classe II: concerne les histiocytoses à phagocytes mononucléesautres que les cellules de langerhans ou histiocytoses non langerhansiennes.

- Classe III: histiocytose maligne.

Le SAM est intégré dans le cadre nosologique des proliférations histiocytaires de classe II.

- En 1991 Hanter et al publient les premiers critères diagnostiques validés chez les enfants, qui seront complétés en 2004.
- Henter et Elinder reviennent en 1995 sur la distinction entre une forme primaire ou héréditaire, et une forme secondaire acquise associés à des thérapeutiques immunosuppressives, des tumeurs solides ou des hémopathies, des infections virales ou autres. Ils mettent l'accent sur le fait qu'une infection virale chez un enfant atteint de HLH n'exclut pas une maladie génétique sous-jacente.
- C'est Imashuki et al en 1997 qui ont défini les critères de diagnostic pour le SAM primaire, transposables et largement utilisés dans le SAM de l'adulte.
- En 2002 une revue de la littérature publiée par Karras et Hermine a permis de chiffrer la fréquence des signes clinicobiologiques observés au cours du SAM.

III. Observations :

Observation n° 1 :

Il s'agit de l'enfant S.M âgée de 21 mois sans antécédents pathologiques notables, qui présente une pâleur cutanéo-muqueuse d'installation progressive avec une fièvre prolongée le tout évoluant dans un contexte d'amaigrissement et d'altération de l'état général.

L'examen clinique : Trouve un enfant fébrile à 38.5°C avec une splénomégalie à 3 travers de doigt (TDD), une hépatomégalie et des adénopathies cervicales lenticulaires unilatérales.

Le bilan paraclinique:

- L'hémogramme a révélé une pancytopénie avec :
- Anémie hypochrome microcytaire :Hémoglobine (Hb): 8,8 g/dl (VN : 10,5 – 13,5 g/dl), Volume globulaire moyen (VGM): 62,7 µ³ (VN : 68 – 86 µ³), Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH): 31g/dl (VN : 32 – 36 g/dl)
    - Leucopénie : globules blancs (GB) à 2300/mm³ (VN :6000-17500/ mm³)
    - Une thrombopénie avec plaquettes à 110000/mm³ (VN : 200000 – 550000/mm³)
- bilan inflammatoire: la vitesse de sédimentation (VS) est accélérée à 55 mm à la 1 ère heure (VN :< 7mm) et 107 mm à la deuxième (VN : < 20mm) et la protéine C-réactive (CRP) à 83mg/l (VN : < 5 mg/l).
- Le bilan hépatique a montré :
    - Une cytolyse : Alanine aminotransférases (ALAT) : 705UI/L (14 fois la normale) (VN : 10 – 35 UI/L)et Aspartate aminotransférases (ASAT) : 255 UI/L (5 fois la normale) (VN: 10 – 35 UI/L)

- Triglycérides (TG) : 2,52 g/l (VN: 0,30 – 1,05 g/l)
- Ferritinémie : 1189 µg/l (VN : 30-300 µg/l)
- La sérologie de la leishmaniose : positive
- Le médullogramme a montré une moelle normo à hypercellulaire avec présence de nombreux corps de Leishman et quelques images d'hémophagocytose.
- Le traitementa consisté à administrer la vitamine K, la corticothérapie (bolus de 3jours puis cortancyl 1mg /kg/jr) et le N-méthyl-glucantime (80 mg/kg/jr pendant 3 semaines.
- L'évolutiona été marquée par la disparition progressive de la pâleur avec régression de la cytolyse, disparition des signes cliniques et normalisation des taux de paramètres biologiques.
- Diagnostic retenu: Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une leishmaniose viscérale.

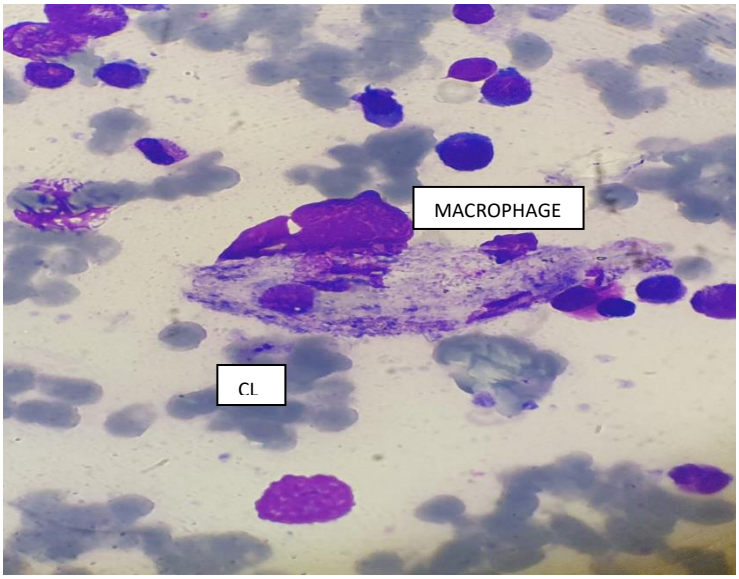

Image 1 : Aspect cytologique d'hémophagocytose :macrophage phagocytant un érythroblaste acidophile et présence de deux corps de Leishman (CL). Frottis médullaire coloré au MGG et lu au MO (objectif x 100) (Laboratoire d'hématologie CHU Hassan II Fès)

Observation n° 2 :

Il s'agit de M.A âgée de 16 ans sans antécédents pathologiques notables, qui présente des lésions érythémateuses circulaires devenant plus étendues au niveau des deux membres inférieurs puis apparition des arthralgies intéressant les deux genoux, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et de fièvre non chiffrée.

L'examen clinique trouve un patient en mauvais état général, fébrile à 39°C avec présence de lésions érythémateuses en placard infiltrées et indurées inflammatoires et non douloureuses siégeant au niveau des deux membres inférieurs. Présence d'un mauvais état bucco-dentaire avec une hypertrophie gingivale. Par ailleurs, pas de syndrome tumoral et le reste de l'examen est sans particularités.

Le bilan paraclinique:

- L'hémogramme a révélé une :

Anémie hypochrome microcytaire : Hb: 11 g/dl (VN : 13 – 18 g/dl), VGM: 80,5 µ ³ (VN : 78 – 98µ ³), CCMH: 32g/dl (VN : 32 – 36 g/dl)

Leucopénie : GB à 1500/mm³ (VN : 4000 – 11000/mm³)

Une thrombopénie avec plaquettes à 20100/mm³ (VN : 150000 – 400000 /mm³)

- Fibrinogène : 1,8 g/l (VN : 2 – 4 g/l)
- Bilan inflammatoire: la VS à 10 mm à la 1 ère heure et 35 mm à la deuxième.
- Le bilan hépatique a montré :
- Une cytolyse : ALAT : 63 UI/L (VN : 10 – 45 UI/L) et ASAT : 105 UI/L (2 fois la normale) (VN : 10 – 40 UI/L)
- TG : 1,66 g/l (VN : < 1,5 g/l)
- Ferritinémie : 808 µg/l (VN : 30 –300 µg/l)

- LDH : 1166 UI/L (4* N) (VN : 220 - 500 UI/L)
- Sérologies virales (VIH, hépatites, syphilitique) sont négatives
- Le médullogramme a montré une moelle normo à hypercellulaire avec présence d'un excès de macrophages et des images d'hémophagocytose.
- Le bilan radiologique a montré sur la tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne une rate globuleuse, des adénopathies (ADP) inguinales bilatérales et latérocervicales infracentimétriques, quant à la biopsie cutanée a révéléla présence d'un aspect morphologique et immunohistochimique(CD8+, CD4-, CD56-) d'une infiltration sous cutanée hypodermiques par un processus lymphomateux non hodgkinien T.
- Le traitementa consisté à donner une bi-antibiothérapie et les immunoglobulines (2g/kg) vu la neutropénie fébrile (Triaxon 100mg/kg + Genta 5mg/kg) et l'activation macrophagique.
- L'évolution a été marquée par la persistance de la fièvre et l'altération de l'état général. Le patient a reçu après un bolus de corticothérapie pendant trois joursavec une amélioration de son état, puis fut transféré au service de médecine interne pour chimiothérapie.

  Diagnostic retenu :Syndrome d'activation macrophagique secondaire à un lymphome T cutané.

IV. Discussion :

1. Epidémiologie :

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie rare dont la prévalence est probablement sous-estimée [7]. Les rares études d'incidence sont rétrospectives et limitées par lemanque de documents cytologiques et par les difficultés pour définir la population pertinente à étudier. L'incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte [8]. En réanimation, ce syndrome est à la fois sous et surestimé, parfois difficile à le différer d'un sepsis sévère [9].

Récemment, la recherche systématique d'une hémophagocytose chez les patients décédés en réanimation, a retrouvé une prévalence de 64%. La prévalence de l'hémophagocytose étudiée à partir de séries de prélèvements médullaires aux états unis (adultes), est estimée à 0,8 à 1 % [5].

Dans une série de transplantés rénaux, la prévalence du SAM a été évaluée à 0,4 %. Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées. L'incidence globale des différents types de Lymphohistiocytose est de l'ordre de 1cas par million chez l'enfant. Selon une étude suédoise, l'incidence du SAM est estimée à 1,2 enfant par million par an. Au Japon l'incidence annuelle est estimée à 1/800000/an.Celle de la lymphohistiocytose familiale est estimée à 0,12 par 100000 enfants en Suède et en Grande Bretagne [7].

Une étude a été effectuée par Larroche en France. Au cours de cette étude, le nombre de SAM de l'adulte pour l'année 2000, toutes étiologies confondues, s'élevait à 85, dont 55 d'étiologie infectieuse (environ deux tiers) dans les 39 centres qui ont répondu aux questionnaires [5].

Nous ne disposons pas des données concernant le Maroc. Une étude par les médecins internistes, infectiologues et réanimateurs marocains pour évaluer l'incidence de patients atteints de SAM serait nécessaire.

Il n'existe pas d'âge de prédilection à la survenue du syndrome d'activation macrophagique. Il vient le plus souvent compliquer un déficit immunitaire primitif ou acquis, de rares cas de SAM réactionnel ont été rapportés chez l'enfant et le nourrisson. Une légère prédominance masculine (sexeratio H/F entre 1,5 et 2,5), peut être constatée à travers les séries [7].

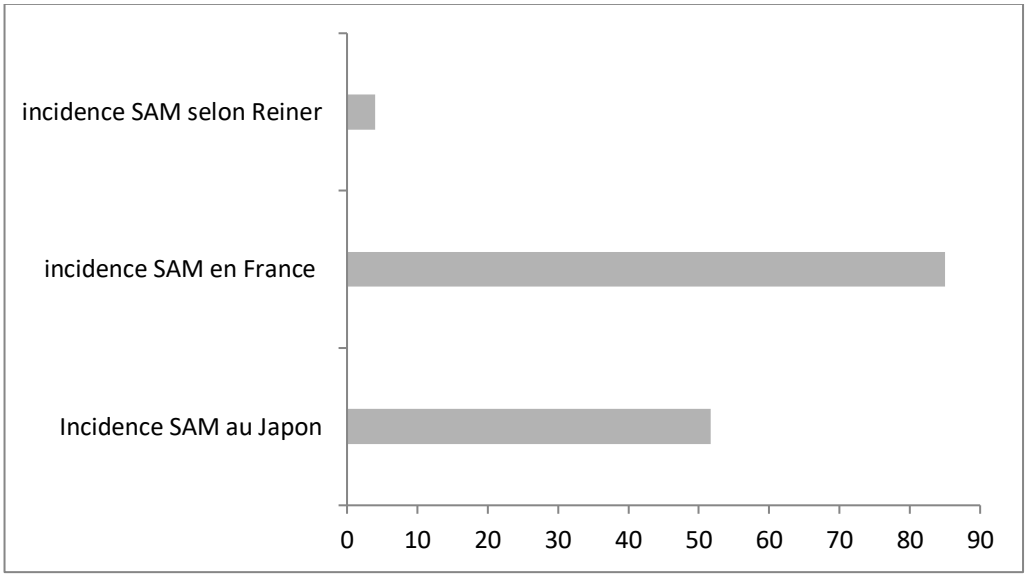

Figure 1: Incidence annuelle du SAM

2. Rappel physiopathologique :

2.1. Les éléments étiologiques :

- **Facteurs génétiques :**

Le SAM primaire est hérité selon un mode autosomique récessif ou lié à l'X et concerne d'une part les SAM familiaux et d'autre part le syndrome de Chediak Higashi, le syndrome de Griscelli et le syndrome de Purtillo (liée à l'X) qui présentent des caractéristiques cliniques sporadiques en plus du syndrome clinique de SAM. Ces formes primaires sont remarquées chez des enfants de moins d'un an dans 70 à 80 % des cas [10].

- **Facteurs infectieux et environnementaux :**

En regroupant les principales études, on constate que les SAM d'étiologie infectieuse sont les plus fréquents (47%). Les infections virales sont majoritaires (environ 60 %) principalement à virus du groupe herpès, suivies par les infections bactériennes (30 %) puis par les infections fongiques et parasitaires (10 %).

Le deuxième grand groupe étiologique est celui des hémopathies malignes (25%) principalement représentées par les lymphomes non hodgkiniens. Le reste concerne les maladies inflammatoires et auto-immunes, les médicaments, ainsi que les SAM pour lesquels aucune étiologie n'a été retrouvée.

Un point important à signaler est que le SAM peut être déclenché par plusieurs pathologies associées(plusieurs virus (EBV+ parvovirus B19, VIH + Herpès virus humain type 6 et 8 (HHV-6, HHV-8) + Cytomégalovirus (CMV)) ou une infection compliquant une lymphoprolifération ou une maladie auto-immune) [1].

2.2. Les mécanismes effecteurs :

Les mécanismes du SAM ne sont pas complètement expliqués, mais les progrès récents dans l'étude génétique des formes familiales, ont complètement modifié la compréhension de sa physiopathologie [11]. Les SAM primaires ont en commun un déficit de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modification de leur capacité d'activation ni leur sécrétion de cytokines. La plupart de ces déficits intéressent les granules de cytotoxicité, soit leur contenu effecteur (perforine) soit leur capacité de migration à la membrane cellulaire (Figure 1).

En présence d'un microorganisme, le système lymphocyte T CD 8/NK s'active normalement mais reste inefficace aboutissant à la persistance à la fois de l'agent pathogène et des cellules macrophagique présentatrices d'antigène. Celles-ci jouent naturellement leur rôle en continuant à favoriser l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK via la sécrétion d'IL-12 et TNF-α. En retour les cellules cytotoxiques amplifient leur sécrétion d'INFγ, de TNF-α et de M-CSF. La boucle s'autoamplifie ainsi sans fin expliquant la prolifération lymphohistiocytaire responsable du syndrome tumoral et « l'orage cytokinique » responsable des autres signes clinicobiologiques [12].

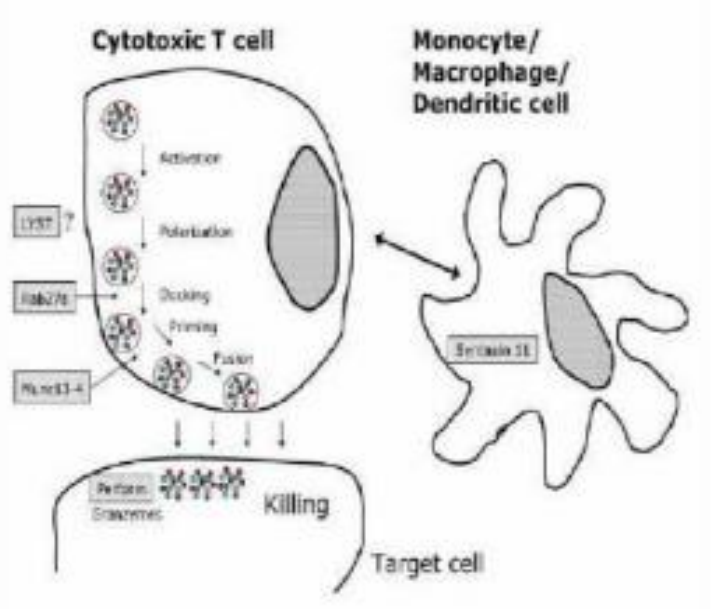

Figure 2 : Défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK

- Activation des lymphocytes T et macrophages :

Le déclenchement du SAM est lié à une activation anormale des lymphocytes T, sous l'effet d'une infection particulière (par exemple pour les SAM secondaires) ou favorisée par un déficit congénital des mécanismes immuno-modulateurs (pour les SAM primaires).

Un déficit immunitaire préexistant au SAM, retrouvé dans 60 % des cas environ, suggère un rôle important du statut immunitaire sous-jacent dans la physiopathologie du SAM[13]. Les lymphocytes T activés, essentiellement de profil Th1, produisent de façon incontrôlée de grandes quantités de cytokines (IFN-gamma, TNF-α, macrophage colonystimulating factor ou M-CSF) qui stimulent la réponse macrophagique avec phagocytose des éléments figurés du sang et production d'autres cytokines (tumornecrosis factor (TNFalpha) par les macrophages activés qui semble par ailleurs exercer un rétrocontrôle positif sur les lymphocytes T, entretenant ainsi une suractivation du système immunitaire (Figure 2).

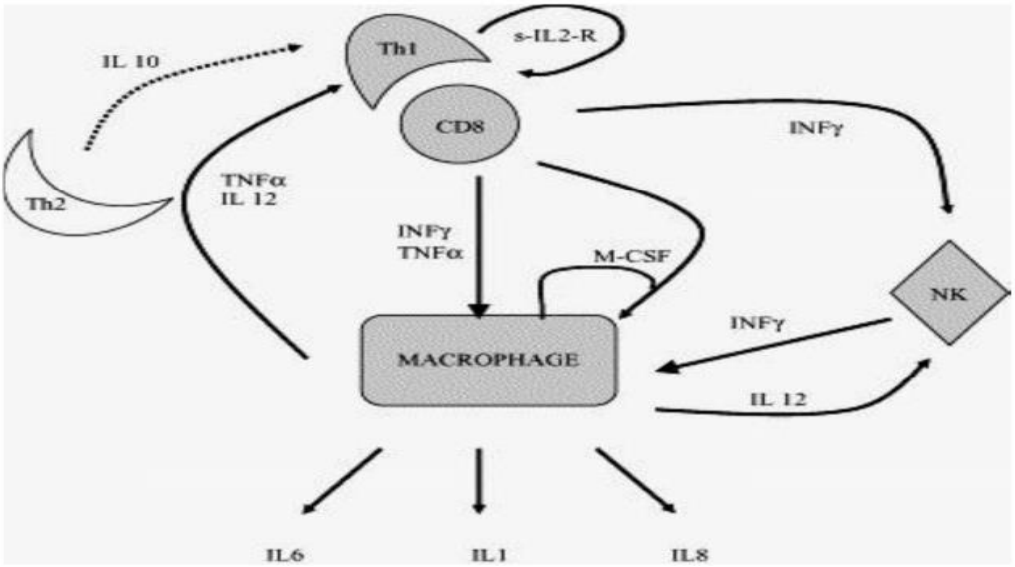

Figure 3 : Boucle d'activation Th1[14]

L'activation des lymphocytes T se reflète dans l'augmentation des taux sanguins et urinaires de la beta2 microglobuline, l'élévation des taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2R) et de l'interféron gamma (IFNγ).Les taux plasmatiques de sIL-2R et d'IFNγ sont d'ailleurs corrélés à la gravité de la maladie et au pronostic de l'affection.

À l'inverse, les taux plasmatiques d'IL-4 sont effondrés dans ce contexte, montrant bien le déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1, impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique. Les lymphocytes CD8+ sont ainsi en état d'activation excessive, avec élévation des taux sanguins de CD8 soluble (sCD8) et de ligand soluble de Fas (sFasL) [5].

- <u>Conséquences de l'activation macrophagique [15] :</u>

✓ La fièvre : Elément constant du tableau, elle est liée à la sécrétion d'IL-1 et de TNF a qui sont de puissants agents pyrogènes sécrétés par les monocytes activés.

✓ Les cytopénies : Les cytopénies sont secondaires à une activation de la phagocytose avec consommation des précurseurs hématopoïétiques et des éléments figurés du sang, mais également à une déplétion des précurseurs myéloïdes témoignant de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'INFγ (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL), le TNF-α et l'IL-1. La lignée granuleuse apparaît plus tardivement déficitaire, il est possible que l'IL-1 et l'IL-6,le G-CSF et le GM-CSF sécrétés par les monocytes stimulent la production de granuleux. Concernant la lignée plaquettaire, il a été montré in vitro que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétine et de TNF ont la capacité de phagocyter les mégacaryocytes codéveloppés en culture.

- ✓ La coagulopathie : La fibrinopénie peut rendre compte d'une atteinte hépatique, mais semble être avant tout liée à une sécrétion d'activateur du plasminogène par les monocytes activés.
- ✓ L'Hypertriglycéridémie : Correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF-α.
- ✓ L'hyperferritinémie : Résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré.
- ✓ L'atteinte hépatique : Les perturbations hépatiques résultent de l'activation macrophagiqueintrahépatique (cellules de Kupffer) avec cytolyse hépatique et de l'induction, par l'IFNγ, de la molécule Fas sur les hépatocytes entrainant une apoptose hépatocytaire. Par ailleurs, le colony stimulating factor (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale. Le TNF-α et l'IL1 sécrétés par les monocytes participent à l'atteinte hépatique:Le TNF-α entraine une élévation des transaminases et une cholestase hépatique, l'IL-1 diminue la sécrétion biliaire. Il a été récemment montré que les cytokines pro-inflammatoires et les endotoxines entraînent un syndrome de cholestase intrahépatocytaire en modulant l'activité des transporteurs hépatocytaires des acides biliaires et autres anions organiques. Cet effet, est particulièrement marqué pour le transporteur de la bilirubine (MPR2) ce qui pourrait expliquer la dissociation qu'il semble exister au cours de certaines cholestases entre une bilirubinémie conjuguée parfois très élevée et une activité sérique des PAL normales ou peu augmentées.
- ✓ L'organomégalie : Liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés.

Tableau I : Effets clinico-biologiques des cytokines dans le SAM [16,17, 18] :

Effets cytokiniques	Cytokines impliquées
Fièvre	TNF-α, IL-1, IL-6
Cytopénie	TNF-α, IL-1, IFN-γ
Élévation des transaminases	TNF-α, IL-1
Hypertriglycéridémie	TNF-α, M-CSF
Inhibition de la lipoprotéine lipase	TNF-α
Hypofibrinogénémie CIVD	IL-1, TNF-α, INF-γ
Troubles neurologiques	IL-1, TNF-α
Basse activité NK	TNF-α
Infiltration lympho-histiocytaire	IL-1, IL-2, TNF-α
Hémophagocytose	M-CSF, IFN-α, IFN-γ
Insuffisance rénale	IL-6

3. Signes cliniques :

Les signes cliniques du SAM varient d'une série à l'autre. Cette différence s'explique par le fait queces signes cliniques se superposent à ceux de la maladie causale, ainsi que la durée d'évolution des différents symptômes présentés par les patients avant la réalisation du diagnostic final varie de façon importante, entre quelques jours et plusieurs mois [9,20,21].

L'unité clinique du SAM découle principalement de deux paramètre; l'infiltration tissulaire par les macrophages activés et le contexte étiologique. L'étude de Karras et Hermine et celle de Claire Larroche rassemblant respectivement les huit et les dix plus grandes séries connues nous permettent de chiffrer la fréquence de ces signes cliniques observés au cours du SAM qui associent [14,22] :

3.1. Des Symptômes généraux:

Les signes généraux sont en général très marqués, de début brutal et d'évolution rapidement progressive.

- La fièvre est présente dès le début et ne décrit aucun profil particulier. Elle est quasiment constante, souvent très élevée (> 39 °C), parfois désarticulée, avec sueurs et frissons. Elle représente le symptôme le plus caractéristique et réalise souvent le premier signe d'appel révélant la pathologie.

Dans l'étude de Karras et Hermine, cette fièvre est retrouvée chez 81,4% des patients, elle est présente dans 100 % des cas dans l'étude de Larroche. Les résultats de la littérature (études de Chan Et Diaz) confirment la constance de cette fièvre et son importance en tant que critère clinique clefs de diagnostic du SAM. D'ailleurs, certains auteurs suggèrent que son absence permet d'éliminer d'emblée le diagnostic de SAM.

- La fièvre s'accompagne d'une altération de l'état général; associant une asthénie, une anorexie et un amaigrissement ; souvent profonde.

L'amaigrissement fréquent conduit parfois à des tableaux de cachexie fébrile, il peut être masqué par des œdèmes parfois importants [1].

Dans notre étude, les deux cas ont présenté une fièvre chiffrée à 38,5°C et 39°C associée à un amaigrissement et une altération de l'état général.

3.2. L'organomégalie :

Est le témoin de l'infiltration tissulaire par le contingent histiocytaire ou les lymphocytes et les macrophages. L'augmentation de volume des organes lymphoïdes peut toucher à la fois les ganglions, le foie et la rate aboutissant à une hépatomégalie, splénomégalie et, plus rarement, polyadénopathie superficielle. Cette organomégalie est d'expression variable, prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles.

L'hepatosplénomégalie, d'importance variable, est beaucoup plus fréquente dans l'étude de Karras et Hermine (40 à 70 % des cas) ainsi que dans les études de Diaz et Chan où elles sont quasi constantes chez l'enfantpar rapport aux adénopathies périphériques qui existent dans 30 à 70 % des cas. Un résultat similaire est retrouvé dans l'étude de Larroche qui rapporte l'hépatomégalie et la splénomégalie respectivement chez 55,6 % et 48,5 % des patients et les adénopathies chez 41,3. Ces derniers résultats prouvent que l'organomégalie est présente à peine chez la moitié des patients. Il en résulte que son absence n'écarte pas le diagnostic [14].

Chez nos deux patients, le syndrome tumoral fait d'une hépatosplénomégalie et d'adénopathies a été noté chez un cas et seules des adénopathies chez l'autre cas.

3.3. Atteinte cutanée :

Les manifestations cutanées ne sont pas rares dans le syndrome hémophagocytaire. Il peut s'agir de:

- Manifestations non spécifiques: Elles ne sont pas constantes et leur fréquence ne semble pas être influencée par la nature de l'affection sous-jacente, on peut avoir: Une atteinte cutanée à type de rash+++. Un ictère est souvent présent lié à l'atteinte hépatique. Des signes hémorragiques (purpura, hématome...) extrêmement fréquents au cours de l'évolution de syndromes hémophagocytaires. Les lésions peuvent aussi être morbiliformes, nodulaires (nodules hypodermiques), ulcérées ou croûteuses.
- Manifestations spécifiques: La panniculite histiocytaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du SAM, elle atteint électivement l'adulte entre 30 et 60 ans mais quelques cas ont été rapportés chez l'enfant ; Il s'agit de nodules hypodermiques subaigus très inflammatoires, confluant parfois en placards infiltrés et ecchymotiques; pouvant évoluer vers des ulcérations profondes parfois de grande taille, de topographie ubiquitaire(membres, troncs, face, cou), les lésions sont le plus souvent multiples. Son aspect histologique est assez caractéristique: il s'agit d'une infiltration des lobules graisseux par des histiocytes d'aspect bénin avec des images de macrophages cytophagiques [7].

Dans notre étude, un seul cas a présenté une atteinte cutanée à type de lésions érythémateuses en placard infiltrées et indurées inflammatoires et douloureuses siégeant au niveau des deux membres inférieurs.

3.4. Atteinte neurologique :

- Les atteintes neurologiques centrales ou périphériques sont plus rares dans les SAM réactionnels mais pouvant parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant. Ces signes neurologiques variés sont estimés à 5,7 % dans l'étude de Larroche. Ce résultat semble être sous-estimé puisque d'autres auteurs ont rapporté des signes neurologiques tel que méningoencéphalite, neuropathie, prostration ou convulsions chez un tiers des patients. Ces troubles neurologiques, bien que rare, doivent être recherchés en raison de leur issu fatale pour les formes centrales. Ces dernières se manifestent sous diverses façons : irritabilité, confusion mentale, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de nuque avec vomissements, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne [31].

L'analyse du liquide céphalorachidien montre un certain degré d'hypercellularité à type de lymphocytose polymorphe et/ou d'hyperprotéinorachie, même chez des patients ne présentant pas de signes neurologiques. Des anomalies radiologiques peuvent être détectées, en particulier par imagerie en résonance magnétique nucléaire cérébrale, à type d'atrophie parenchymateuse, d'images de démyélinisation, de calcifications parenchymateuses et de lésions pouvant aller jusqu'à la nécrose encéphalique [9].

Chez nos patients, aucune atteinte neurologique n'a été retrouvée.

3.5. L'atteinte pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est rare mais peut parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant. Une dyspnée avec toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu, ont été rapportés. Il n'est pas rare de mettre en évidence un infiltrat interstitiel diffus sur la radiographie des poumons [21].

Dans deux cas, aucune atteinte pulmonaire n'a été retrouvée.

3.6. Les Signes digestifs :

Il s'agit essentiellement d'hémorragies digestives, parfois gravissimes, témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie. Des troubles du transit à type de diarrhée ont également été rapportés. Ces signes digestifs sont inconstants et non spécifiques et peuvent aussi se manifester par des nausées, vomissements et douleurs abdominales [23].

Dans notre étude, aucune atteinte pulmonaire n'a été retrouvée.

3.7. Les Signes de défaillance multiviscérale :

Les signes des défaillances sont rares dans la littérature et sont généralement décrits dans le cadre d'hémophagocytose fulminante ou ne répondant pas au traitement [24].

3.8. Autres manifestations cliniques :

Des œdèmes et des épanchements cavitaires peuvent être observés à type de pleurésie, ascite, œdème pulmonaire. Une atteinte oculaire à type d'œdème et d'hémorragies rétiniennes a été rapportée. L'hyponatrémie et l'hypoalbuminémie peuvent être par ailleurs responsables de ces signes œdématoascitiques [25,26].

Tableau II : Les signes cliniques du SAM selon les séries

Séries	Karras	Larroche	Risdall	Chan	Diaz
Nombre de patients	23	15	19	7	22
Fièvre	81,4%	100%	68%	100%	100%
SMG	42,8%	48,5%	26%	85%	85%
HMG	44,8%	55,6%	52%	100%	85%
ADP	34,9%	41,3%	21%	57%	31%
Signes cutanés	20%	22%	21%	71%	14%
Signes neurologiques	4,2%	5,7%	10%	28%	14%
Signes pulmonaires	1%	-	42%	-	-
Ictère	-	-	-	57%	-

4. Signes biologiques :

Les anomalies biologiques sont nombreuses, souvent majeures, mais non spécifiques de la pathologie. C'est leur association qui amène à évoquer le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique [1,14].

Tableau III : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique

Anémie	90-100 %
Thrombopénie	80-100 %
Neutropénie	60-90 %
Hypertriglycéridémie	60-70 %
Hypofibrinogénémie	65-85 %
Elévation des transaminases	35-90 %
Augmentation des LDH	45-55 %
Hyperferritinémie	55-70 %

4.1. L'Atteinte hématologique :

L'atteinte hématologique est la plus fréquente des signes biologiques. Le signe primordial est la présence de cytopénies secondaires à une phagocytose intramédullaire des éléments hématopoïétiques mais également secondaire à une déplétion des précurseurs myéloïdes témoignant de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'IFNγ, le TNFα et l'IL-1.

Les cytopénies sont presque constantes (89,4 %). Celles-ci intéressent au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes. L'atteinte de la lignée blanche est tardive. Elle intervient après l'anémie et la thrombopénie conduisant à une pancytopénie, notée chez 75% des patients [16, 18, 21].

- **La Thrombopénie** :est la plus observée (86,8 % des SAM). Elle est la plus précoce, la plus fréquente et sévère. Pour Certains auteurs, elle est le plus souvent inférieure à 100 000 plaquettes par mm3.Pour d'autres, elle reste régulièrement inférieure à 50000 plaquettes par mm3. Le mécanisme de cette thrombopénie est central, mais également parfois périphérique par le biais de CIVD.
- **L'anémie** : est quasi-constante, est notée dans 80 à 100% des cas.

Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de quatre à six points d'hémoglobine en quelques jours. Le caractère normochrome normocytaire et arégénératif est décrit dans plusieurs séries de la littérature. Parfois des signes d'anémie hémolytique intra-tissulaire y est associés avec érythroblastose, chute de l'haptoglobine, augmentation des lacticodéshydrogénases (LDH) et de la bilirubine libre. Le Coombs érythrocytaire est habituellement négatif. Le mécanisme de l'anémie est à la fois central, par avortement intramédullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques et périphérique par érythrophagocytose extrahématopoïétique.

- **La leucopénie** : La leucopénie est inconstante ; survenant tardivement et moins prononcée que l'atteinte des deux autres lignées. Elle se caractérise par une neutropénie le plus souvent profonde et / ou une lymphopénie. Des anomalies hématologiques en rapport avec une étiologie infectieuse (virale en particulier) peuvent être observées, comme une lymphocytose hyperbasophile dans le cadre d'une mononucléose infectieuse. Une hyperleucocytose est néanmoins possible.

Les deux cas de notre étude ont représenté une pancytopénie.

- **Les troubles de l'hémostase** :

Ces troubles sont retrouvés dans 50 à 70% des cas. Ils sont dominés par l'apparition d'une hypofibrinogénémie globalement évaluée à 42,7% qui, est

souventinférieure à 0,5 g/L et qui peut être soit isolée, soit associée à d'autres anomalies de l'hémostase.Par ailleurs un allongement du TCA et un TP bas sont observés dans certaines séries.

4.2. Atteinte hépatique :

L'altération des fonctions hépatiques est presque constante, d'intensité variable.

Elle associe : Une cytolyse précoce et parfois sévère avec des transaminases en moyenne de 5 à 10 fois la normale parfois majeure, une cholestase est souvent plus tardive semblant être plus fréquente et corrélée à un pronostic plus défavorable.

Une insuffisance hépatique aiguë sévère peut être au premier plan du SAM, s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de défaillances multiviscérales [24].

Un seul cas de notre étude a présenté une cytolyse hépatique

4.3. Autres anomalies biologiques :

Elles intègrent une élévation des LDH, une hypertriglycéridémie, une hyperferritinémie majeure, une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [25].

- ✓ **Augmentation de la LDH :** D'après Briand une augmentation constante des LDH plasmatiques existe dans le SAM qui est un reflet de la lyse cellulaire. Certains auteurs proposent d'inclure ce paramètre dans les critères diagnostiques de la maladie [26].
- ✓ **Augmentation de la ferritinémie :** dosée seulement dans quatre études, est élevée chez 91,5 % des patients dans la méta-analyse de Larroche. Cette augmentation parfois spectaculaire du taux de la ferritine plasmatique, multifactorielle (syndrome inflammatoire, nécrose hépatocellulaire) est aussi quasi constante excédant le plus souvent 10 fois les normes. Pour Emmeneger et al. , une hyperferritinémie supérieure ou égale à 10 000 ng/l

est un bon marqueur pour définir les patients à risque de développer le SAM. L'hyperferritinémie est un excellent élément d'orientation, avec une sensibilité à 90 % et une spécificité à 96 %. Devant un tel taux, un myélogramme, mieux qu'une biopsie médullaire, à la recherche d'une infiltration de macrophages, s'impose. Notons aussi que tous les SAM n'ont pas d'importantes élévations de la ferritine comme l'a suggéré Emmeneger. En effet un seuil de ferritine de 500 ng/l est suffisant pour entrer dans les critères de diagnostiques de SAM [26].

Les deux cas de notre étude ont présenté une hyperferritinémie.

- ✓ **Augmentation de la triglyceridémie :** L'hypertriglycéridémie est souvent précoce et peut atteindre plus de 10 fois la normale. Elle se produit dans environ 20 % des cas et atteint 68,4 % des cas dans la littérature. Elle permet de suivre l'activité de la maladie et se normalise lors de la guérison. L'élévation des triglycérides peut par elle-même être la cause de complications sévères telles qu'une pancréatite, qui peut répondre favorablement aux échanges plasmatiques. Elle est généralement isolée et ne s'accompagne pas d'une augmentation du cholestérol [27].

Les deux cas de notre étude ont présenté une hypertriglycéridémie.

- ✓ **L'hyponatrémie** :est parfois secondaire à une hypoalbuminémie ou par probable sécrétion inappropriée d'ADH, est fréquente dans le SAM. Plus rarement, des signes biologiques d'insuffisance rénale sont observés, parfois en rapport avec la toxicité directe de l'IL-6 qui est néphrotoxique à doses supraphysiologiques. En effet, l'IL-6 peut induire une protéinurie (45% des cas) et une élévation de la créatinine (65 % des cas) [26, 27].

5. Cytologie et histologie du SAM :

La mise en évidence de l'hémophagocytose est nécessaire à la définition de l'entité anatomo-clinique que constitue le syndrome hémophagocytaire, mais reste insuffisante et doit être associée à un tableau clinique et biologique cohérent pour la confirmation diagnostique. Elle est très souvent recherchée sur le myélogramme mais de façon beaucoup moins fréquente dans les ganglions ou la rate, puisque la pratique d'une biopsie ganglionnaire ou d'une splénectomie ne fait pas partie, sauf complication, du bilan systématique ou du traitement du SAM.

5.1. Médullogramme :

L'aspect cyto-histologique typique est celui d'une prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose. Toutefois, l'hémophagocytose cytologique est importante au diagnostic de SAM mais pas obligatoire, comme nous allons le voir dans le sous chapitre des critères diagnostiques. En effet, des images de phagocytose peuvent être observées chez des patients au cours de leucémies lymphoïdes ou myéloïdes, chez des patients polytransfusés ou encore lors de syndromes hémolytiques d'origine congénitale ou acquise. Les signes d'hémophagocytose sont très souvent recherchés sur le myélogramme mais de façon beaucoup moins fréquente dans les ganglions ou la rate, puisque la pratique d'une biopsie ganglionnaire ou d'une splénectomie ne fait pas partie, du bilan systématique ou du traitement du SAM, sauf complication [28].

L'activité hématopoïétique est souvent conservée, au moins à un stade initial de la maladie. La lignée mégacaryocytaire est quasiment toujours hyperplasique au début. Une érythroblastose est fréquente, témoin de l'érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire. Le médullogramme peut être normal ce qui n'élimine pas le diagnostic, il doit alors être à nouveau réalisé. Il est pour certains plus rentable que la biopsie médullaire [29].

Cependant, il doit être lu par un cytologiste averti et orienté par le clinicien car les images de phagocytose sont parfois rares. Une hémophagocytose intramédullaire peut se rencontrer au cours d'hémolyse ou d'autres affections hématologiques [30].

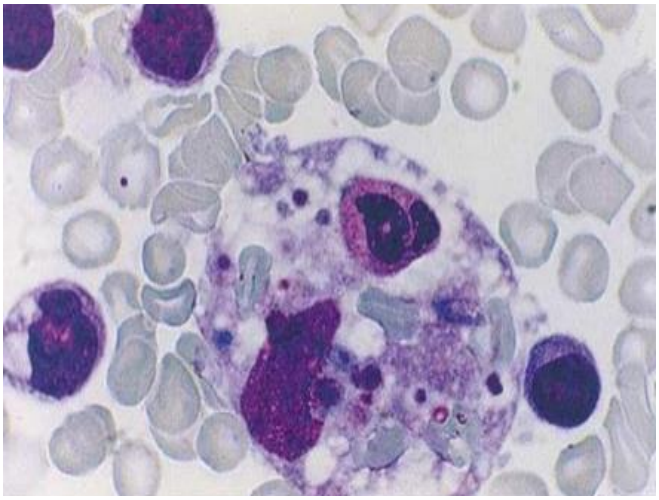

Figure 4 : Aspect cytologique d'hémophagocytose : macrophage phagocytant un polynucléaire neutrophile et plusieurs hématies. Frottis médullaire coloré au MGG et lu au microscope optique à l'objectif x100 (Laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II Fès)

5.2. Histologie :

La biopsie médullaire, ganglionnaire ou hépatique (ainsi que l'histologie splénique après splénectomie) peuvent souvent révéler l'hémophagocytose dans les organes hématopoïétiques. Elles sont surtout intéressantes pour le bilan étiologique de l'hémophagocytose, permettant d'affirmer ou d'écarter une hémopathie maligne. Plus rarement, l'hémophagocytose peut être mise en évidence dans d'autres organes, tels la peau ou le poumon.

6. Critères diagnostic :

L'existence d'un aspect d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques ne suffit pas pour porter le diagnostic de SAM. Ce dernier repose alors sur l'association d'un ensemble de signes clinico-biologiques et cyto-histologiques. Ainsi Plusieurs critères diagnostiques ont été établis par plusieurs auteurs afin de mieux caractériser cette pathologie

Henter et all. (2007)

- Critère 1 : Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire.
- Critère 2 : 5 des 8 critères suivants:
  - Fièvre
  - Splénomégalie
  - Cytopénies affectant 2 lignées ou plus :
    - ✓ Hémoglobine < 90 g/l
    - ✓ Plaquettes < 100 Giga/l
    - ✓ Neutrophiles < 1 Giga/l
- Hypertriglycéridémie >3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie< 1,5 g/l
- Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques
- Activité natural killer diminuée ou absente
- Ferritinémie> 500 µg/l
- sCD25 ≥ 2400 U/ml

Histocyte Society 1991/2004

4 critères doivent être présents :

- Cliniques
  - ✓ Fièvre > 7 jours
  - ✓ Splénomégalie

- Biologiques
  - ✓ Bi- ou pancytopénie avec moelle riche
  - ✓ TG > 2 mmol/l et/ou fibrinogène < 1,5g/l
  - ✓ Ferritine> 500 µg/l
  - ✓ sCD25 sanguin
- Histologiques
  - ✓ Hémophagocytose (médullaire, splénique, GG)
  - ✓ Absence de signe de malignité

Imashuku 1997 (tous les critères sont exigés)

- Critères cliniques :
  - ✓ Fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C
- Critères biologiques :
  - ✓ Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm3, plaquettes < 100 000/mm3), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique

✓ Augmentation de la ferritine plasmatique (> 1000 ng/ml) ;

Les critères proposés par Henter en 1991 et retenus par l'Histiocyte Society sont désormais les plus utilisés pour les SAM primaires. Ces critères n'ont cependant jamais été validés dans les SAM secondaires ou les formes de l'adulte, et il est malheureusement difficile de les extrapoler à cette population, dans laquelle le SAM est de présentation et de pronostic assez différents [33].

Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique a été retenu chez nos deux patients sur les critères suivants : Présence d'une fièvre, une SMG, une bi et pancytopénie, une hypertriglycéridémie, une hyperferritinémie et des images d'hémophagocytose médullaire.

En cas de suspicion de SAM devant un tableau clinique fait d'une altération de l'état général, fièvre, hépato-splénomégalie, signes cutanés, signes neurologiques, il convient dans un premier temps d'en affirmer le diagnostic par des examens simples dont le résultat peut être obtenu en situation d'urgence. Les trois examens indispensables sont l'hémogramme, le dosage de fibrinogène et le dosage des triglycérides à jeun. Après confrontation des données cliniques et biologiques, le myélogramme est indiqué. Le bilan étiologique se fait dans un second temps.

7. Diagnostic étiologique :

Les causes de SAM sont réparties en causes primaires (génétiques), apanage des présentations pédiatriques, et secondaires (réactionnelles) qui sont souvent observées chez l'adulte.

7.1. Formes primaires :

Les formes génétiques se lient avec des anomalies constitutives de la physiologie des cellules NK et/ou des lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Il s'agit d'affections génétiques rares que l'on peut diviser en deux grandes catégories :

La lymphohistiocytose familiale (FHL), maladie autosomique récessive et les formes associées aux déficits immunitaires primitifs (Syndrome de Chediak-Higashi, Syndrome de Griscelli et le Syndrome de Lymphoprolifération liés à l'X).

- **La lymphohistiocytose familiale** est une maladie de la petite enfance, due à des mutations inactivatrices du gène de la perforine et des gènes impliqués dans le trafic des granules de cytotoxicité. Les manifestations neurologiques sont habituellement au premier plan [64].Le pronostic global est globalement sombre et le traitement repose sur l'allogreffe de moelle osseuse [31].
- **Le syndrome de Chediak-Higashi et le syndrome de Griscelli** sont des déficits immunitaires primitifs caractérisés par des troubles dans le trafic

des protéines intracellulaires. Certaines protéines lymphocytaires, notamment la perforine se voit dérivée de sa destination théorique et adressée vers les lysosomes intracellulaires où elle est dégradée.

- **Le Syndrome de Lymphoprolifération liés à l'X (XLP) ou syndrome de Purtilo**, est également un déficit immunitaire primitif d'origine génétique, caractérisé par une réponse inappropriée à une infection par le virus Epstein-Barr (EBV), qui peut se traduire par une activation lymphohistiocytaire et sur le plus long terme par des lymphomes B. Le gène SAP (Signalling lymphocyte activation molecule-Associated Protein) régulant l'activation des lymphocytes T est impliqué dans 60% des cas.Les malades atteints de XLP sont notablement déficients en cellules NK, qui semblent jouer un rôle clé dans la réponse à EBV.

Toutes ces pathologies ont donc en commun une activation primitive lymphocytaire T, souvent déclenchée par une infection opportuniste, avec production majeure de cytokines proinflammatoires (IFN γ, IL-1, IL-6, TNF- α), puis une activation macrophagique qui participe aux lésions tissulaires disséminées [32].

La chimiothérapie et les immunosuppresseurs apportent parfois une amélioration transitoire de la maladie, mais le traitement curatif implique une greffe de moelle.

7.2. Formes secondaires :

Les SAM secondaires sont rencontrés le plus souvent chez l'adulte. Leur physiopathologie reste mal comprise. Les infections, en particulier virales viennent en tête de liste, représentant 50% des cas de SAM secondaires, suivies par les pathologies lymphoïdes ou tumorales malignes (30%) et auto-immunes (5-10%). Dans les différentes séries publiées, la cause du SAM reste indéterminée pour une petite proportion de patients (de l'ordre de 5%) [33].

- **Infections :**

Des cas de SAM ont été décrits au cours de tous les types d'infections. Les infections virales, en particulier aux virus du groupe herpès (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV-6, HHV-8) représentent la majeure partie des SAM d'origine infectieuse. Les patients immunodéprimés (infection par le VIH ou sous traitement immunosuppresseur) sont les plus susceptibles de développer un SAM au cours d'une telle infection. En deuxième lieu viennent les infections à mycobactéries (BK ou mycobactéries atypiques), les infections à germes pyogènes (salmonelles notamment) ou intracellulaires (mycoplasmes, rickettsies…).Enfin, certaines infections parasitaires (leishmanioses notamment) peuvent exceptionnellement se révéler par un SAM comme chez l'enfant présenté dans notre travail [34].

- **Hémopathies et néoplasies :**

Une série récente a retrouvé une hémopathie maligne comme facteur causal de SAM dans 92 sur 162 cas. Les Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens (LMNH) représentaient la part la plus importante de ces hémopathies (35%), mais il était également observé une proportion notable de maladies de Hodgkin (10,5%) et de maladies de Castleman (10,5%) [35].

Les leucémies aiguës ne sont qu'exceptionnellement associées à un SAM [36]. Les hémopathies de bas grade non transformées ne s'accompagnent habituellement pas de SAM. Des cas de SAM ont également été décrits dans le suivi de tumeurs d'organes solides, en particulier des carcinomes gastrique ou ovarien, des sarcomes ou des cancers pulmonaires à petites cellules.

Dans notre série le SAM était secondaire à un lymphome T cutané chez un patient.

- **Maladies de système :**

Les deux maladies système classiquement associées au SAM sont le Lupus Erythémateux Systémique (LES) et la Maladie de Still de l'Adulte (MSA). Le SAM peut accompagner la poussée inaugurale du LES, annonçant une maladie volontiers plus sévère dans son évolution. Les atteintes cardiaques (myocardites, péricardites) semblent notablement plus fréquentes au cours des LES révélés par un SAM [36].

Toutes les maladies auto-immunes de l'adulte peuvent virtuellement être associées à un SAM, mais celui-ci est habituellement secondaire à une pathologie infectieuse opportuniste, chez des malades sous traitement immunosuppresseur. Cela est particulièrement vrai chez les patients atteints de MICI qui peuvent présenter des manifestations particulièrement bruyantes de primo-infection EBV ou de réactivation CMV [36].

- **VIH et autres immunodéficiences :**

Un terrain d'immunodépression est observé dans environ 50% des cas de SAM. L'infection par le VIH en particulier est un important pourvoyeur de SAM, d'une part en raison du risque élevé d'infections opportunistes, mais surtout du fait du risque élevé de survenue de lymphomes [5].

- **Causes médicamenteuses :**

La prise de certains médicaments (comme un traitement immunosuppresseur, une chimiothérapie, la phénytoine, le méthotrexate, la carbamazépine, le phénobarbital, et une nutrition parentérale prolongée avec des lipides solubles) peut être associée à la survenue d'un SAM, parfois dans le cadre d'un DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) [5].

8. Traitement :

Comme pour les aspects diagnostiques, les recommandations officielles sont celles utilisées dans la prise en charge des SAM.

La prise en charge thérapeutique du SAM doit répondre à 3 urgences :

- Le contrôle de la réponse inflammatoire
- Le traitement de l'affection causale
- L'éventuelle suppléance d'organes chez le malade défaillant.

Traitement symptomatique :

- La prise en charge des SAM impose une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi importante que rapide.
- L'équilibre hydro-électrolytique doit être optimisé, sous surveillance des paramètreshémodynamiques. Les défaillances d'organes sont suppléées de façon spécifique (ventilation artificielle,catécholamines…).
- Les troubles de coagulation peuvent nécessiter des transfusions importantes : transfusions de culots globulaires, plaquettaires, de fibrinogène et de plasma frais congelé.
- Antipyrétiques
- Traitement anti-infectieux large probabiliste

Contrôle de la réponse inflammatoire par le traitement spécifique :

Le traitement du SAM secondaire n'est pas encore bien codifié. Les corticoïdes et les gammaglobulines polyvalentes, la ciclosporine ainsi que certains médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide, Etoposide) ont été proposé comme traitement spécifique.

La corticothérapie systémique a sa place dans le traitement des SAM, notamment lorsqu'il existe une suspicion de maladie de système sous-jacente. Les corticostéroïdes sont habituellement administrés par voie intraveineuse sous forme de bolus de 15mg/kg puis à la dose de 1mg/kg/j. Il convient d'être prudent en cas de suspicion d'hémopathie lymphoïde, pour laquelle l'utilisation précoce de corticoïdes peut perturber les prélèvements histologiques nécessaires au diagnostic étiologique. Les immunoglobulines polyvalentes ont été utilisées en pédiatrie au cours des SAM secondaires à des infections virales. Leur efficacité est néanmoins débattue et leur usage n'est pas recommandé pour la prise en charge du SAM [5,37].

La ciclosporine est un immunosuppresseur utilisé dans les protocoles de traitement des formes primairesde SAM, notamment en traitement de maintenance après le contrôle initial de la poussée par étoposide et corticoïdes. La ciclosporine a été décrite efficace dans certaines situations de SAM secondaires. Son efficacité a été attestée dans des études pédiatriques, sur des SAM associés à l'infection par EBV, avec un bénéfice observé sur la mortalité. Il s'utilise par voie intraveineuse à la dose de 150mg/m2 en dose unique, qui peut éventuellement être renouvelée après 48h en cas de SAM persistant. Ce traitement permet en général une extinction de la réponse inflammatoire en 24 à 48h. L'étoposide est le traitement de référence des SAM en association à la corticothérapie, une étude pédiatrique montre que l'utilisation précoce de cette association est accompagnée d'une survie globale meilleure. Par ailleurs les injections intrathécales de méthotrexate avaient permis de traiter les atteintes du système nerveux central, fréquentes et très péjoratives, dans les formes pédiatriques de SAM (le VP16 ne passant pas la barrière hémato méningée) [9].

Malgré l'efficacité fréquente de ces traitements, les rechutes fréquentes ont conduit les équipes pédiatriques à proposer, dès la rémission obtenue, une greffe de moelle allogénique surtout dans les cas de SAM primaires.

Traitement de l'affection causale :

Le contrôle de la réponse inflammatoire est nécessaire, mais insuffisant pour espérer une issue favorable au cours de la prise en charge du SAM. L'identification et le traitement de l'affection causale sont urgents, sous peine de voir récidiver les manifestations systémiques et l'éventuelle défaillance d'organes propres à la maladie. Les SAM associés à une hémopathie maligne doivent faire l'objet d'une chimiothérapie de cytoréduction en urgence. En cas de SAM associé à une infection par le CMV ou le VZV, des traitements antiviraux peuvent être administrés. Il n'existe en revanche pas de traitement antiviral validé pour les infections à EBV, HHV-6 ou HHV-8. L'efficacité du rituximab n'a pas été directement évaluée au cours du SAM. Plusieurs auteurs proposent néanmoins cette arme thérapeutique en dernier recours du traitement des SAM EBV-induits, qu'ils soient ou non associés à une pathologie lymphomateuse [9].

En pratique, la prise en charge des formes sévères de SAM nécessite une coopération multidisciplinaire afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique et de diagnostic étiologique. La sévérité du pronostic en l'absence de prise en charge adaptée à la sévérité et à l'étiologie du syndrome justifie une attitude thérapeutique et diagnostique agressive.

9. Pronostic :

Sous traitement, l'évolution peut être favorable, une rémission ou une guérison du SAM est alors obtenue, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire peut être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois.

Les rechutes, une fois la guérison obtenue, sont possibles en particulier au cours de la maladie lupique ou de certains lymphomes. Non traité, l'évolution du SAM est fatale. Le décès est précoce dans les quatre à huit semaines, souvent en rapport avec une défaillance multi-viscérale, une hémorragie, ou un sepsis. Le pronostic vital du SAM reste globalement réservé, et est essentiellement lié à la maladie associée. Dans la méta-analyse cumulant les principales séries publiées, le pronostic est défavorable dans environ 45 % des cas, montrant bien la gravité de cette pathologie [18].

Tableau IV : Mortalité du SAM selon différentes études

	Nombre de cas	Nombre de décès	% de décès
Tsuda 1997	23	8	22
Dhote 2002	26	10	38
Polazzi 2003	19	10	53
Chen 2004	18	11	61

V. Conclusion :

Le SAM est une urgence diagnostique et thérapeutique, souvent méconnue, pouvant compromettre le pronostic vital, et compliquant diverses maladies infectieuses, néoplasiques ou autoimmunes.

Les mécanismes physiopathologiques, mieux explorés depuis les découvertes des molécules impliquées dans les formes héréditaires de ce syndrome, semblent incriminer plutôt un dérèglement initial des lymphocytes T, qui déclenche une « tempête » cytokinique et stimule les monocytes-macrophages.

Le SAM doit être évoqué devant toute fièvre avec cytopénie. L'association hypertriglycéridémie-hyperferritinémie est fortement évocatrice. La cytologie, voire l'histologie, permettent de confirmer le diagnostic en montrant une infiltration histiocytaire avec des images d'hémophagocytose.

Le pronostic, ainsi que le traitement de ce syndrome dépendent fortement dela pathologie causale et d'une prise en charge rapide et précoce. Ainsi, les formes familiales de la maladie bénéficient, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle, mais dans les formes secondaires ou réactionnelles, il n'existe pas encore de consensus sur la prise en charge symptomatique accompagnant le traitement étiologique.

Les avancées récentes dans la compréhension de son origine cellulaire permettront peut-être de mieux adapter les traitements et améliorer la survie de ces patients.

Nous ne disposons pas de registre national. Il estfortement souhaitablede mener des études dans ce sens afin de mettre en disposition des statistiques nationales.

VI. Résumé :

Le syndrome d'activation macrophagique se définit par un ensemble de signes cliniques et biologiques qui sont le résultat d'une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, entrainant une hémophagocytose et une libération de cytokines pro-inflammatoires aboutissant à une activation et à une prolifération lympho-histiocytaire bénigne.

Ce syndrome peut être primaire suite à des déficits génétiques spécifiques chez l'enfant, ou secondaire, chez l'adulte, faisant suite à des infections surtout virales, des hémopathies malignes ainsi qu'à des maladies auto-immunes variées.

Le pronostic est sombre, avec une mortalité de près de 50 %, d'où la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoce.

Le diagnostic doit être évoqué systématiquement devant toute pancytopénie fébrile, associée à une défaillance mono- ou multi viscérale. Il est aussi orienté par une élévation importante de la ferritine et des triglycérides plasmatiques et confirmé par un myélogramme et/ou des biopsies tissulaires retrouvant des images d'hémophagocytose.

Le traitement d'urgence doit être étiologique, et spécifique reposant sur des drogues immunosuppressives ou immunomodulatrices. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.

Au cours de ce travail, nous avons rapporté deux cas de SAM diagnostiqués au service de pédiatriedu CHU Hassan II. A travers ces observations, nous avons mis le point sur les connaissances physiopathologiques et épidémiologiques, nous avons discuté les critères cliniques, biologiques et histologiques qui ont guidé au diagnostic. Et enfin, nous avons abordé, les facteurs pronostiques et la prise en charge du SAM.

Abstract:

Macrophage Activation Syndrome is defined by a set of clinical and biological signs that are the result of inappropriate stimulation of macrophage cells in the bone marrow and lymphoid system, leading to haemophagocytosis and release of pro-inflammatory cytokines resulting in benign lympho-histiocyte activation and proliferation.

This syndrome may be primary, due to specific genetic deficits in children, or secondary, in adults, due to infections, especially viral infections, malignant haemopathies and various autoimmune diseases.

The prognosis is poor, with a mortality rate of almost 50%, hence the need for early diagnosis and treatment.

Diagnosis must be systematically evoked in the face of any febrile pancytopenia, associated with mono- or multi-visceral failure. It is also guided by a significant rise in ferritin and plasma triglycerides and confirmed by a myelogram and/or tissue biopsies finding images of haemophagocytosis.

Emergency treatment must be etiological and specific, based on immunosuppressive or immunomodulating drugs. It is a diagnostic and therapeutic emergency.

In the course of this work, we reported two cases of SAM diagnosed in the paediatrics department of the Hassan II University Hospital. Through these observations, we reviewed the physiopathological and epidemiological knowledge; we discussed the clinical, biological and histological criteria which guided the diagnosis. And finally, we discussed the prognostic factors and the management of SAM.

VII. Références :

[1]. Claire Larroche. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003. Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux. 2003; 3 : 135-42.

[2]. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev. 2007; 21:245-53.

[3]. A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407-414

[4]. 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

[5]. Amara, K., Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant (A propos de 12 cas).Thèse de doctorat en médecine. Université Sidi Mohamed Benabdellah 2010.

[6]. Risdall, R.J., et al., Virus-associated hemophagocytic syndrome A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Cancer, 1979. 44(3): p. 993-1002.

[7]. Karras, A. and O. Hermine, Syndrome d'activation macrophagique. La revue de médecine interne, 2002. 23(9): p. 768-778.

[8]. Berrady, R. and W. Bono. Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH). in Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. 2014. Elsevier.

[9]. Créput, C., et al., Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation. Réanimation, 2005. 14(7): p. 604-613.

[10]. Gritta E. Janka. Hemophagocytic syndromes. Blood Reviews 2007; 21; 5: 245- 253.

[11]. Boussaadni, Y., et al., Macrophage activation syndrome complicating family lymphohistiocytosis. The Pan African medical journal, 2017. 26: p. 93-93

[12]. BENNANI, D., le syndrome d'activation macrophagique en réanimation médicale: diagnostic. Etiologies et impact sur le pronostic. Thèse d'obtention du doctorat en médecine. Université Mohamed V. 2009.

[13]. Larroche, C., Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte. Hématologie, 1998. 4(5): p. 374-80.

[14]. Briand, P., et al. Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. in Annales de Biologie Clinique. 2008.

[15]. Gonzalez, F., F. Vincent, and Y. Cohen, Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge. Réanimation, 2009. 18(4): p. 284- 290.

[16]. A.J. Coffey, R.A. Brooksbank, O. Brandau, T. Oohashi, G.R. Howell and J.M. Bye et al., Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene, Nat. Genet. 1998 ; 20 : 129-135.

[17]. S. Latour and A. Veillette, Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease, Immunol. Rev. 2003; 192 : 212-224.

[18]. L. Sung, S.M. King, M. Carcao, M. Trebo and S.S. Weitzman, Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2002 ; 24 : 550- 554

[19]. Lambotte, O. and F. Méchaï, Syndrome d'activation macrophagique. La Lettre de l'infectiologue, 2007. 22(3).

[20]. J Clot. Introduction à l'immunologie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 14- 012-A-10.

[21]. T Papo. Syndromes hémophagocytaires. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2000 ; 4-0300.

[22]. Claire Larroche. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003. Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15, n° 3 : 135-42.

[23]. Annie Spahr. Caractérisation des macrophages alvéolaires chez un modèle animal d'asthme allergique. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval au QUEBEC: Médecine expérimentale Avril 2007.

[24]. A. Karras, O. Thaunat, L.-H. Noel et M. DELAHAUSSE. Syndrome d'activation macrophagique : implications pour le néphrologue. Flammarion médecinesciences- actualités néphrologiques 2005.

[25]. N. Ben Arab1, M. Attar1, B. Khemekhem Hammami1, H. Ghorbel1, I. Maâloul1, H. Karray H akim2, M. Ben Jemaâ. Virus-associated hemophagocytic syndrome. an observation with fatal outcome with Epstein-Barr virus. Rev Tun Infectiol, 2007; 1: 25-28.

[26]. R. Costello, V. Baccini, K. Mazodier, G. Kaplanski, T. Le Treut, G. Sébahoun. Lymphohistiocytose hémophagocytaire. Elsevier Masson SAS 2007; 10 : 13- 012.

[27]. A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier. Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407- 414.

[28]. C. Créput a, L. Galicier b, E. Oksenhendler b, E. Azoulay, Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de la littérature, implications en réanimation. Pathophysiology of organ dysfunction in the macrophage activation syndrome. Réanimation 2005; 14:604–613.

[29]. C. Ficko, C. Rapp, R. Barruet, P. Imbert, T. Debord. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV): intérêt d'un traitement par aciclovir et prednisone. Rev Méd Inter 2006; 3 (4): 388.

[30]. Costello R, Baccini V, Mazodier K, Kaplanski G, et al. Lymphohistiocytose hémophagocytaire Encycl Méd Chir Hématologie, 2007 ; 13-012-G-10.

[31]. T.Barba et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Intensive Care Unit: A 71-Case Strobe-Compliant Retrospective Study. Medicine -Volume 94, Number 51, December 2015

[32]. Arico M, Janka G, Fischer A et al. for the FHL Study Group of the Histiocyte Society: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. Leukemia, 1996; 10: 197–203.

[33]. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome (HScore). Arthritis Rheumatol. 2014;66:2613–2620.

[34]. Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44:191–197.

[35]. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. Arthritis Rheum. 2003;49:633–639.

[36]. H. LAHMAM. Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature). Thèse N° 36.2015.

[37]. P.Pillet, M.Lagarde, M.Bailhache, S.Berciaud, O.Richer. Syndrome d'activation macrophagique : diagnostic et prise en charge aux urgences. Archives de Pédiatrie 2015;22(HS2):143-14.