

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDALLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE DE L'ADULTE

A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LITTERATURE

Mémoire présenté par

Docteur EL YOUSSE HIND

Née le 13 Mars 1985 à Fès

Pour l'obtention du

Diplôme Médical de Spécialité

Option :

BIOLOGIE MEDICALE

Sous la direction du Professeur AMRANI HASSANI MONCEF

Session : Juin 2015

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
OBSERVATION	7
DISCUSSION	10
Historique	11
Epidémiologie	12
Physiopathologie.	15
1. Les éléments étiologiques	15
1.1. Facteurs génétiques	15
1.2. Facteurs infectieux et environnementaux	15
2. Les mécanismes effecteurs	18
2.1. Les cytokines	18
2.2. Coopérations des cellules à médiation cellulaire.	22
2.3. Anomalies immunitaires et syndrome d'activation	
Macrophagique	28
a– Le SAM primaire.	28
b– Le SAM secondaire.	31
Les Signes Cliniques.	32
1.Des Symptômes généraux.	32
2.L'organomégalie	34
3.Atteinte cutanée	35
4.Atteinte neurologique.	36
5.L'atteinte pulmonaire	37
6.Les Signes de défaillance multiviscérale :	37
7.Les Signes digestifs.	38
Les Signes Biologiques.	38
1. L'Atteinte hématologique	38
1.1.La Thrombopénie.	39
1.2.L'anémie	40
1.3.La leucopénie	40
1.4.Les troubles de l'hémostase.	40
2. Atteinte hépatique	42
3. Autres anomalies biologiques.	43
3.1.Augmentation de la LDH.	43
3.2.Augmentation de la ferritinémie.	43

3.3.Augmentation de la triglyceridémie.	44
3.4.Hyponatrémie.	44
Cytologie et histologie du SAM.	45
Critères de diagnostic	48
Le Traitement.	51
1. Le traitement Spécifique de SAM.	52
1.1. Les SAM primaires.	52
1.2. Le SAM secondaire.	53
Pronostic	56
CONCLUSION	59
RESUME	61
REFERENCES	65

INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) est une pathologie individualisée suite aux travaux de Risdall en 1979 [1,2], caractérisée par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage dont la traduction est une prolifération tissulaire d'histiocytes/macrophages activés avec une phagocytose des éléments figurés du sang [3].

On distingue deux formes. Le SAM primaire, dans le cadre d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et le SAM secondaire à une infection, lymphome, maladie inflammatoire ou auto-immune.

Si la base génétique du SAM primaire commence à être décryptée et la prise en charge thérapeutique bien codifiée, il n'en est pas de même pour le SAM de l'adulte [3] dont le pronostic est sombre avec une mortalité proche de 50% [4]. En effet, le SAM de l'adulte est une entité diagnostiquée encore à l'heure actuelle tardivement parce qu'il n'existe aucun consensus pour son diagnostic. Ce dernier se base sur un ensemble de signes cliniques et biologiques non spécifiques mais dont l'association doit l'évoquer et doit conduire à un examen cytologique ou histologique permettant le diagnostic [2].

Nous rapportons dans ce travail un cas de SAM diagnostiqué au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II-Fès. A travers cette observation, nous discuterons de l'épidémiologie, de différents signes cliniques et biologiques, du traitement et du pronostic de ce syndrome.

OBSERVATION

On rapporte le cas d'une patiente de 23 ans ayant été hospitalisée au service de médecine interne pour prise en charge d'une fièvre prolongée remontant à 8 mois, associée à des diarrhées liquidiennes intermittentes, un amaigrissement de 10 Kg et des douleurs d'allure inflammatoire des grosses et petites articulations.

L'examen clinique avait objectivé une fièvre à 39°C avec une altération de l'état général.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence des adénopathies sous angulo-maxillaire gauches centimétriques douloureuses, axillaires bilatérales centimétriques et inguinales infra centimétriques.

A l'examen cutanéomuqueux on a retrouvé des taches purpuriques au niveau des 2 pieds et des maculo-papules sur l'avant bras gauche et légèrement sur l'abdomen avec un muguet buccal.

Le reste de l'examen somatique n'avait pas objectivé d'autre anomalie notamment pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie

L'échographie abdominopelvienne avait objectivé une splénomégalie homogène.

L'hémogramme a révélé une anémie à 8g/dl, normochrome normocytaire arégénérative, une thrombopénie à $90.10^9/l$, le taux des leucocytes était normal avec 5000 blanc/mm³. Le bilan d'hémostase était sans anomalie. Le bilan biochimique a révélé un syndrome inflammatoire avec une CRP à 80mg/l, une LDH élevée à 604 U/L, un taux de ferritinémie élevée à 1200ng/ml, une hypertriglycémie à 2,36 g/l, et une hypo albuminémie à 22.5 g/l, le bilan hépatique et la fonction rénale étaient correctes.

Les sérologies VHB, VHC, syphilis, CMV, rubéole, toxoplasmose et leishmaniose étaient négatives.

L'hémoculture était positive à *Klebsiella pneumoniae*.

Le médullogramme a révélé une moelle riche avec présence d'assez nombreux macrophages avec quelques images de magmas macrophagiques et images d'hémophagocytoses compatibles avec le diagnostic du SAM.

DISCUSSION

Historique [5,6,7,8,9]

En 1939, Scott et Robb-Smith décrivent pour la première fois la « réticulose médullaire histiocytaire » associant fièvre, syndrome tumoral, pancytopenie et une prolifération histiocytaire médullaire. A l'époque le SAM a été présenté comme une maladie sporadique liée à la prolifération néoplasique des histiocytes.

En 1952 les premières formes familiales de SAM ont été décrites pour la première fois par Farquhar et Claireaux.

En 1965, l'hypothèse d'une cause infectieuse a été avancée après les décès simultanés d'un père et son fils suite au développement d'un syndrome hémophagocytaire.

En 1979, Risdall met en évidence l'existence d'un « syndrome hémophagocytaire réactionnel » résultant d'une prolifération histiocytaire non maligne mais incontrôlée témoignant d'une réponse immunitaire inadaptée. Ces histiocytes acquièrent alors des propriétés accrues d'hémophagocytose.

En 1987 L' « Histiocyte society » classe le SAM parmi les histiocytoses non Langerhansienne (cellules histiocytaires bénignes).

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.

En 1997 Favara et al publient une classification des désordres histiocytaires, et rangent les SAM primaires et secondaires dans la case macrophage-related

hemophagocytic syndromes, aux côtés de la maladie de Rosai–Dorfman, et de l'histiocytome solitaire avec phénotype macrophagique.

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.

La terminologie la plus utilisée actuellement en anglais est hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), certains rhumatopédiatres gardent le terme MAS. En français, on utilise volontiers la dénomination « syndrome d'activation macrophagique », mais il faudrait idéalement inclure le lymphocyte et dire « syndrome d'activation lympho–macrophagique ou lympho–histiocytaire ». On peut adopter « hémophagocytose lympho–histiocytaire », qui a le mérite d'utiliser le même acronyme HLH en anglais et en français.

Epidémiologie

L'incidence du SAM de l'adulte est très vraisemblablement sous estimée. En effet, dans la série de Stephan, une ponction sternale faite systématiquement chez 20 patients non immunodéprimés, hospitalisés en service de réanimation pour un choc septique et ayant une thrombopénie inexpliquée, a mis en évidence un SAM chez 12 d'entre eux (60 %) [3].

L'incidence du SAM a été estimée au Japon à 51,7 cas par an par Imashuki, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte [2].

Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées parce que leur diagnostic est beaucoup plus maîtrisé. Pour ce qui est de forme secondaire, dans une étude portant sur 2 634 prélèvements médullaires effectués entre 1982 et 1987 à l'hôpital Johns Hopkins à Baltimore aux États–Unis, 22 malades (0,8 %), âgés en moyenne de 47,9 ans (22–77 ans), avaient une activation macrophagique [3]. Dans

cette étude Reiner et al évaluent, l'incidence annuelle, à environ quatre cas par an [10].

Nous ne disposons pas des données concernant le Maroc. Un questionnaire aux médecins internistes, infectiologues et réanimateurs marocains pour évaluer l'incidence de patients atteints de SAM de l'adulte est nécessaire (Une étude similaire 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 [3].

Le sexe ratio est variable selon les auteurs on note une prédominance féminine pour Albert et coll et une prédominance masculine pour Reiner et coll [11].

Epidémiologie

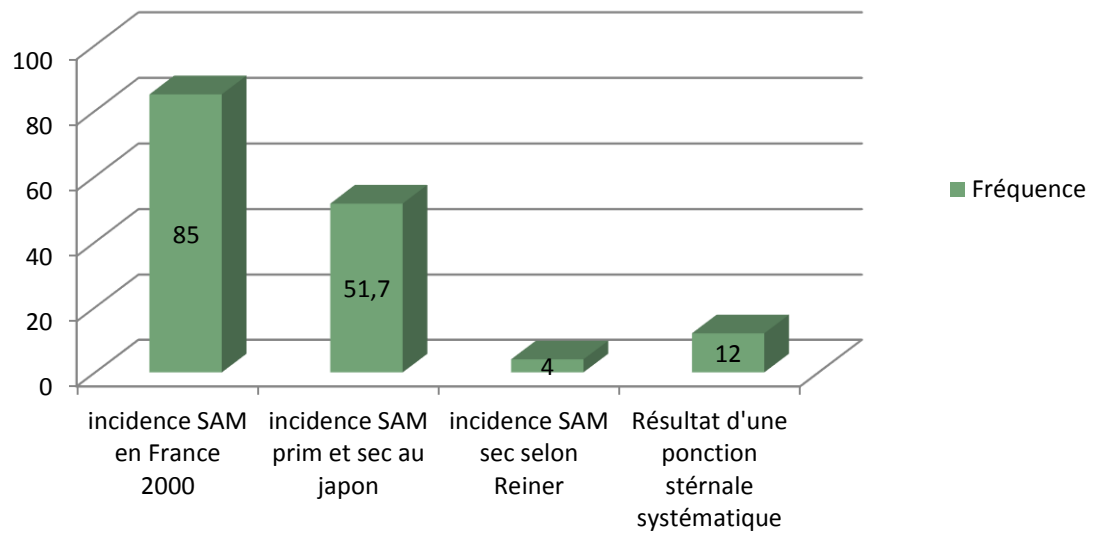


Figure 1 : Incidence annuelle du SAM de l'adulte [2,3,10,11].

Physiopathologie.

La physiopathologie du SAM n'est pas encore bien élucidée. Actuellement tous les travaux font état d'une coopération cellulaire exagérée et inadaptée suite à une agression variée, le plus souvent dans un contexte immunologique favorable, aboutissant à un orage cytokinique responsable de la plupart des signes clinico-biologiques.

1. Les éléments étiologiques

1.1. Facteurs génétiques

Le SAM primaire est hérité dans 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 [12].

1.2. Facteurs infectieux et environnementaux

En regroupant les principales études, on constate que les SAM d'étiologie infectieuse (fig.2) sont les plus fréquents (47 %). Les infections virales sont majoritaires (environ 60 %) principalement à virus du groupe herpès (fig.3), 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 autre point important à signaler est que le SAM peut être déclenché par plusieurs étiologies associées, par exemple 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. La liste d'étiologie du SAM est loin d'être exhaustive. La mise en place d'un observatoire permettrait d'avoir une idée plus précise de la répartition des étiologies actuelles des SAM de l'adulte [3].

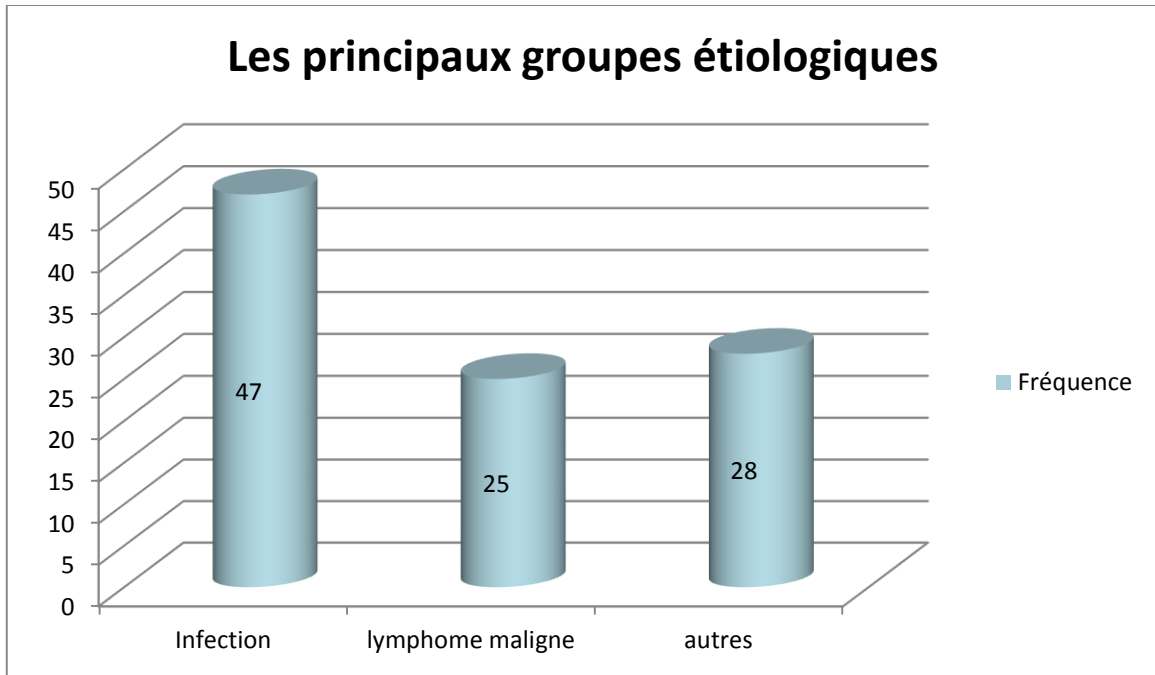


Figure 2 : Facteurs infectieux et environnementaux selon Larroche [3].

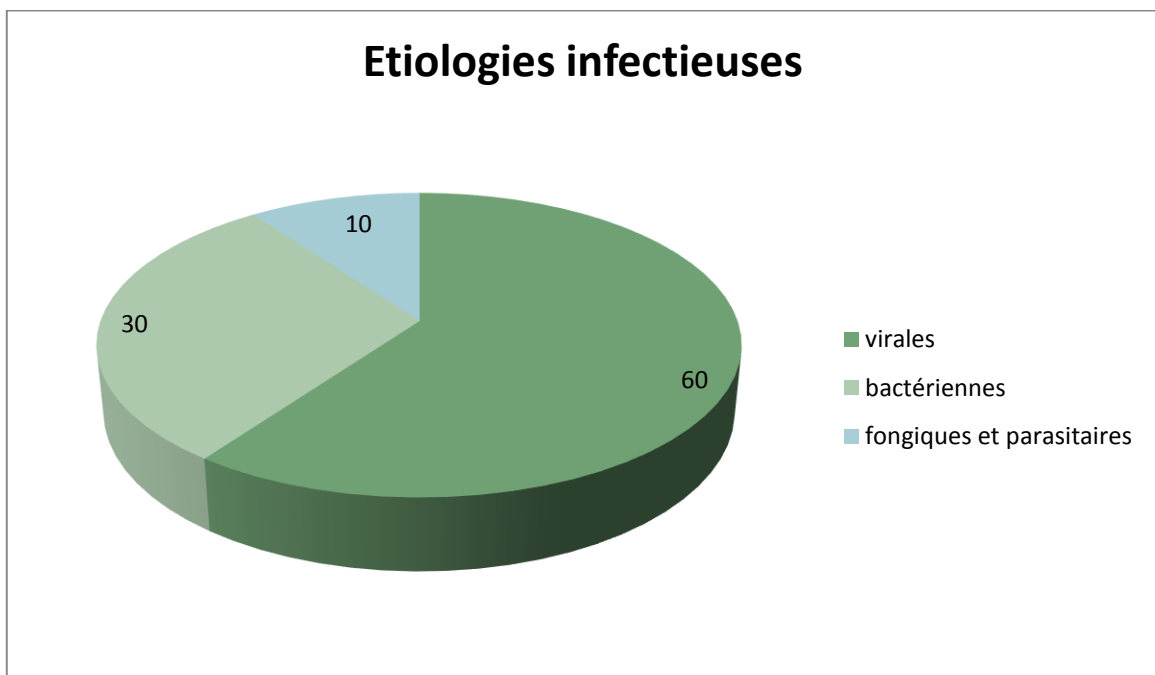


Figure 3 : Etiologies infectieuses selon Larroche [3].

2. Les mécanismes effecteurs

2.1. Les cytokines

Les différents travaux publiés mettent l'accent sur le rôle des cytokines dans la genèse et la pérennisation du SAM [1, 6, 13]. En effet la libération de certaines cytokines par les macrophages activés et les lymphocytes paraît significative, ce qui en ferait un élément central de la physiopathologie du SAM (**Tableau I**). Le SAM est caractérisé par l'élévation du taux sériques de cytokines de Profil Th1 (IL1, IL6, IL12, IL2 et de son récepteur soluble (sIL-2), IL18, IL8, IL10, l'interféron γ (INF γ) du tumor necrosis factor alpha (TNF α) et du macrophage colony stimulating factor (M-CSF) [6] [8] [14] [15] [16] [17]. Parallèlement on assiste à l'effondrement des cytokines de type Th2 comme IL4 [6].

Tableau I : Cytokines intervenant dans la physiopathologie du SAM.

Cytokines	Sources
IL-6	Monocytes macrophages, cellules T (Th2), lymphocyte B, fibroblastes, cellules endothéliales, kératinocytes.
IL-8	Monocytes-macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes.
IL-18	Macrophages activés, cellules de Küppfer, cellules dendritiques, kératinocyte
TNFα	Macrophages, lymphocytes T (Th1) et NK.
INF γ	Lymphocytes T (Th1) et NK.
sIL-2R	Lymphocytes T activés.
M-CSF	Macrophages, lymphocytes T activés, fibroblastes, cellules endothéliales.
IL-1	Monocyte macrophage cellules endothéliales, les astrocytes, les kératinocytes.
IL-12	Monocyte macrophage
IL-10	les lymphocytes T, les macrophages, les mastocytes et les cellules NK,
IL2	lymphocytes T activés seulement
IL4	les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles,

Le rôle de l'interleukine1 dans la physiopathologie du SAM a été évoqué par plusieurs auteurs [1,2,6,8] et semble être essentiel dans la réaction inflammatoire et dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques qui caractérise le SAM [18]. En effet l'IL1 est un puissant inducteur de la sécrétion de plusieurs cytokines par les cellules de l'immunité [18,19] notamment les lymphocytes CD8 qui se voient leurs sécrétions de cytokines nettement augmentées en présence de l'IL1 [18].

L'IL-6 stimule la production de facteur de croissance hépatique [20]. Cette action pourrait contribuer à l'apparition de l'hépatomégalie observée parfois dans le SAM. La synthèse accrue d'IL-6 pourrait expliquer aussi l'hyperferritinémie [20] et le risque de néphrotoxicité à des doses supraphysiologiques [8].

Des taux très élevés d'IL-18 sont retrouvés dans le SAM et sont en corrélation avec les taux de certains marqueurs comme l'IFN γ et les récepteurs solubles du TNF α . Il existe également une association inverse entre les taux d'IL-18 circulante et ceux des plaquettes ou des leucocytes. Les taux d'IL-18 évoluent par contre parallèlement aux concentrations de LDH ou de la ferritinémie [21].

Par ailleurs, l'IFN γ , dont la sécrétion est augmentée sous l'action de l'IL-18, augmente l'expression de Fas sur les hépatocytes. Ainsi l'IL-18 pourrait rendre compte de la cytolyse observée au cours du SAM, résultant d'une apoptose induite par l'interaction Fas-Fas-L.

L'IFN- γ semble jouer elle-même un rôle dans la pathogénie qui est essentiel, dans un modèle animal récemment décrit, puisque seule la neutralisation de cette cytokine permet d'inhiber l'apparition du SAM [2], il inhibe la production d'IL4, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T en Th2, influençant ainsi le cours de la réponse immune vers une réponse de type Th1 [18]. L'IFN γ concoure également à la libération de facteurs vasculaires procoagulants par les cellules endothéliales [1, 2,8,20].

Des taux sériques élevés des TNF- α sont présents par rapport aux contrôles [17] qui est un indicateur pronostique de la maladie [2]. Ces taux interviennent dans la genèse de la fièvre et participeraient également dans l'hémophagocytose à l'origine de la pancytopenie [8]. De plus le TNF- α est responsable de l'accumulation de monocytes au lieu d'inflammation [22]. On sait d'ailleurs que les infections virales à herpès virus, et plus particulièrement à CMV et à EBV peuvent conduire à une dysrégulation de la production de TNF α par les cellules mononucléées infectées, expliquant peut-être la fréquence accrue de SAM dans ce type d'infection [1,2].

Des forts taux d'IL2 existent dans le SAM témoignant de son rôle majeur dans la pathogénie [8]. L'IL-2 est requise pour la différenciation des cellules T helpers et favorise la production de cytokines [22]. Elle favorise l'expansion clonale des cellules T CD8+ et est connue aussi comme un facteur de croissance pour les cellules NK.

Des concentrations accrues du sIL-2R à plus de 10 000 U/ml ont été signalés au cours des poussées de SAM et correspondent à un mauvais pronostic [17] et semblent aussi être en corrélation avec la ferritinémie [20]. L'expression de ce récepteur est induite par l'activation lymphocytaire T. Le récepteur a une haute affinité pour la molécule de l'IL2, ce qui permet après fixation de l'IL2 sur celui-ci la prolifération et donc l'amplification des clones réactifs sans laquelle il n'y a pas de réponse possible. Or, l'expression de ce récepteur est transitoire à la surface du lymphocyte permettant une régulation fine de l'amplification clonale [18]. Au cours du SAM son induction ne semble pas diminuer ce qui maintient la population des clones réactifs déjà recrutée dans un état d'activation permanente [23]. Les sIL-2R font partis désormais des critères de diagnostic [16].

Des forts taux de M-CSF circulant existent en cas de SAM [24] qui pourraient jouer un rôle déterminant dans la genèse de l'hémophagocytose [13]. L'hyperproduction de M-CSF et des cytokines proinflammatoires expliquent le fait

que toute réaction inflammatoire systémique majeure puisse être à l'origine d'un SAM. Ces mécanismes pourraient expliquer la relation existant entre SAM et le syndrome de défaillance multiviscérale (SDM) et le fait qu'un SAM puisse être soit une complication d'un SDM ou soit en être une des complications [13].

L'IL-8 exerce une action chimiotactique et permet de recruter les polynucléaires neutrophiles dans les tissus [20]. Cela pourrait contribuer à l'installation d'une neutropénie périphérique et à l'apparition de l'organomégalie même si peu d'étude décrit l'implication des neutrophiles dans le SAM.

L'IL12 a été associée à la croissance des cellules T CD4⁺ et à la différenciation des lymphocytes Th naïfs en cellules Th1 ce qui explique son rôle dans l'induction d'IFN- γ et dans l'augmentation de la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺ et des cellules NK. En plus, L'IL12 inhibe non seulement la sécrétion d'IL4 qui est nécessaire à la différenciation des cellules Th CD4 en lymphocytes Th2 mais aussi celle d'IL10 dont l'effet est l'inhibition de la production d'IFN- γ et d'IL-12, deux cytokines de type Th1 [22]. Certes, les taux sériques d'IL10 sont augmentés chez les patients ayant le SAM et reviennent aux valeurs normales au cours de la phase de rémission de la maladie. Toutefois, les taux d'IL-10 produits ne sont pas suffisants pour influencer la production de cytokines Th1 [17].

2.2. Coopérations des cellules à médiation cellulaire.

La coopération lymphocytaire à médiation cellulaire implique les macrophages, les lymphocytes Th1, les lymphocytes CD8 et les cellules NK.

Une hyperactivation macrophagique est présente chez les patients atteints de SAM comme en témoigne les taux sériques très élevés de toutes les cytokines produites par les macrophages : l'IL-1, l'IL-6, le TNF α , et le G-CSF [8] en particulier l'IL18 [16]. Cette activation macrophagique est la conséquence de la libération des cytokines proinflammatoires par les lymphocytes [1]. Les cytokines produites par les

macrophages semblent par ailleurs exercer un rétrocontrôle positif sur les lymphocytes T, entretenant une suractivation délétère du système immunitaire [2].

Les lymphocytes Th1 activés constituent pour beaucoup d'auteurs le point de départ du syndrome d'activation macrophagique [2]. Sous l'effet d'une infection particulière (par exemple pour les SAM secondaires), ou favorisée par un déficit héréditaire (pour les SAM primitifs), apparaît une activation anormale lymphocytaire, avant tout de type Th1 [6]. Celle-ci est objectivée par la mise en évidence, dans le plasma, d'une élévation de la bêta-2-microglobuline, de l'INF γ , du taux des sIL2R et à l'INF γ , de IL-12, IL-2, M-CSF, GM-CSF, Fas-L qui traduisent cette activation [2,6,8]. A l'inverse, on a un effondrement de l'IL4 qui est le témoin de l'activation des lymphocytes Th2 montrant un déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit de Th1 [1]. La libération de nombreuses lymphokines pro-inflammatoires produits par les lymphocytes Th1 conduit, au moins en partie, à la stimulation des macrophages [6,25] avec accroissement du nombre des molécules de HLA de classe I et de classe II à leur surface membranaire afin d'augmenter leur aptitude de présentation aux Lymphocytes CD4 et aux lymphocytes CD8.

Les cellules CD8 présentent aussi des marqueurs d'une activation qui sont retrouvés dans le SAM tel qu'une surexpression du CD8 soluble [2], de Fas [2, 6,8], de L'INF γ [16], de l'HLA DR [8], de la chaîne alpha du récepteur à l'IL2 [8]. L'accroissement de l'expression de cette dernière chaîne augmente les taux des sIL2R et provoque donc indirectement une meilleure sensibilité de CD8 à l'action de l'IL2 qui favorise leur prolifération. Les taux plasmatiques du sIL2R sont d'ailleurs corrélés à la gravité de la maladie et au pronostic de l'affection [2]. En temps normal, les CD8 exercent un rétrocontrôle négatif sur les lymphocytes Th1 dans le but de réguler la réponse immunitaire. Dans le SAM, on assiste à la suppression de ce rétrocontrôle négatif ce qui contribue au recrutement d'une population de ces

cellules et à l'entretien de la réponse immunitaire. Paradoxalement, il existe une tendance lymphopénique T8 périphérique à la faveur d'une infiltration tissulaire par ces cellules [8].

Des signes d'hyperactivation des cellules NK ont été notés aussi dans le SAM [8]. D'après Briand et al, l'activation des NK contribue à la persistance de la boucle d'activation réciproque (**fig. 4**), avec les lymphocytes et les macrophages, responsable sur le plan physiopathologique du SAM [5].

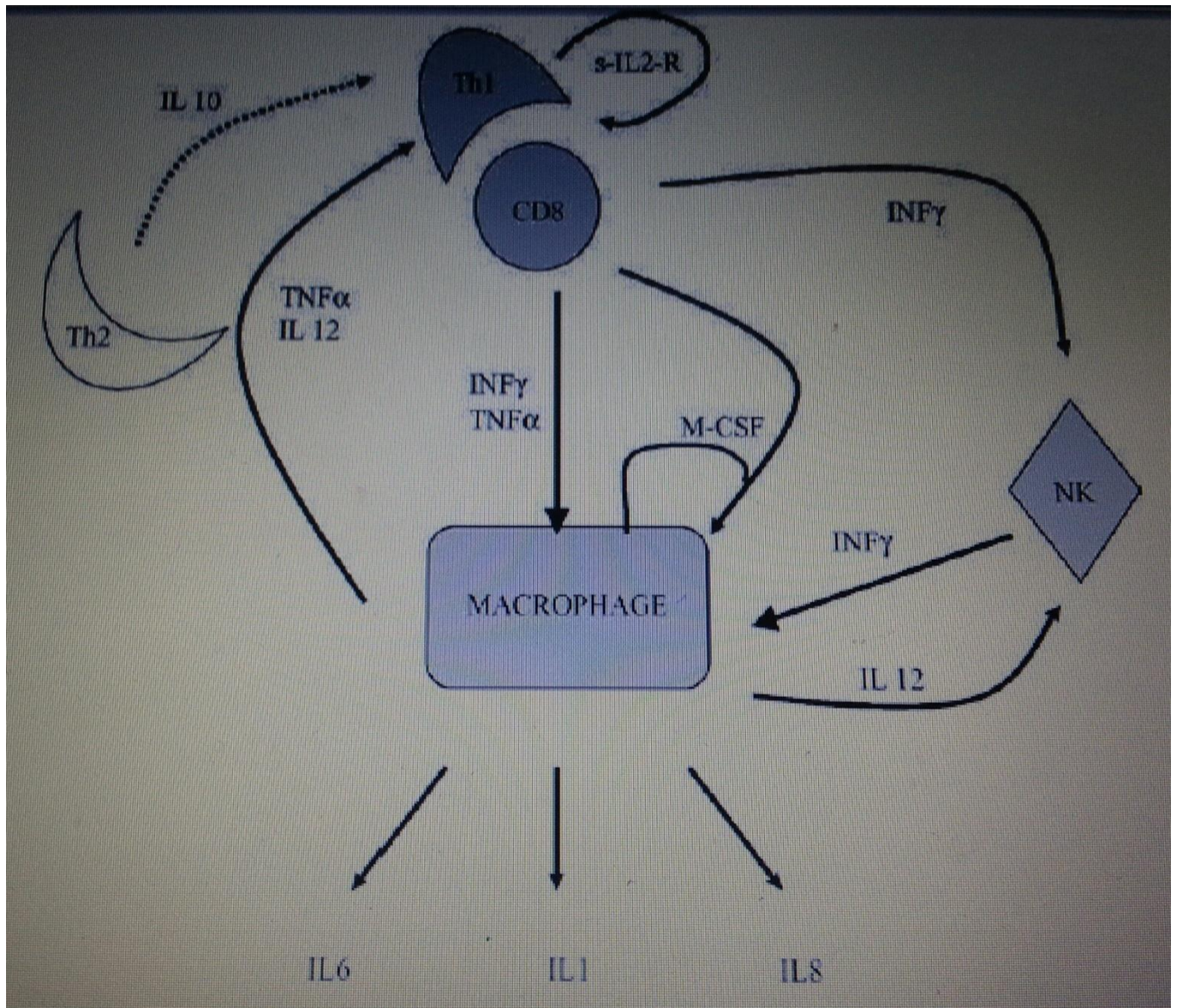


Figure 4 : Boucle d'activation Th1 [8].

Au cours du SAM, le système s'active normalement mais reste inefficace aboutissant à la persistance à la fois de l'agent pathogène et des cellules macrophagiques. Celles-ci jouent naturellement leur rôle en continuant à favoriser l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK. En retour les cellules cytotoxiques amplifient leur sécrétion de cytokine [6].

La physiopathologie du SAM reste hypothétique [26] bien que tous les symptômes qui en découlent peuvent être expliqués par les fortes concentrations de cytokines proinflammatoires (Tableau II) et par l'infiltration tissulaire des lymphocytes et des macrophages activés [12].

Ainsi l'activation des macrophages (Fig.3) est responsable à la fois du syndrome inflammatoire général et de la fièvre (production d'IL-1, de TNF α et d'IL-6) [1]. Elle est également responsable de l'amplification de la réponse lymphocytaire par production d'IL-12, d'IL-1 et de TNF α [1].

Cette activation macrophagique pourrait expliquer également les signes de CIVD par la production des facteurs tissulaires activant la voie extrinsèque de la coagulation [27]. La conséquence la plus grave de cette activation macrophagique est l'hémophagocytose, essentiellement médullaire, mais aussi splénique et ganglionnaire, responsable du tableau hématologique de pancytopénie [26]. Cependant le phénomène d'hémophagocytose semble jouer du point de vue quantitatif un rôle qui n'est peut-être pas primordial dans ces cytopénies, qui sont plus liées à la sécrétion des TNF α et d'INF γ [16]. En effet, concernant la lignée plaquettaire, il a été démontré in vitro que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétines et de TNF α ont la capacité de phagocyter des mégacaryocytes codéveloppées en cultures [16]. Le rôle de l'INF γ dans cette pancytopénie s'expliquerait par son action myélo-suppressive (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend

sensibles à l'action cytotoxique du FasL) [1]. Le mécanisme de ces cytopénies est donc à la fois périphérique et centrale, expliquant le caractère peu ou pas régénérative de l'anémie malgré sa composante hémolytique [16].

L'organomégalie est liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés et phagocytant les éléments figurés du sang.

Les perturbations du bilan hépatique sont la conséquence à la fois de l'activation macrophagique intrahépatique avec cytolysse hépatique ainsi que de l'induction, par l'INF γ , de la molécule Fas sur les hépatocytes [6]. Par ailleurs, le *colony stimulating factor* (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale [8].

L'hypertriglycéridémie classique est, dans le SAM, liée à l'inhibition de la lipoprotéine lipase par l'association TNF α et IL-1.

L'hyperferritinémie résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré [6].

L'hypofibrinogénémie a pu être mise sous le compte de la capture de fibrine par les macrophages activés, en particulier la rate. Un autre mécanisme possible est la sécrétion de plasminogène par les macrophages activés, aboutissant à des hauts niveaux de plasmine clivant le fibrinogène.

Tableau II: Les cytokines et leurs effets clinicobiologiques dans le syndrome d'activation macrophagique [8].

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

2.3. Anomalies immunitaires et syndrome d'activation macrophagique.

La fonction cytotoxique des lymphocytes (CD8 et NK) est un des mécanismes de régulation du système immunitaire. Son défaut conduit à un « syndrome hémophagocytaire » [28]. Au contact de la cellule cible, Les CTL et les NK sécrètent dans la synapse immunologique le contenu de leurs granules cytotoxiques notamment la perforine. Cette dernière va se polymériser dans la membrane de la cellule cible et y créer un canal perméable aux ions. Lorsqu'un nombre suffisant de ces pores existe, la cellule ne peut plus réguler ses échanges ioniques, elle gonfle et se lyse [18].

a- Le SAM primaire.

Dans le SAM primaire le déficit génétique intéresse les granules de cytotoxicité, soit leur contenu effecteur (perforine) soit leur capacité de migration à

la membrane cellulaire [2]. Ce déficit altère la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modifier leur capacité d'activation ni leur sécrétion de cytokines. Les progrès de la génétique moléculaire ont permis de caractériser les gènes impliqués dans ce SAM primaire.

- *La Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale* (HLHF) est caractérisée par les mêmes anomalies clinicobiologiques de tout syndrome hémophagocytaire, mais avec une fréquence accrue d'atteinte du système nerveux central (50 % des patients) [1]. La HLHF est une maladie autosomale récessive. Plusieurs types d'anomalies moléculaires ont été décrits. Le gène codant pour la perforine (HLHF2) et celui de Munc13-4 (HLHF3) [8].

Récemment, une autre forme héréditaire du SAM, la lymphohistiocytose familiale de type 4 (HLHF4), a été associée à une anomalie moléculaire, intéressant le gène STX11, qui code pour la syntaxine 11 [29]. Cette dernière est une protéine qui régule la fusion membranaire entre les différents compartiments intracellulaires [29].

- *Le syndrome de Chediak-Higashi* est caractérisé par un albinisme cutané et oculaire, une tendance modérée au saignement et des infections bactériennes sévères récidivantes. La phase accélérée, souvent déclenchée par une infection à virus herpès, est un SAM habituellement mortel en l'absence de transplantation médullaire. Les patients survivant à l'âge adulte (environ 10 à 15 %) ne font pas de SAM mais développent une atteinte neurologique progressive souvent fatale [3] ; c'est une maladie rare autosomale récessive due à des mutations du gène CHS1 codant pour le *lysosomal trafficking factor* [8]. Une anomalie de la protéine CHS (*syndrome de Chediak-Higashi*) est associée à la présence de granules cytotoxiques géants, capables d'être transportés vers la synapse immunologique (SI) au contact de la cellule cible, mais incapables de libérer leur contenu lytique. Une expression

de CHS est détectable dans de nombreux autres tissus : mélanocytes, fibroblastes, cellules tubulaires rénales, mais également cellules de Schwann et neurones. Son défaut rend compte de l'hypopigmentation qui caractérise ce syndrome, et peut-être également d'autres défauts fonctionnels, en particulier neurologiques, qui apparaissent au cours du temps [29].

- Le syndrome de Griscelli est une maladie rare autosomale récessive qui touche exclusivement les enfants, comporte des anomalies de pigmentation des cheveux, des infections récidivantes et rarement une atteinte neurologique. Le SAM est révélateur dans un peu plus de deux tiers des cas [3]. Deux gènes responsables situés sur le bras long du chromosome 15 (15q21–22) ont été identifiés. Il s'agit des gènes myosine Va et Rab27a. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans le transport intracellulaire [8] ou l'exocytose des [16] granules cytotoxiques. Certains auteurs ont pu montrer que les lymphocytes cytotoxiques déficients en Rab27a étaient incapables de libérer le contenu de leurs granules lytiques. Comme celle de la protéine CHS, l'expression de Rab27a n'est pas restreinte aux lymphocytes. Au niveau des mélanocytes de la peau, Rab27a dirige le transport des mélanosomes contenant le pigment en périphérie de la cellule, et son déficit rend compte de l'hypopigmentation qui caractérise le syndrome de Griscelli. Des anomalies de la mélanophiline, l'effecteur de Rab27a dans le mélanocyte, ou de son partenaire la myosine Va, conduisent à un même défaut de transport des mélanosomes en périphérie des mélanocytes vers les kératinocytes adjacents, et donc à une hypopigmentation de la peau [29]. Dans un certain nombre de tissus, comme dans le système nerveux, la fonction de Rab27a semble pouvoir être compensée par celle d'une isoforme très proche, Rab27b. Cela permet d'expliquer que l'expression de la pathologie soit essentiellement immunitaire et mélanocytaire [29].

- *XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome)* ou syndrome de Purtillo est un déficit immunitaire rare dont plusieurs phénotypes sont décrits. Le plus fréquent est une mononucléose infectieuse presque constamment mortelle avec SAM et atteignant les garçons âgés en moyenne de 5 ans. Les autres phénotypes fréquents sont la dysgammaglobulinémie et le lymphome [3]. C'est une maladie héréditaire rare, liée à l'X due à des mutations du gène codant pour SAP (*SLAM associated protein*). SAP est indispensable au signal intracellulaire d'une famille de récepteurs (S LAM) présents sur les lymphocytes T, NK et les monocytes- macrophages. Son déficit conduit à une diminution de la cytotoxicité et à une augmentation de la production d'INF γ [8].

Il s'agit donc dans tous les cas de déficit de cytotoxicité asymptomatique jusqu'à ce que le système soit stimulé, il s'exprime alors par une « hyperactivation » paradoxale du système immunitaire [2,8].

b- Le SAM secondaire.

Le SAM secondaire serait lié aussi à un déficit acquis et souvent transitoire de la réponse cytotoxique CD8 et NK, ne permettant pas de contrôler une agression d'origine infectieuse ou tumorale [16].

La cytotoxicité CD8 n'a jamais été étudiée dans le SAM secondaire et la cytotoxicité NK ne l'a été que rarement, mais paraît déficitaire. Le déficit de la fonction cytotoxique NK observé au cours du SAM secondaire semble être le plus souvent non pas une conséquence du SAM, mais un facteur prédisposant [16]. C'est probablement à travers ce déficit de la cytotoxicité NK, qui leur est fréquemment associé, que les néoplasies, les hémopathies malignes, les traitements immunosuppresseurs au long cours, le lupus érythémateux disséminé ou l'arthrite juvénile chronique soient des situations à risque de SAM secondaire.

Les Signes Cliniques.

Les signes cliniques du SAM ne sont pas spécifiques [8,30] et varient d'une série à l'autre. Ces dissemblances entre les séries s'expliqueraient par le fait que, d'une part, ces signes cliniques se superposent souvent à ceux de la maladie causale [8] et d'autre part, par le fait 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 [31]. Toutefois, quand on étudie les plus grandes séries publiées entre 1979 et 2002, on s'aperçoit qu'il existe une unité clinique du SAM [3]. Cette dernière découle principalement de deux paramètres ; l'infiltration tissulaire par les macrophages activés et le contexte étiologique [5].

L'étude de Karras et Hermine et celle de Claire Larroche rassemblant respectivement les huit et les dix plus grandes séries connues jusqu'en 2002 nous permettent de chiffrer la fréquence de ces signes cliniques observés au cours du SAM qui associent :

1.Des Symptômes généraux.

Les signes généraux sont en général très marqués, de début brutal et d'évolution rapidement progressive [31]. La fièvre est présente dès le début [5] et ne décrit aucun profil particulier [22]. Elle est quasiment constante [1,2,5,8,31,32], souvent très élevée ($> 39^{\circ}\text{C}$) [2,6,31,32], parfois désarticulée, avec sueurs et frissons [1,2,31]. Elle représente le symptôme le plus caractéristique et réalise souvent le premier signe d'appel [31] révélant la pathologie [1,2].

Dans l'étude de Karras et Hermine, cette fièvre est retrouvée chez 81,4% (Fig.5) des patients [5], elle est présente dans 100 % des cas dans l'étude de Larroche [3].

Notre observation est en accord avec ces études. En effet une fièvre à 39°C, ayant un caractère persistant en plateau à été retrouvée chez notre patiente.

Les résultats de la littérature 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 [5].

Cette fièvre, souvent au long court [30], s'accompagne d'une altération profonde de l'état général, associant une asthénie extrême, une anorexie, un amaigrissement important pouvant aller jusqu'à la cachexie [8,16,31].

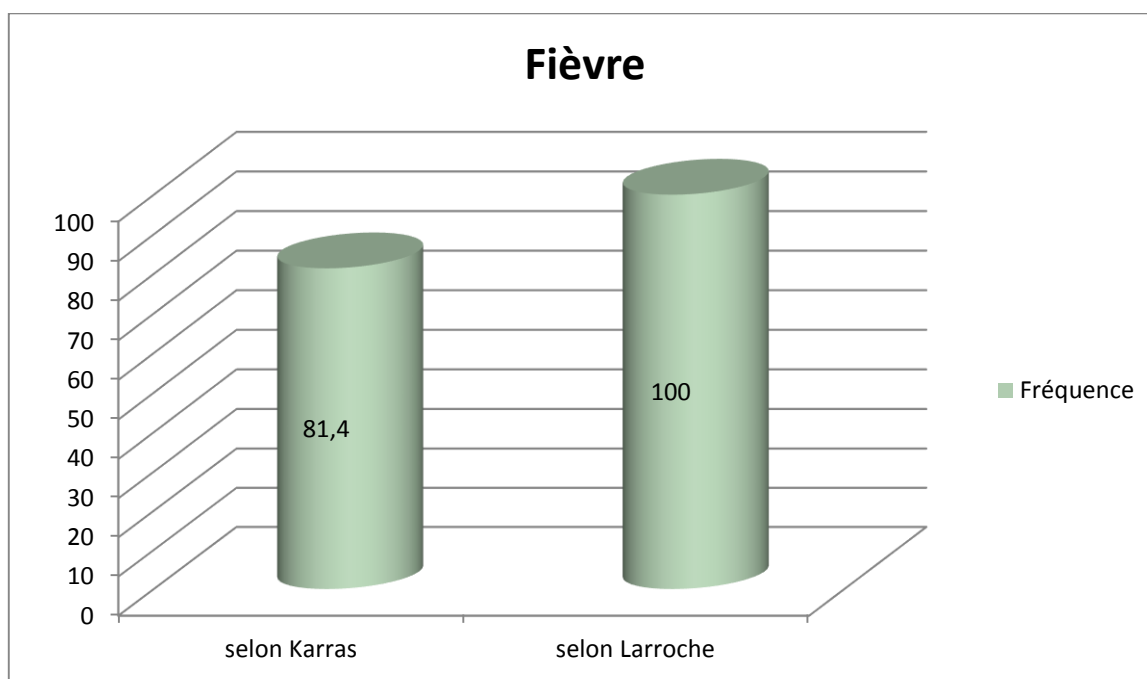


Figure 5 : Fréquence de la fièvre selon Karras et Larroche [1,3].

2.L'organomégalie

L'organomégalie est le témoin de l'infiltration tissulaire par le contingent histiocytaire [31] ou les lymphocytes et les macrophages [16].

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 [16].

Cette organomégalie est d'expression variable, prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles [8,31]. Si cette organomégalie peut s'intégrer dans le cadre d'un syndrome infectieux, le caractère rapide de l'augmentation de volume peut alerter le clinicien [16].

L'hépatosplénomégalie, d'importance variable, est beaucoup plus fréquente dans l'étude de Karras et Hermine (40 à 70 % des cas) par rapport aux adénopathies périphériques qui existent dans 30 à 70 % des cas (Fig6) [1,2].

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 (Fig.6) [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. Certains auteurs (comme Imashuki) ont éliminé cette organomégalie des critères cliniques de diagnostic du fait de son inconstance.

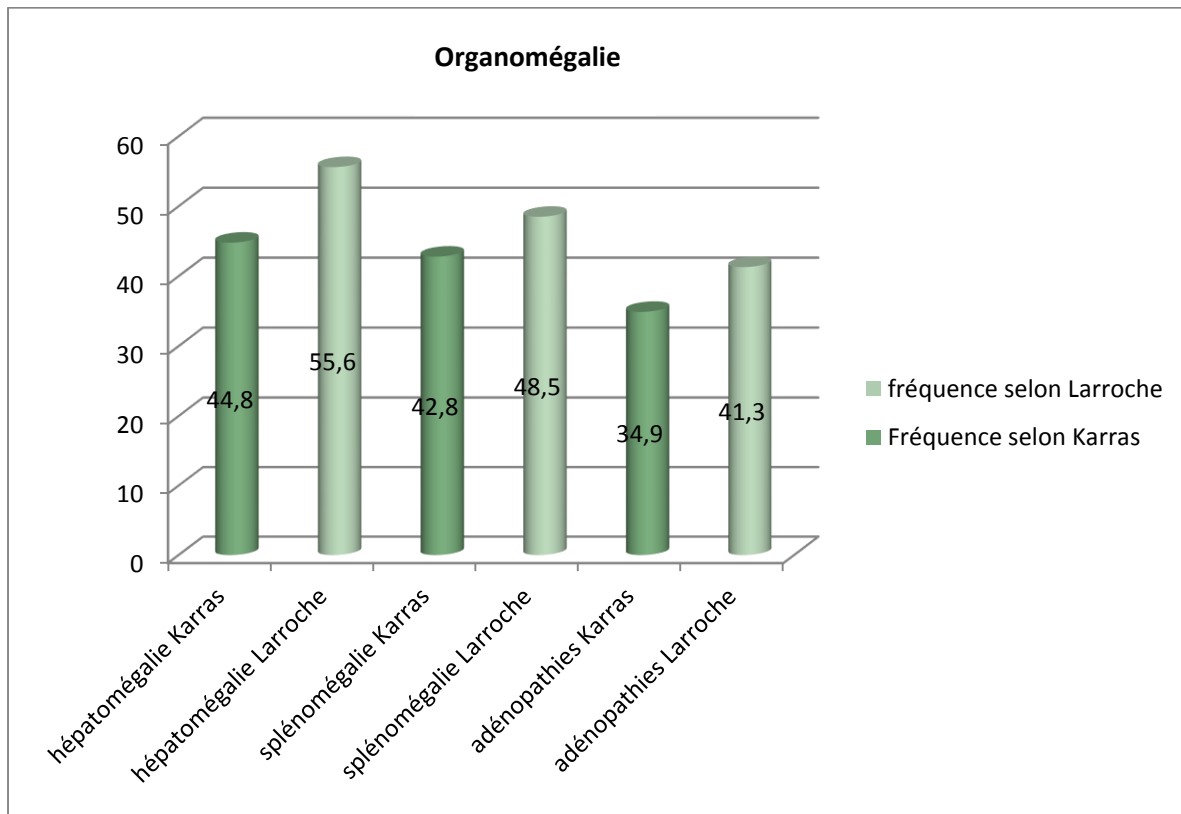


Figure 6: Fréquence de l'organomégalie selon Karras et Larroche [1,3]

3. Atteinte cutanée

Les signes cutanés sont rarement rapportés dans la littérature. Ils sont présents seulement chez 22% patients (Fig.8) dans l'étude de Larroche et chez 10 à 20% selon Karras et Hermine [1,3].

Ces signes cutanés sont à type de rash [3,5,8,16] mais le plus souvent sous forme d'une éruption maculeuse, érythémateuse ou purpurique [8,31]. Des érosions muqueuses, des ulcères cutanés, des nodules hypodermiques, des œdèmes localisés ou généralisés ont aussi été décrits (anasarque dans certaines formes de syndrome hémophagocytaire chez l'enfant) [8].

La panniculite histiocytaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du syndrome hémophagocytaire. Un ictère est souvent présent [31].

4. Atteinte neurologique.

Les atteintes neurologiques centrales ou périphériques sont plus rares dans les SAM réactionnels [8] mais pouvant parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant [1, 2, 32].

Ces signes neurologiques variés sont estimés à 5,7 % dans l'étude de Larroche (Fig.8) [3]. 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 [8].

Ces troubles neurologiques, bien que rare, doivent être recherchés en raison de leur issu fatale pour les formes centrales [31]. 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 [16].

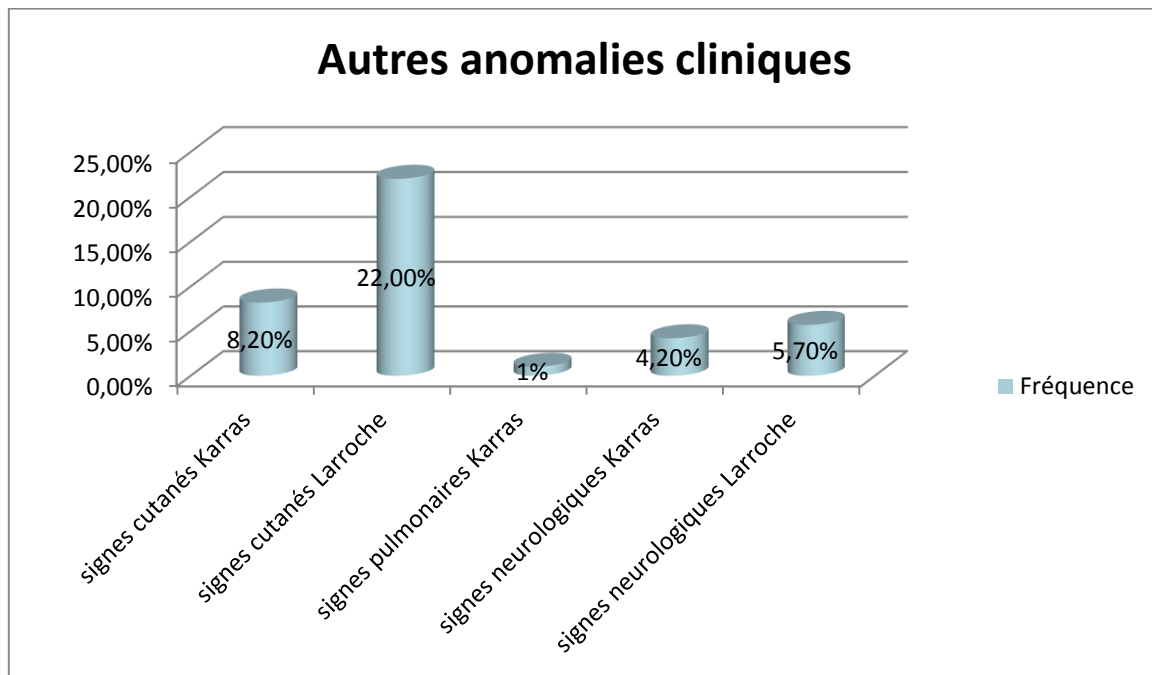


Figure 7 : Fréquence des Signes cutanés, Pulmonaires et Neurologiques d'après Karras et Larroche [1,3]

5.L'atteinte pulmonaire

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 [31].

6.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.

7. 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 [31]. Ces signes digestifs sont inconstants et non spécifiques et peuvent aussi se manifester par des nausées, vomissements et douleurs abdominales [1].

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 rétinienne a été rapportée [16]. L'hyponatrémie et l'hypoalbuminémie peuvent être par ailleurs responsables de ces signes œdémato-ascitiques [5].

Les 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, 2, 30]. Nous pouvons chiffrer la fréquence des signes biologiques grâce à l'étude de Karras et de Larroche.

1. L'Atteinte hématologique

L'atteinte hématologique apparaît comme la plus fréquente [5] des signes biologiques. Le signe cardinal de cette atteinte hématologique 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'IFN γ , le TNF α et l'IL-1 [8]. Les cytopénies sont presque constantes (89,4 %) (Fig8) [3] comme on le constate dans notre observation. Celles-ci impliquent au moins deux

lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes [31]. L'atteinte de la lignée blanche est tardive. Elle intervient après l'erythropénie et la thrombopénie conduisant à une pancytopenie, notée chez 75% des patients [31].

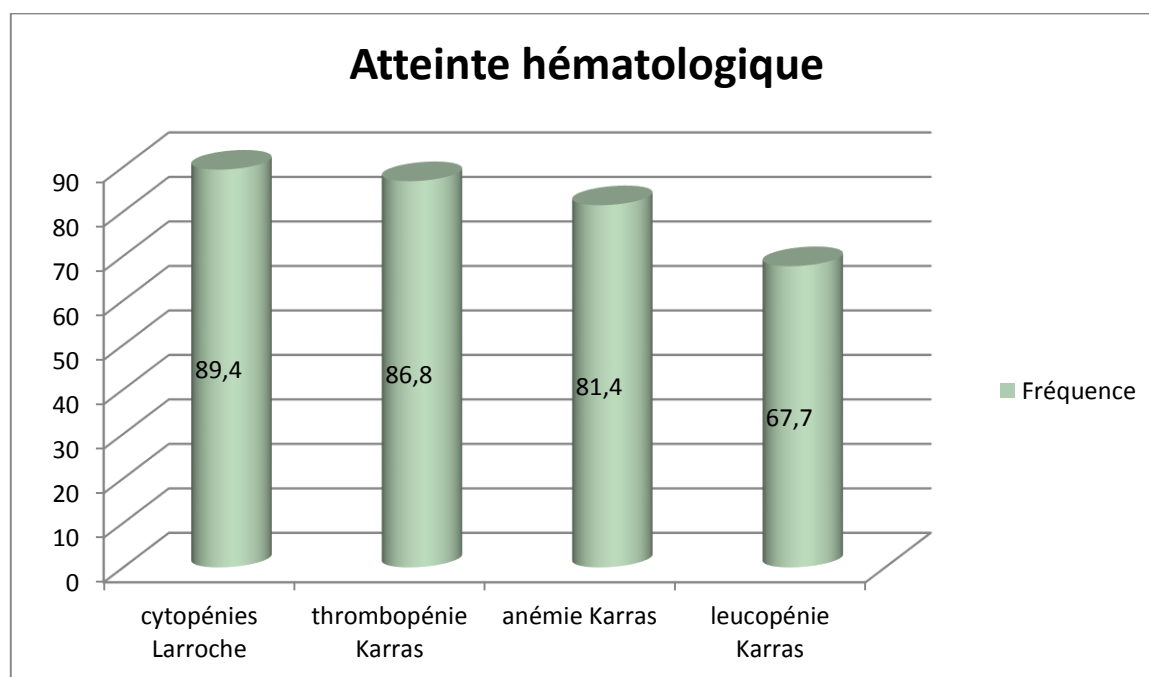


Figure 8 : Fréquence des atteintes hématologiques selon Larroche et Karras [1, 3].

1.1.La Thrombopénie.

La thrombopénie est la cytopénie la plus couramment observée (86,8 % des SAM) (Fig8) [5]. Elle est retrouvée chez notre patiente, elle est précoce et sévère [31]. Pour Certains auteurs, elle est le plus souvent inférieure à 100 000 plaquettes/ mm³ [6]. Pour d'autres, elle reste régulièrement inférieure à 50000 plaquettes par mm³ [31].

Le mécanisme de cette thrombopénie est central, mais également parfois périphérique [30].

1.2.L'anémie

L'anémie, quasi constante, est notée dans 80 à 100% des cas (Fig.8) [31]. Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de quatre à six points d'hémoglobine en quelques jours [31]. Le taux d'hémoglobine, inférieur à 9g/L pour notre patiente, rend compte de la sévérité de ces anémies. Le caractère normochrome normocytaire et arégénératif décrit par cette anémies est en adéquation avec les résultats de plusieurs séries de la littérature [1, 2, 6, 30].

Parfois des signes d'anémie hémolytique intratissulaire y est associés avec érythroblastose, chute de l'haptoglobine, augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH) et de la bilirubine libre [31]. Le Coombs érythrocytaire est habituellement négatif.

Le mécanisme de l'anémie est à la fois centrale, par avortement intramédullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques, et périphérique par érythrophagocytose extrahématopoïétique [31].

1.3.La leucopénie

La leucopénie est rapportée dans 67,7% dans l'étude de Karras [11]. Elle est plus tardive, marquée par une lymphopénie et une neutropénie parfois profondes. Le chiffre de leucocytes est normal dans notre cas tout comme cela était rapporté chez environ 25% des patients d'après T.Papo [31].

1.4.Les troubles de l'hémostase.

Les troubles de l'hémostase viennent en second rang de par leur fréquence [6]. D'après Karras et Hermine (cf. Tableau IV) ces troubles sont retrouvés dans 50 à 70% des cas [1, 2, 30]. Ils sont nettement dominés par l'apparition d'une hypofibrinogénémie globalement évaluée à 42,7% (Fig.9) [3] qui, est souvent

inférieure à 0,5 g/L [31] et qui peut être soit isolée, soit associée à d'autres anomalies de l'hémostase [2].

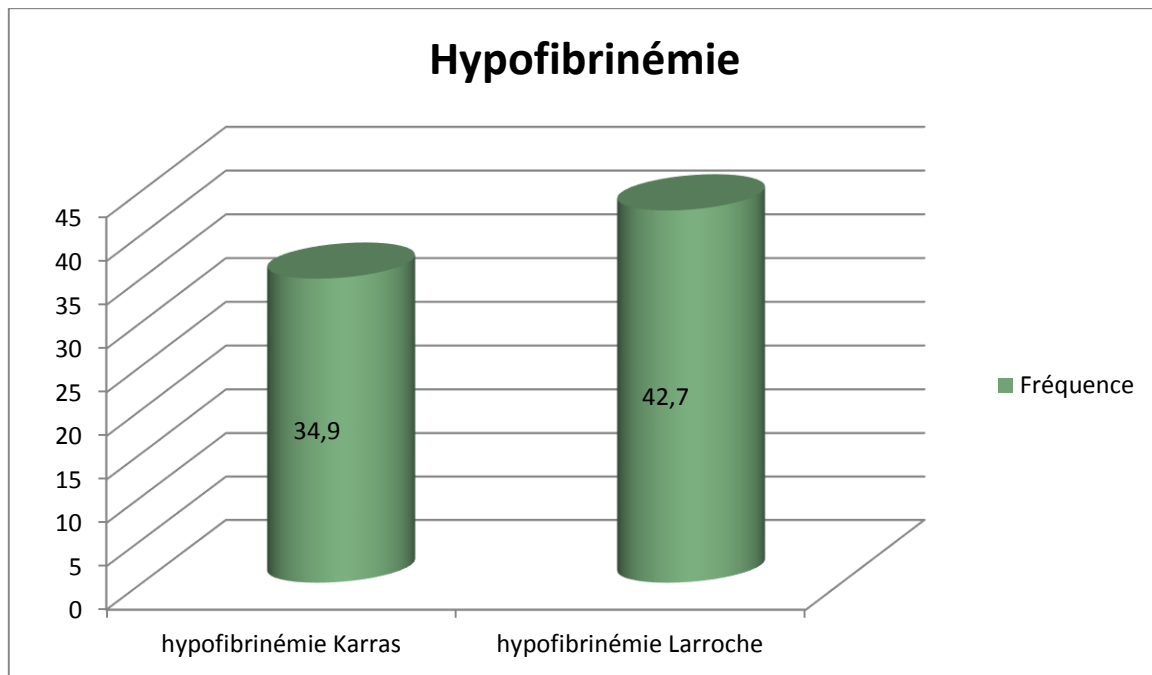


Figure 9 : Fréquence de l'hypofibrinémie selon Larroche et Karras [1, 3].

Par ailleurs un allongement du TP et du TCA est observé dans certaines séries [8].

2. Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est fréquente, d'intensité variable. L'élévation des transaminases est en moyenne de cinq à dix fois la normale, parfois majeure avec des chiffres supérieurs à 100 fois la normale [31]. Elle est en général précoce, notée dans 67,1% à 81,4% des cas selon les séries(Fig.10). Elle s'accompagne de signes d'insuffisance hépatocellulaire (baisse du facteur V, hypoalbuminémie) [31].

La cholestase, souvent plus tardive, semble plus fréquente [1,2].

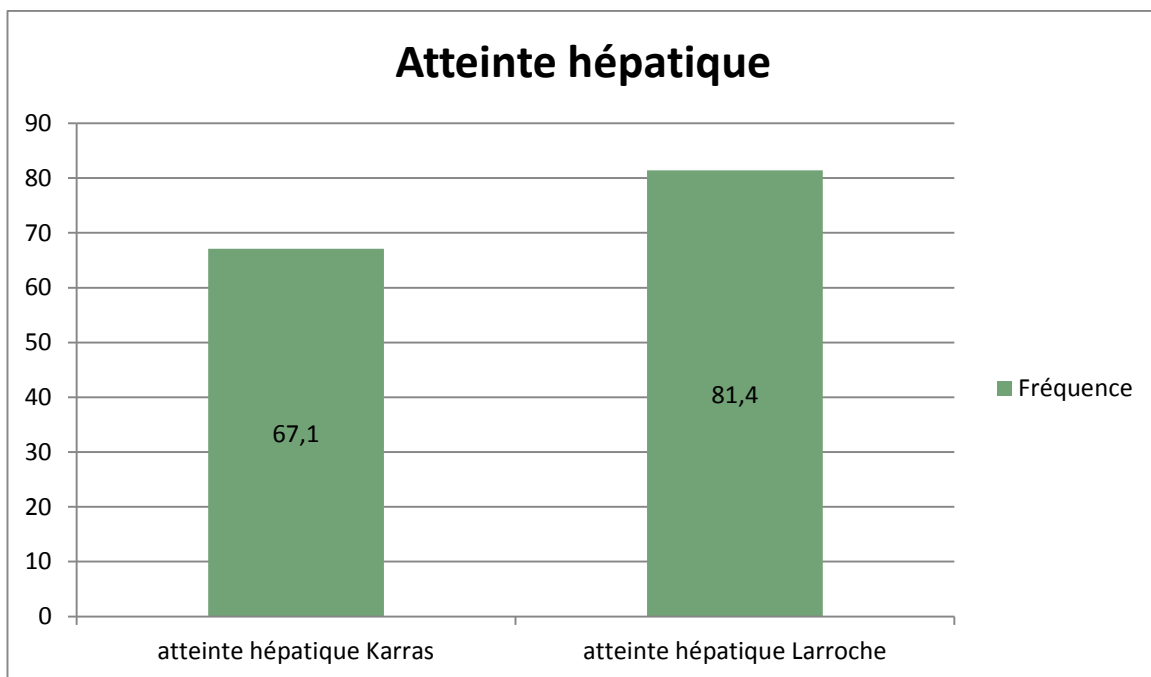


Figure 10 : Fréquence de l'atteinte hépatique selon Karras et Larroche [1, 3].

3. Autres anomalies biologiques.

Elles intègrent une élévation des LDH, une hypertriglycémie, une hyperferritinémie majeure, une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

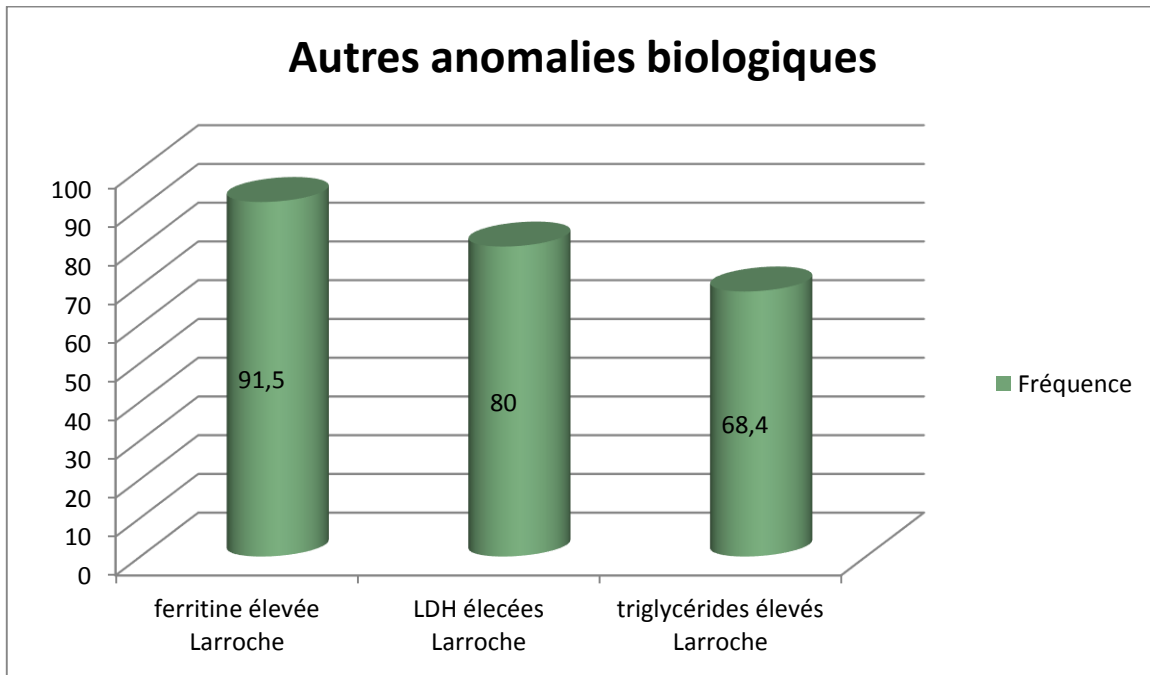


Figure 11 : Fréquence de l'hyperferritinémie de l'hypertriglycémie et de l'hyperlacticoeshydrogénasémie d'après Larroche [3].

3.1. Augmentation de la LDH.

D'après Briand une augmentation constante des LDH plasmatiques existe dans le SAM [5] qui est un reflet de la lyse cellulaire [1]. Certains auteurs proposent d'inclure ce paramètre dans les critères diagnostiques de la maladie [6,32]. Cette élévation des LDH existe chez 80 % des patients dans l'étude de Larroche [3]. Elle est également élevée chez notre patiente.

3.2. Augmentation de la ferritinémie.

La ferritinémie, dosée seulement dans quatre études, est élevée chez 91,5 % des patients dans la méta-analyse de Larroche [3]. Cette augmentation parfois

spectaculaire du taux de la ferritine plasmatique, multifactorielle (syndrome inflammatoire, nécrose hépatocellulaire) [1] est aussi quasi constante excédant le plus souvent 10 fois les normes [5].

Pour Emmenegger et al. [11], 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 certes un excellent élément d'orientation [8], il n'est cependant pas spécifique du SAM [6].

Notons aussi que tous les SAM n'ont pas d'importantes élévations de la ferritine comme l'a suggéré Emmenegger. En effet un seuil de ferritine de 500 ng/l est suffisant pour entrer dans les critères de diagnostics de SAM [16].

Des études multicentriques sont nécessaires pour déterminer le seuil des taux de ferritine à la fois sensibles et spécifiques du SAM.

3.3.Augmentation de la triglyceridémie.

L'hypertriglycémie est souvent précoce et peut atteindre plus de 10 fois la normale [1, 2, 32]. Elle se produit dans environ 20 % des cas [5] et atteint 68,4 % des cas dans l'étude de Larroche [3]. Elle permet de suivre l'activité de la maladie et se normalise lors de la guérison [1,2].

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 [16]. Elle est généralement isolée et ne s'accompagne pas d'une augmentation du cholestérol [16].

3.4.Hyponatrémie.

L'hyponatrémie, parfois secondaire à une hypoalbuminémie ou par probable sécrétion inappropriée d'ADH, est fréquente dans le SAM [1,5].

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) [8].

Cytologie et histologie du SAM.

La cytologie médullaire permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic [2]. Le myélogramme montre une moelle riche, avec une infiltration médullaire par des histiocytes d'aspect cytologique bénin, ce qui les différencie des histiocytoses malignes [2].

Ces macrophages médullaires présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques intacts ou partiellement digérés [2].

Dans notre observation, les ponctions médullaires montraient des nombreux macrophages activés montrant des images d'hémophagocytose (figure 12). Certains auteurs comme Wong et Chan [33] et Tsuda [34] ont exigé, dans leurs critères diagnostiques, la présence d'histiocytes et de macrophages représentant respectivement plus de 2 et 3 % des cellules nucléées de la moelle.

Toutefois, Imashuki [35] et Henter [36] demandent une image d'hémophagocytose sans notion de pourcentage. En réalité aucune étude n'a prouvé de relation entre le nombre de macrophages avec hémophagocytose et la gravité du SAM.

En pratique, le critère histologique du SAM le plus pertinent paraît être la mise en évidence de macrophages avec image d'hémophagocytose sans notion de pourcentage, en répétant les prélèvements si nécessaire.

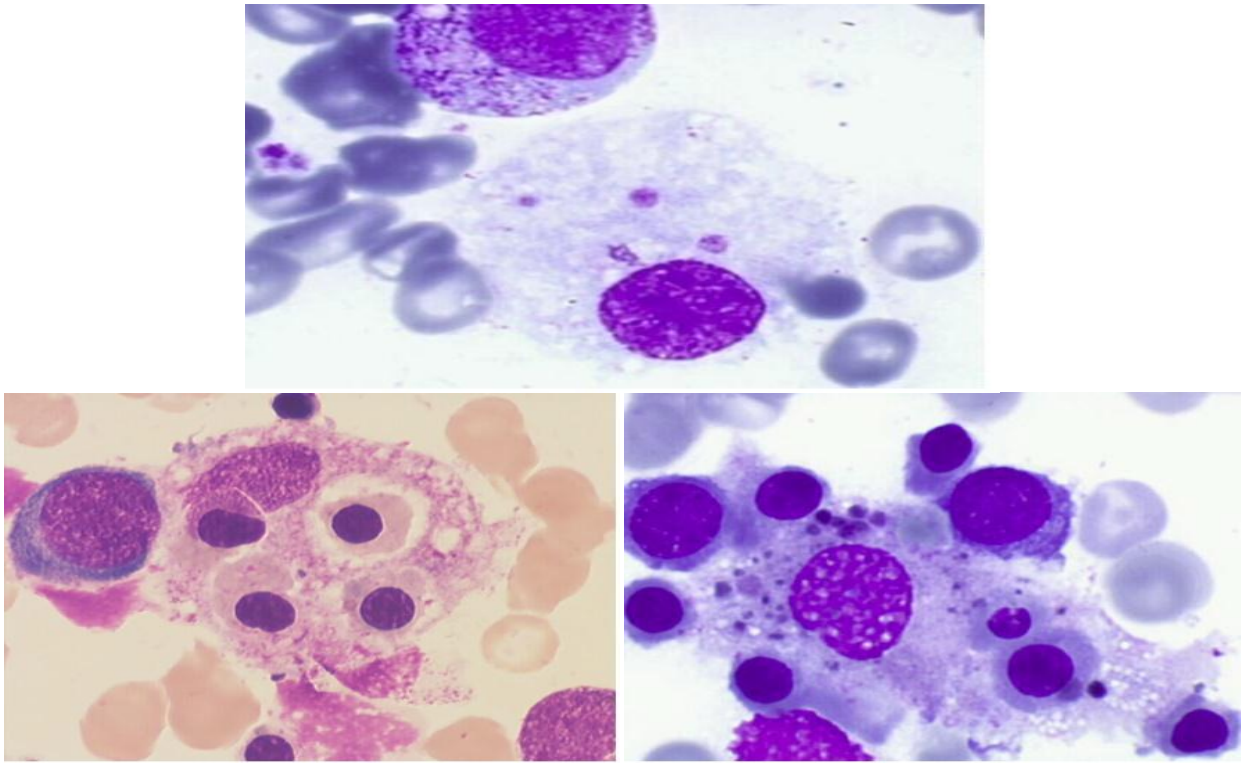


Figure 12: Cytologie médullaire : images d'hémophagocytose prises sur des ponctions médullaires.

L'absence d'hémophagocytose n'exclut pas non plus le diagnostic parce que dans l'étude d'Ost et al [37] portant sur 27 autopsies d'enfants atteints de SAM primaire, la mise en évidence histologique d'hémophagocytose n'était obtenue dans la moelle osseuse que dans 39 % des cas.

Il est à noter que des images d'hémophagocytose (érythrophagocytose) médullaire est mise en évidence dans les infections virales (HSV, adénovirus , rougeole, parainfluenzae, rubéole congénitale, maladie de la forêt de Kyasanur), les infections bactériennes (typhoïde, brucellose, septicémies, tuberculose, mycoplasmoses, légionellose, pneumocoque, rickettsioses), les protozooses (toxoplasmoses, leishmaniose viscérale), les infections fongiques (histoplasmoses, babésiose), les proliférations tumorales (lymphome T, lymphome de Lennert, maladie de Hodgkin, dans quelques histiocytes hémophagocytaires (anémie hémolytique, toxicité médicamenteuse, ganglion "réactionnel") dans la maladie de Kawasaki, mais également de façon physiologique parfois dans la moelle de sujets normaux [38].

Dans le SAM, une phagocytose des éléments figurés du sang autres que les érythrocytes seuls est donc recommandée et doit s'accompagner des autres signes cliniques et biologiques du syndrome [2].

Le myélogramme reste l'examen le plus sensible pour poser le diagnostic mais d'autres examens cytologiques (cytoponction ganglionnaire, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien) peuvent parfois aider au diagnostic.

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.

Critères de diagnostic

Plusieurs équipes ont élaboré des critères diagnostiques du SAM. Les séries sont soit exclusivement pédiatriques, soit composées d'enfants et d'adultes mélangeant donc les SAM primaires et secondaires [3].

L'utilisation des critères de Henter *et al*/ (Tableau III) semble établie dans le SAM primaire [39] alors qu'aucun consensus n'existe dans le SAM secondaire.

Les critères proposés par Imashuku définis chez les enfants (Tableau III), sont les plus utilisés parce qu'ils paraissent les plus facilement transposables chez les adultes [3].

**Tableau III: Critères diagnostiques proposés dans le syndrome d'activation
macrophagique [5,8].**

Histiocyte Society 1991 /2004	<i>5 critères doivent être présents</i>
Critères cliniques Fièvre > 7 jours, avec pic >38,5 °C <i>Splénomégalie</i> Critères biologiques Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9g/dl, PNN < 100/mm ³ , plaquettes <100 000/mm ³), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique Hypertriglycéridémie >2 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l Ferritine > 500 µg/l sCD25 ≥ 2400 U/ml Activité <i>natural killer</i> diminuée ou absente Critères histologiques : Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire)	
Imashuku 1997 <i>Int J Hematol</i>	Tous les critères doivent être présents
Critères cliniques Fièvre > 7 jours, avec pic >38,5 °C Critères biologiques Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9g/dl, PNN < 100/mm ³ , plaquettes <100 000/mm ³), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique Augmentation de la ferritine plasmatique (> 1000 ng/ml) Augmentation de la LDH (> 1000 UI/L) Critères histologiques : Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).	

Une étude rétrospective effectuée par Emmenegger et al sur un total de 57 patients qui avaient le SAM réactionnel a retrouvé seulement 46% qui ont tous les 5 critères exigés par Imashuki [40]. Dans cette même étude 17% présentent seulement 3 des 5 critères. Ceci prouve l'insuffisance de ces critères et la complexité du diagnostic du SAM secondaire.

Concernant la ferritinémie, comme on l'a déjà évoqué, d'après Costello et al un seuil de 500 µg/l est suffisant pour entrer dans les critères de diagnostic de SAM au lieu d'un taux de plus de 1000µg/l tel que l'a suggéré Imashuki [16].

Pour ce qui est de la LDH, le seuil proposé par Imashuki n'est pas systématiquement rencontré dans la littérature et n'a pas empêché le diagnostic dans beaucoup d'observations de la littérature.

À titre d'exemple, seulement la moitié de dix plus grandes séries connues jusqu'en 2002 l'ont dosée et son taux n'était élevé que chez 46% des patients dans la série de Sailler qui est la plus grande et comportant 99 patients. De plus le taux de LDH ne figure ni dans les critères de 1991 proposés par Henter [3] ni dans la mise à jour proposée en 2004 par ces mêmes auteurs.

Il semble qu'aucune étude statistique n'a testé ces critères dans une série importante et homogène de patients adultes, avec le calcul de la sensibilité et de la spécificité de chaque critère [3].

D'autres paramètres qui ne sont pas déterminés chez notre patiente ont été également proposés par certains auteurs comme le niveau élevé de récepteur soluble à l'IL2 (sCD25), l'activité altérée des NK [16].

Un travail effectué au Canada rapporte une inversion du ratio CD4/CD8 chez 4 patients sur un total de 7 [41]. Ce rapport pourrait aider au diagnostic parce qu'il semble suivre l'évolution de la maladie. IL se normalise après un traitement à base

de ciclosporine. Il semble que des études sont en cours pour identifier d'autres marqueurs immunologiques pour le diagnostic précis du SAM.

Le Traitement.

L'objectif de la prise en charge du SAM est multiple :

- pallier à la défaillance des grandes fonctions vitales, le plus souvent secondaire au SAM lui-même ;
- proposer un traitement spécifique de l'activation lymphohistocytaire ;
- mener l'enquête étiologique afin de traiter la pathologie causale, sous peine de voir rapidement les signes d'activation réapparaître ;
- traiter les complications infectieuses favorisées par le SAM.

La gestion des grandes fonctions vitales, et en particulier de l'hémostase (transfusion de plaquettes, plasma) est indispensable dans les formes sévères du SAM. Le traitement symptomatique consiste en la correction des troubles hydroélectrolytiques (restriction hydrique, épuration extrarénale si nécessaire), de l'insuffisance cardiaque et de la vasoplégie (substances vasoactives), de l'anémie, des troubles neurologiques et le cas échéant de l'insuffisance respiratoire aiguë avec ventilation assistée.

Par ailleurs, il est important de contrôler l'ensemble des complications infectieuses secondaires.

Le traitement de la pathologie causale dès qu'elle est identifiée est primordial. On utilise les antiviraux, l'antibiothérapie et/ou antifongique selon la nature du germe identifié [8].

Ce traitement à visée étiologique seul [11,42] ou associée au traitement symptomatique [43] peut être suffisant dans le SAM secondaire même dans les formes sévères avec déficit multiviscéral.

1. Le traitement Spécifique de SAM.

1.1. Les SAM primaires.

Le traitement des formes de SAM associées à un déficit immunitaire primitif relève essentiellement de la greffe de cellules souches allogéniques. Les résultats du protocole HLH-94, destiné à des enfants ayant une forme familiale de la HLH, mais aussi une forme récurrente ou persistante, permettent de disposer d'une base rationnelle dans la gestion des SAM de l'enfant. Le protocole comprenait une phase de chimiothérapie par étoposide et dexaméthasone d'une durée de 8 semaines, suivie d'un entretien comprenant des bolus de dexaméthasone alternant avec de l'étoposide, associés à de la ciclosporine. Ce protocole de chimiothérapie et son entretien ont permis d'obtenir un taux de réponse complète de 78 %, les décès constatés (25 patients sur 113) étant dus dans leur grande majorité (20 sur 25) à la progression de la HLH. Cette phase de chimiothérapie est indispensable avant la greffe, même autologue, car « l'orage cytokinique » déclenché par cette procédure peut exacerber la HLH. L'allogreffe de cellules souches, réservée aux patients ayant une forme familiale ou réfractaire, a donné dans l'étude de Henter un taux de survie à 3 ans de 62 %, la majorité des décès (17 sur 25) étant dus aux complications de l'allogreffe [44].

Pour Shieh JH et al [8], l'association des corticoïdes constitue le traitement de choix des SAM primaires tandis que Tsuda H et al [45] proposent la ciclosporine.

En effet, l'inhibition spécifique de l'activation de la prolifération lymphocytaire T par la ciclosporine permet d'atteindre la mise en place du traitement du déficit immunitaire sans exposer de façon prolongée le sujet à des produits leucémogènes [8] comme l'étoposide.

1.2. Le SAM secondaire.

Le traitement du SAM secondaire n'est pas encore bien codifié. Selon Bibault et al [11], le traitement est essentiellement celui de sa cause déclenchante. Les corticoïdes et les gammaglobulines polyvalentes, la ciclosporine ainsi que certains médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide, Etoposide) ont été proposés comme traitement spécifique.

– Dans les SAM d'étiologie infectieuse, Larroche et al [3] ont proposé en première intention de traiter le patient par des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sur la base d'une étude rétrospective qu'ils ont réalisée avec l'aide du groupe d'experts sur les Ig IV du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris [46]. L'efficacité de ces Ig IV dans ce contexte est également confirmée par Charles (dans les SAM associés à CMV) [47]. Larroche et al ont préconisé la dose de 2 grammes par kilo et par cure, en réalisant une seule cure. La réponse aux Ig IV est rapide avec disparition de la fièvre et amélioration des cytopénies, en moyenne dans les 8 jours suivant la perfusion des Ig IV [3]. Il est nécessaire d'instituer le traitement par immunoglobulines pendant la phase précoce d'installation de la HLH, correspondant à la période d'augmentation des taux de ferritine, dont la diminution sert de marqueur d'efficacité du traitement [22]. Les mécanismes présumés de l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses sont multiples : clairance des agents pathogènes ayant déclenché la HLH ou de superantigènes, régulation du réseau anti-idiotypique et cytokinien, saturation des récepteurs Fc [16].

En cas d'inefficacité, une corticothérapie générale est recommandée par des injections quotidiennes de méthylprednisolone à fortes doses (500 à 1 000 mg/j) [3]. Instauré précocement, ce traitement par corticoïde a fait la preuve de son efficacité en l'absence d'atteinte neurologique [48]. Chez les patients soumis à une

immunodépression au long cours favorisant l'apparition d'une infection pouvant être à l'origine du syndrome hémophagocytaire (greffés rénaux) on préconise plutôt une réduction ou un arrêt des traitements immunosuppresseurs, lorsque cela est possible [31].

Si le SAM est réfractaire, le pronostic du patient est engagé et l'utilisation du vépéside seul ou associé à d'autres thérapeutiques paraît légitime. Les patients atteints de SAM lié au virus Epstein-Barr doivent impérativement recevoir du vépéside dans le régime thérapeutique, comme l'ont parfaitement démontré Imashuku *et al.* [3]. L'efficacité de l'étoposide dans le SAM est rapportée de longue date, et validée par plusieurs protocoles [49]. L'étoposide (VP16) est un produit cytotoxique dérivé de la podophyllotoxine agissant à la fois sur le fuseau et les topo-isomérases² pour empêcher l'entrée en mitose des cellules tumorales. Bien que non spécifique, elle a un tropisme particulier pour la lignée monocyte-macrophage. Les effets leucémogènes à long terme et la majoration transitoire de la neutropénie ne doivent pas être des obstacles à sa prescription en urgence dans les formes graves et dans le cadre d'une infection par EBV compte tenu de sa rapidité d'action. Sa supériorité à d'autres traitements immunomodulateurs (immunoglobulines polyvalentes, cyclosporine) est démontrée au moins dans les SAM induits par EBV. De plus, la même étude a montré que l'administration précoce du VP16 influe sur la survie à long terme. Pour ces auteurs l'étoposide est le traitement de référence des SAM en association à la corticothérapie. La poursuite du VP16 sera ensuite discutée en fonction de l'étiologie [50]. Ce produit est généralement administré par voie veineuse, dans un premier temps, à des doses généralement de 100 à 150 mg/m² par 24 heures, puis par voie orale, le plus souvent à des doses de l'ordre de 50 mg/m² par jour, mais il est indispensable de tenir compte de l'association éventuelle d'autres cytostatiques, de l'existence de

traitements antérieurs radiothérapie ou chimiothérapie, de surveiller de manière précise le risque de myélosuppression (leucopénie, thrombopénie), sans oublier les problèmes éventuels d'insuffisance rénale et les troubles de la coagulation [6].

- Dans les SAM d'étiologie lymphomateuse, le pronostic du patient est malheureusement très réservé. En attente de la caractérisation exacte de la prolifération lymphoïde, il paraît justifié d'utiliser d'emblée l'association de corticoïdes et de vépéside [3]. En plus, l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab) semble également prouvée dans ce contexte [3].
- Dans les SAM compliquant les maladies auto-immunes ou inflammatoires (principalement le lupus érythémateux systémique et la maladie de Still en poussée) en l'absence d'infection à l'origine du SAM, la corticothérapie générale est habituellement suffisante [3] ou en association avec la ciclosporine A [48]. Les Ig IV peuvent être une alternative thérapeutique intéressante dans ces situations [3].

Les anticorps monoclonaux anti-TNF α (Etanercept et Infliximab) semblent être prometteurs dans la maladie de Still [51, 52, 53, 54]. D'autres molécules ont également montré leur efficacité chez certains patients comme les bloqueurs de la chaîne α du récepteur de l'IL2 [55]. Il est à noter qu'aucun schéma thérapeutique n'est validé à l'heure actuelle.

Pronostic.

Dans les SAM héréditaires, le protocole HLH-94 et la greffe de moelle allogénique (Fig.13) ont totalement modifié le pronostic et permettent d'atteindre respectivement un taux de survie de 78% [44] et de 66% [56].

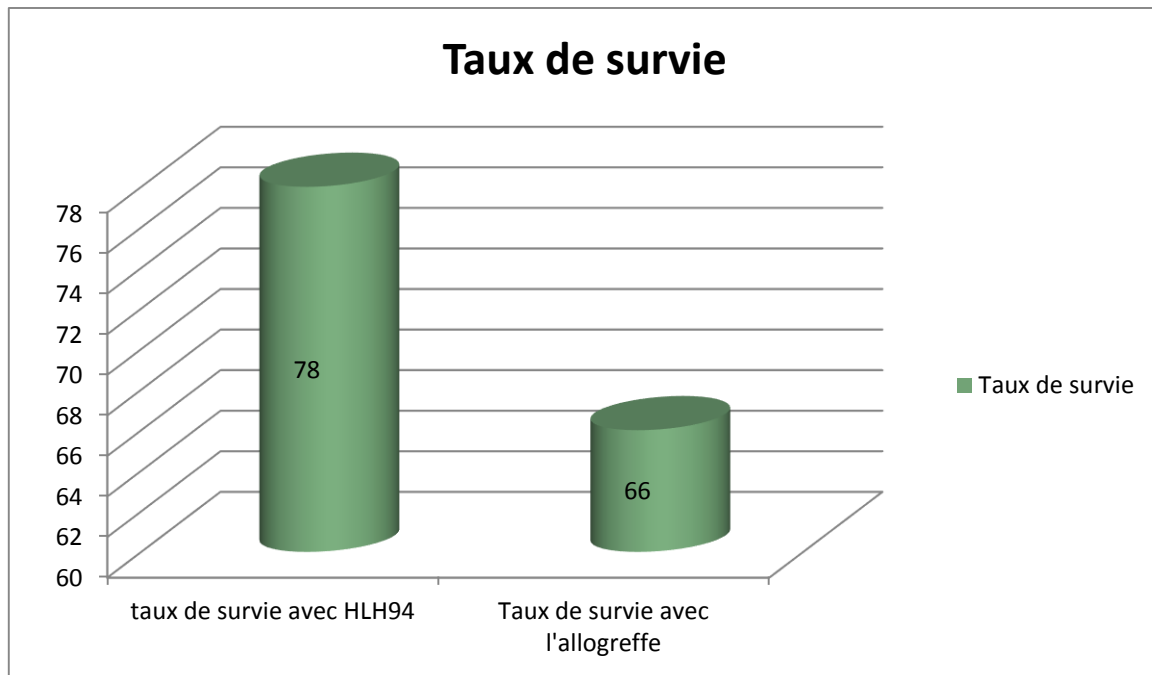


Figure 13 : Apport positif de la greffe allogénique et du protocole HLH-94 dans le SAM primaire [1,14].

Dans les SAM réactionnels, le pronostic dépend de plusieurs paramètres : précocité du diagnostic, positivité du bilan étiologique, mise en route précoce d'un traitement anti-infectieux adapté, étiologie néoplasique associée et le statut immunitaire antérieur (HIV, immunodéprimé) [1].

Le pronostic était défavorable dans 49% des cas dans l'analyse de Karras et Hermine cumulant les principales séries publiées jusqu'en 2002 [1].

Ce pronostic semble encore plus sévère dans certains contextes étiologiques (Fig.14).

En effet, dans l'étude de Sailer et al, concernant les SAM d'étiologies infectieuses on retrouve 55% de décès en cas d'infections à germes intracellulaires, parasite et champignons et jusqu'à 80% de décès dans les infections à germes pyogènes (Fig.14) [57]. Aussi, dans l'étude de Grateau et al [58], il apparait que le pronostic est plus réservé en cas d'infection à VIH (19 décès sur 26 patients).

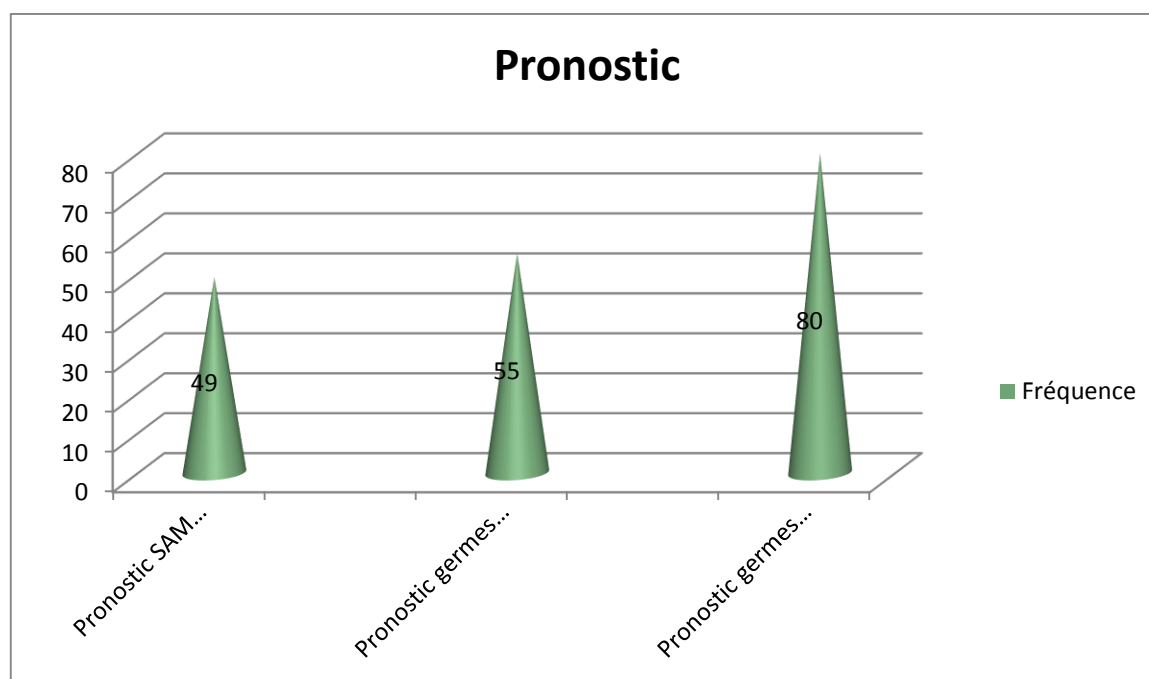


Figure 14: Pronostic SAM secondaire [1, 40].

Dans ces cas, l'évolution fatale est souvent inévitable malgré les mesures intensives de réanimation.

Les décès surviennent très rapidement et souvent au cours des premières semaines d'hospitalisation par défaillance multiviscérale, hémorragie ou sepsis.

Dans l'étude rétrospective de Sailer et al la durée moyenne de survie est de 10 jours en cas d'infections à germes pyogènes [57].

En dehors d'un contexte étiologique défavorable, plusieurs autres facteurs de pronostic proposés par Kaito et al (dans 13 cas de SAM âgés de plus de 15 ans) sont présents chez nos patients (Tableau IV) [59].

Tableau IV: Facteurs pronostics selon Kaito et al chez notre patiente [1,2].

Facteurs pronostics selon Kaito et al	Présence ou absence chez notre patiente
Age de plus de 30 ans	+
Taux d'hémoglobine < 10 g/dL	+
Taux des plaquettes < 100 000/mm ³	+
Ferritinémie supérieure à 500 µg/L	+
Produits de dégradation de la fibrine supérieurs à 10 µg/ml	Non déterminés
β-2 microglobuline supérieure à 3 µg/ml	Non déterminée
Cholestase	Non explorée

En outre, la CIVD est aussi un facteur de pronostic [13,60]. La diminution du facteur V plasmatique, l'hypofibrinogénémie, les taux plasmatiques du TNFα, [61] d'INFγ de récepteur soluble à l'IL-2, l'absence d'adénopathie et la sévérité de la cholestase [62] semblent également être corrélés à un pronostic fatal.

Les données de la littérature ne sont pas toutes convergentes, en raison des faibles effectifs des travaux publiés [13].

Il reste donc à confirmer ces études et à élaborer un score de gravité du SAM de l'adulte, qui serait réellement utile pour la prise en charge thérapeutique des patients.

CONCLUSION

Beaucoup de progrès reste à faire dans le domaine de SAM de l'adulte. L'absence de signes spécifiques pour le SAM d'une part et l'absence de consensus au tour du diagnostic d'autre part rendent difficile le diagnostic précoce. Cependant cette pathologie ne doit pas être méconnue devant une bi ou pancytopenie fébrile dans un contexte clinique et biologique évocateur.

En dehors de la fièvre et des pancytopenie, le caractère constant de certains signes biologiques, comme l'hyperferritinémie, l'hyperlacticoeshydrogénasémie, les anomalies hépatiques et les troubles de l'hémostase, est également confirmé dans notre étude.

Le schéma thérapeutique du SAM de l'adulte n'est pas encore validé. Ceci explique en partie l'évolution fatale dans beaucoup des séries malgré le traitement instauré.

Le pronostic varie selon les séries mais reste très défavorable surtout en cas de SAM d'étiologie infectieuse. Plusieurs facteurs pronostics corrélés à la gravité de la maladie sont décrits entre autre la CIVD.

Des études sont nécessaires pour évaluer la prévalence et pour élaborer un score de gravité et des recommandations thérapeutiques à fin d'améliorer le pronostic du SAM.

RESUME

RESUME

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité clinique, biologique et anatomopathologique rare mais grevée d'une morbidité certaine pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette affection est caractérisée par une activation excessive et inappropriée des macrophages dans la moelle et le système lymphoïde à l'origine d'une hémophagocytose. On distingue le SAM primaire et le SAM secondaire (post-infectieux, néoplasique, maladies systémiques).

Les mécanismes physiopathologiques sont assez complexes et ne sont pas encore complètement élucidés. L'examen clinique est dominé par la fièvre, l'organomégalie et les signes cutanés. Les manifestations biologiques sont à la fois hématologiques (cytopénies, troubles de l'hémostase et hémophagocytose médullaire) et biochimiques (ferritinémie élevée, cholestase et/ou cytolyse).

Le diagnostic et la prise en charge du SAM de l'adulte représente l'un des soucis majeurs des équipes médicales. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

Au cours de ce travail, nous rapportons un cas de SAM de l'adulte diagnostiqués au laboratoire d'hématologie en collaboration avec le service de médecine interne du CHU Hassan II-Fès.

A travers cette observation, nous mettons la lumière sur l'état actuel des connaissances en matière de physiopathologie, nous discuterons les critères cliniques et biologiques qui ont guidé au diagnostic pour le cas rapporté. En outre, nous aborderons l'épidémiologie, les facteurs pronostiques et la prise en charge du SAM.

ABSTRACT

Macrophage activation syndrome (MAS) is a clinical entity, biological and pathological uncommon but burdened with a certain disease can be life threatening. This condition is characterized by excessive, inappropriate activation of macrophages in the bone marrow and lymphoid system to the original hemophagocytosis. We distinguish primary and secondary SAM (post-infectious, neoplastic, systemic diseases).

Pathophysiological mechanisms are quite complex and not yet fully elucidated. Clinical examination is dominated by fever, organomegaly and skin changes. Biological manifestations are both hematologic (cytopenias, coagulation disorders and spinal haemophagocytosis) and biochemical (elevated serum ferritin, cholestasis and / or cytotoxicity).

Diagnosis and management of SAM in adults is one of the major concerns of the medical teams. It is a diagnostic and therapeutic emergency.

In this work, we report a case of SAM in adults diagnosed in laboratory hematology in cooperation with the internal medicine department of the University Hospital Hassan II Fez.

Through this observation, we shed light on the current state of knowledge of pathophysiology, we will discuss the clinical and laboratory criteria that guided the diagnosis for the case reported. In addition, we will discuss the epidemiology, prognostic factors and the management of MAS.

ملخص

يعتبر تنادر تنشيط البلعميات حالة سريعة، بيولوجية و تشريحية دقيقة نادرة، و لكن مثقلة بمرضية مضمونة ممكن أن تؤدي بحياة المصاب.

نميز هذه الإصابة بتنشيط مفرط و غير منتظم للبلعميات في النخاع العظمي و النظام اللمفاوي يؤدي إلى بلعمة الخلايا الدموية.

و نميز بين تنادر تنشيط البلعميات أولي و آخر ثانوي (بعد تعفني، أورام، أمراض دموية). تبقى الآليات الفيزيولوجية لهذه العلة إلى حد الآن معقدة و غير واضحة بالكامل، و يهيمن على الفحص السريري: الحمة، نموء مفرط للأعضاء و أعراض جلدية.

أما العلامات البيولوجية فهي في نفس الوقت ذات طبيعة دموية (نقص الخلايا الدموية، اضطراب جريان الدم، و بلعمة الخلايا النخامية)، و كيميو حيوية (فيريتين عال، كوليسطاز، أو انحلال الخلايا). يعتبر التشخيص و العناية بتنادر تنشيط البلعميات عند الكبار أحد الإهتمامات الكبرى للفرق الطبية، لأنه يمثل طارئ تشخيص و علاجي . خلال هذا العمل سنقدم حالة لهذا المرض تم تشخيصها في مختبر علم الدم بتعاون مع قسم الأمراض الباطنية بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

من خلال هذه الملاحظة سنلقي الضوء على الوضعية الراهنة فيما يخص الفيزيو مرضية و نناقش المعايير السريرية و البيولوجية التي أدت إلى تشخيص الحالة، بالإضافة إلى ذلك سنقوم بعرض للمعطيات الوبائية و للعوامل الإنذارية و كذا و كذا العناية بالمرض.

REFERENCES

1. A. Karras, O. Hermine. Syndrome d'activation macrophagique (Hemophagocytic syndrome). La revue de médecine interne 2002 ; 23 : 768-778.
2. A. Karras, O. Thaumat, L.-H. Noel et M. DELAHAUSSE. Syndrome d'activation macrophagique : implications pour le néphrologue. Flammarion médecine-sciences- actualités néphrologiques 2005.
3. 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.
4. S. Youness, S. Amal, L. Mahmal. Hépatite fulminante et Syndrome d'activation macrophagique. Annales Françaises d'Anesthésies et de réanimation 2006 ; 25 : 1011-1018.
5. P.Y. Briand, J.P. Gangneux, G. Favaretto, B. Ly-Sunnaram, M. Godard, F. Robert-Gangneux, T. Fest. Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. Ann Biol Clin 2008 ; 66 (2) : 199-205.
6. A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier. Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407-414.
7. R. Clement MD (Forensic), H. Jouan MD (Anatomo-pathologist), F. Le Gall MD (Anatomo-pathologist), O. Rodat MD, PhD (Forensic). Macrophage activation syndrome: An autopsy case of sudden death. Journal of Clinical Forensic Medicine 2006 ;13 : 356-360.
8. 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.
9. Bouskraoui. Syndrome d'activation macrophagique et arthrite chronique juvénile : thèse d'étudiant.

10. A. Niang *, S. Diallo, M.M. Ka, A. Pouye, S. Diop, S. Ndong, T.M. Diop Syndrome d'activation macrophagique. Complicant une polyarthrite rhumatoïde séropositive de l'adulte. La revue de médecine interne 2004 ; 25 : 826–828.
11. BILBAULT, F. SCHNEIDER, A. ALBERT, M. HASSELMANN P. LUTUN, ARCOUX, J.D. TEMPE. Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopenie fébrile inexpliquée en réanimation. Rean. Urg 1995, 4 (5) : 607–610.
12. Gritta E. Janka. Hemophagocytic syndromes. Blood Reviews 2007; 21; 5: 245–253.
13. R. Rekik , F. Morazin, A. Lumbroso , J. Stirnemann , P. Montravers , R. Gauzit. Reactive haemophagocytic syndrome and multiple organ failure in intensive care unit patients. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2004 ; 23 : 1189–1191.
14. F. Simon, J.C. Koninck, F. Vaylet, T. Samson, L. Falque, V. Herve, M. Ayar, R. Le Vagueresse, T. Crevon, P. L'Her. Nocardiose thoracique associée à un syndrome d'activation macrophagique. Rev Mal Respir 2001 ; 18 : 59–62.
15. K. Nouette-Gaulain, H. Rossi, M. Neau–Cransac, A. Quinart, P. Revel, F. Sztark. Severe acute hepatic failure and haemophagocytic syndrome: cause or consequence? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2004 ; 23 : 349–352.
16. R. Costello, V. Baccini, K. Mazodier, G. Kaplanski, T. Le Treut, G. Sébahoun. Lymphohistiocytose hémophagocytaire. Elsevier Masson SAS 2007; 10 : 13–012.
17. Claire Larroche and Luc Mouthon. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). Autoimmunity Reviews 2004; 3: 2:69–75.

18. PR Jean-François MOREAU, DR Julie DECHANET-MERVILLE, DR Jean-Luc TAUPIN. Cellules T et immunité cellulaire Récepteur T (structure, diversité, répertoire). Antigènes de différenciation (CD4, CD8). Activation Cellules T auxiliaires et immunorégulation Lymphokines (interférons,TNF, IL1, IL2, IL4) et cytotoxicité. Concept de déficit de l'immunité cellulaire : Immunologie B320. La Revue du Praticien 200 ; 50.
19. Ohno T, Ueda Y, Nagai K, Takahashi T, Konaka Y, Takamatsu T, et al. The serum cytokine profiles of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a comparative analysis of B-cell and T-cell/natural killer cell lymphomas. Int J Hematol 2003;77:286-94.
20. J.B. Arlet, D. Boutin-Le Thi Huong, J. Pouchot and J.C. Piette. Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. La Revue de Médecine Interne 2005 ; 26 : 7 : 549-556.
21. G. Kaplanski, K. Mazodier, N. Galatis. Marin. Veit 1, N. Schleinitz, Farnarier, JR. Harl. Role de l'interleukine-18 dans la physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique. Rev Med Interne 2003 ; 24 : Suppl 1.
22. 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.
23. M. Arico, C. Danesino, D. Pende and L. Moretta. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. Br J Haematol 2001; 114: 761-769.
24. B. François¹, F. Trimoreau, A. Desachy, A. Besse, S. Rangez, V. Praloran, P. Vignon. Hémophagocytose au cours des défaillances polyviscérales : implication du M-CSF ou réactivation virale ? Ann Fr Anesth Réanim 2001 ; 20 : 514-9.
25. H GiP, R Angonin 2, T Fest, B de Wazieres, M Maskani, M Tissot, JL Dupond. Syndrome d'activation macrophagique révélateur d'un lymphome malin à cellules NK. Poster ; 81 : 137S.

26. G. Delcroix, G. Vanstraelen, R.Hustinx, Ph. Delvenne, M-P. Hayette, P. Massion, J-L. Canivet. Péricardite aspergillaire avec tamponnade cardiaque et syndrome hémophagocytaire : un cas non classique d'immunodefiescence. Rev Med Lierge 2006 ; 61 : 10 : 713-718.
27. PR Gérard POTRON. Coagulation intravasculaire disséminée : Hematologie B 315. La Revue du Praticien 2000 ; 50.
28. Edward M. Behrens. Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell? Autoimmunity Reviews 2008 ; 7 : 305-308.
29. Gaël Ménasché, Mickaël Ménager, Françoise Le Deist, Alain Fischer, Geneviève De Saint Basile.
Defect in lytic granule exocytosis : several causes, a same effect. Médecine/Science 2006 ; 22 : n°8.
30. J Clot. Introduction à l'immunologie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 14-012-A-10.
31. 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.
32. N. Ben Arab¹, M. Attar¹, B. Khemekhem Hammami¹, H. Ghorbel¹, I. Maâlou¹, 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.
33. Wong KF, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome : a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. Am J Med 1992 ; 93 : 177-80.
34. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. Int J Hematol 1997 ; 65 : 215-26.
35. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment. Int J Hematol 1997 ; 66 : 135-151.

36. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998 ; 12 : 417–33.
37. Ost A, Nilsson-Ardnor S, Henter JI. Autopsy findings in 27 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Histopathology* 1998 ; 32 : 310–6.
38. Marton PF. Erythrophagocytosis in the human bone marrow as disclosed by iliacal bone biopsies. *Scand J Haematol* 1975 ; 14 : 153–9.
39. Henter JI, Arico M, Egeler RM, et al. HLH-94 : a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997 ; 28 : 342–7.
40. U. Emmeneggera, b, A. Reimersb, U. Frey, chap. Fux, F. Bihl, Semelac D., P. Cottagnoudc, A. Cernyd, P. J. Spaethe, Klaus A. Neftelb. Reactive syndrome d'activation des macrophages. *SWISS MED Wkly* 2002; 132:230–236.
41. Paivi Miettinen Doctor. Reversal of CD4:CD8 Ratio in Pediatric Patients with Macrophage Activation Syndrome/Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/HLH): A Potential Marker for Active Disease Process. *Clinical Immunology* 2007;123:97–98.
42. N. El Khoury, K. Lassoued , G. Pellé , A. Foucher, M. –A. Costa, E. Rondeau and J. –D. Sraer. Hemophagocytosis associated with an Escherichia coli sepsis: a case report. *La Revue de Médecine Interne* 2003 ; 24 ;10 : 688–691.
43. L. Sinaya P. Corne N. Combes A. Amalric-Diop O. Jonquet. Syndrome d'activation macrophagique et fièvre typhoïde sévère. *La revue de médecine interne* 2004 ;25 : 162–169.
44. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:2367–73.
45. Tsuda H, Shirono K. Serum lipids in adult patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 1996;53:285.

46. Larroche C, Bruneel F, Andre MH, et al. Les immunoglobulines intraveineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires: étude multicentrique évaluant leur intérêt, pour le groupe d'experts sur les immunoglobulines du CEDIT de l'AP-HP. *Ann Med Interne* 2000 ; 151 : 533–9.
47. P. Charlesa, A. Hota, M.–H. Girard Madouxb, M. Simonb, L. Pérardb, J. Ninetc. Succès d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses au cours d'un syndrome d'activation macrophagique associé à une primo-infection à cytomégalo-virus. *La Revue de médecine interne* 2006 ; 27 : S336–S418.
48. K. Bouayed, H. Brik, A. Zakari, N. Mikou, F. Dehbi. Hemophagocytic syndrome occurring in polyarticular juvenile arthritis treated by salazopyrine. *Archives de pédiatrie* 2006; 13:1156–1158.
49. Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al. Effective control of Epstein–Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte society. Blood* 1999; 93:1869–74.
50. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000;72:1–11.
51. Husni ME, Maier AL, Mease PJ, et al. Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1171–6.
52. Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S, et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2006;81:59–61.
53. Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006Aug9;[Epub ahead of print].
54. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120–4.
55. Tomaske M, Amon O, Bosk A, Handgretinger R, Schneider EM, Niethammer D. Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:141–2.

56. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JL, Blanche S, Elinder G G, 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.
57. L Saillerl, E Duchayne, B Marchou, P Brousset, J Pris, P Massip, J Corberand, P Arlet. Etiological aspects of reactive hemophagocytoses : retrospective study in 99 patients. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 : 855–64.
58. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997;59:247–53.
59. Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, Jouanne M, Tulliez M, Galland C, et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with HIV : 9 cases and a review. *J Infect* 1997;34:219–25.
60. J.B. Adet, D. L~ Thi Huong, Z. Amoura, M.R. Andreu, A. Marinho, J.C. Piette. Syndrome d'activation macrophagique au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : Suppl 1.
61. Ishii E, Ohga S, Aoki T, Yamada S, Sako M, Tasaka H, et al. Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis : correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol* 1991;85:93–9.
62. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, Valla D. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96:852–7.