

Le syndrome d'activation macrophagique : à propos de 4 observations

Besma Ben Dhaou Hmaidi, Fatma Derbali, Fatma Boussema, Sonia Ketari Jamoussi, Lilia Baili, Samir Kochbati, Ouahida Cherif, Lilia Rokbani

Service de médecine interne, Hôpital Habib Thameur, Tunis Tunisie
Université Tunis El Manar

B. Ben Dhaou Hmaidi, F. Derbali, F. Boussema, S. Ketari Jamoussi, L. Baili, S. Kochbati, O. Cherif, L. Rokbani

B. Ben Dhaou Hmaidi, F. Derbali, F. Boussema, S. Ketari Jamoussi, L. Baili, S. Kochbati, O. Cherif, L. Rokbani

Le syndrome d'activation macrophagique :
à propos de 4 observations

Hemophagocytic syndrome:
Report of 4 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 70 - 75

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 70 - 75

R É S U M É

Prérequis : Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une maladie rare mais potentiellement fatale. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive.

But : Rapporter quatre observations de SAM dans un service de médecine interne.

Observations : Nous rapportons quatre cas de SAM associé à une maladie de Still dans deux cas, à un syndrome de Gougerot Sjögren dans un cas et à un syndrome septicémique sévère dans un cas. Il s'agit de trois femmes et un homme. L'âge moyen est de 34.75 ans avec des extrêmes de 21 à 50 ans. Dans tous les cas, les patients ont été hospitalisés pour fièvre au long cours dont le bilan étiologique est resté négatif. Dans tous les cas les patients validaient les critères du SAM confirmé par l'étude cytologique. Le traitement était basé sur les corticoïdes dans tous les cas et les immunosuppresseurs dans un cas. L'évolution était favorable dans deux cas et fatale dans les deux autres cas.

Conclusion : Le SAM est une pathologie grave, souvent méconnue, pouvant compromettre le pronostic vital, et compliquant diverses maladies infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes.

S U M M A R Y

Background: Hemophagocytic syndrome (HPS) is a rare but potentially fatal disease. The diagnosis is based on the combination of clinical and biological signs, requiring histological or cytological research hemophagocytosis and exhaustive etiological investigation.

Aim: To report four cases of the HPS in an internal medicine department.

Cases report: We report four cases of HPS associated with Still's disease in two cases, with Sjogren syndrome in one case and a severe sepsis in one case. There are three women and one man. The mean age was 34.75 years, with extremes of 21 to 50 years. In all cases, patients were hospitalized for fever of unknown origin. The etiologic research of this fever remained negative. In all cases, patients validated criteria of HPS confirmed by cytological studies. The treatment was based on corticosteroids in all cases and immunosuppressant in one case. The evolution was favorable in two cases and fatal in two cases.

Conclusion: HPS is a serious, often overlooked, may affect the prognosis and complicating various infectious, neoplastic or autoimmune diseases.

M o t s - c l é s

Hémophagocytose - syndrome d'activation macrophagique – maladie de Still – septicémie

Key - words

Hemophagocytosis; Hemophagocytic syndrome; Still's disease; sepsis

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie initialement décrite dans les années 1950 mais individualisée plus récemment, essentiellement depuis la description des hémophagocytoses post-virales par Risdall en 1979 (1). Le SAM est observé dans plusieurs situations cliniques rencontrées en médecine interne, en transplantation (greffe d'organe ou greffe de moelle) ainsi qu'en réanimation (2, 3).

Le SAM est une maladie rare mais potentiellement fatale. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive.

Les buts de cette étude sont de rapporter quatre observations de SAM et de rappeler les particularités épidémiologiques, clinico-biologiques, étiologiques et pronostic du SAM dans un service de médecine interne.

Observation 1

Femme âgée de 44 ans qui présente depuis l'âge de 12 ans une anémie ferriprive non explorée. Elle a été hospitalisée pour une fièvre hectique et des arthralgies touchant les genoux et les poignets de type inflammatoire.

Cette symptomatologie a été précédée par une angine qui a été traitée par un antibiotique arrêté devant une urticaire généralisée.

L'examen physique a objectivé une pâleur cutanéomuqueuse ; une fièvre à 40,5°C ; une tachycardie à 111 bat/min ; un souffle systolique aux 4 foyers de faible intensité et une arthrite des 2 poignets. Les examens biologiques ont montré une hyperleucocytose à 31000 éléments/mm³ à prédominance neutrophile ; une thrombocytose à 548000/mm³ ; une anémie hypochrome microcytaire à 7,7 g/dl ; un syndrome inflammatoire biologique (SIB) avec une VS à 110 mm à la première heure, une CRP à 207 mg/l et un fibrinogène à 5,7g/dl. La ferritinémie était élevée à 10397 ng/ml.

Le bilan hépatique a montré une cytolysé à 5 fois la normale. Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) était élevé à 1282 UI/l. Le bilan étiologique de cette fièvre est resté négatif : radiographie du thorax, ECBU, ponction lombaire, sérologies virales, marqueurs tumoraux, bilan immunologique, échographie abdominale et IRM cérébrale. L'échographie cardiaque a montré un épanchement péricardique.

La patiente a été mise sous antibiothérapie à large spectre sans aucune amélioration. Le diagnostic d'une maladie de Still a été retenu devant la fièvre hectique résistante aux antibiotiques, la notion d'urticaire, hyperleucocytose > 12000 éléments/mm³, l'angine, les arthralgies, les arthrites, la cytolysé, l'hyperferritinémie et le taux de LDH élevé. L'évolution a été rapidement défavorable. La patiente a présenté des troubles psychiques avec à la biologie une aggravation du SIB, une thrombopénie à 48000/mm³, des LDH à 7740 UI/l et une hypertriglycéridémie à 5.1mmol/l. La ponction sternale réalisée en urgence était non concluante. Le diagnostic de SAM associé à une maladie de Still a été retenu mais la patiente est décédée avant toute thérapeutique.

Observation 2

Femme âgée de 24 ans qui a été hospitalisée pour fièvre au long cours, une altération de l'état général, des arthro-myalgies fugaces, mobiles et récidivantes et des éruptions cutanées évoluant depuis 4 mois. L'examen physique a objectivé une fièvre à 38,8°C, un souffle systolique rude de 5/6 au niveau du foyer mitral irradiant aux vaisseaux du cou, une hépatomégalie, une splénomégalie, des lésions maculopapuleuses au niveau des bras et avant bras et des adénopathies axillaires droites et inguinales centimétriques et infra centimétriques mobiles et indolores.

Les examens biologiques ont montré une anémie hypochrome microcytaire à 6,2 g/l, une thrombopénie à 49000, une hyperleucocytose à 11600 élément/ml, un syndrome inflammatoire biologique (CRP : 206 mg/l, VS : 45, hypergammaglobulinémie à 18 g/l), une cytolysé hépatique (ASAT= 144UI/l, ALAT= 36 UI/l), une ferritinémie élevée à 2899 ng/l, une hypertriglycéridémie à 4,5 mmol/l, des LDH élevés à 1194 UI/l et des CPK à 11 UI/l. Le bilan étiologique était sans anomalies. En effet, les sérologies virales, le bilan immunologique, les explorations morphologiques, la fibroscopie digestive, la biopsie ganglionnaire et la biopsie ostéomédullaire étaient normales. Le myélogramme a montré un aspect d'hémophagocytose. Le diagnostic de SAM a été retenu devant : une fièvre au long cours, une splénomégalie, une bi-cytopénie, hyper-triglycéridémie, une hyperferritinémie, des LDH élevées et une hémophagocytose au myélogramme.

L'étiologie retenue est une maladie de Still devant : une fièvre au long cours, des arthralgies, une éruption cutanée, une splénomégalie, une hyperleucocytose, une hyperferritinémie, une cytolysé, un bilan étiologique négatif. La patiente a été traitée par des corticoïdes à la dose de 1 mg/kg/j maintenue pendant 1 mois associés au Méthotrexate à la dose de 30 mg/semaine. L'évolution était initialement favorable. Un an plus tard, alors que la malade est traitée par 20 mg/jour de Cortancyl et 30 mg/semaine de Méthotrexate, elle a présenté une fièvre, une altération de l'état général et des polyarthralgies. Le myélogramme a montré une hémophagocytose. Le diagnostic d'une poussée de la maladie de Still associée à une récurrence du SAM a été retenu. La patiente a été remise sous 1mg/kg/jour de corticoïdes. Quelques jours après, elle a présenté une altération de l'état hémodynamique, une nécrose de la cloison nasale et une ischémie des 2ème et 3ème doigts. Les examens biologiques ont montré un taux de prothrombine à 50%, une thrombopénie à 69000 élément/mm³, un fibrinogène à 1,69 g/l, produit de dégradation du fibrinogène élevé > 20µg/ml et des D-Dimères > 53mg/l. Le diagnostic de CIVD a été retenu et la patiente a été traitée symptomatiquement. L'évolution était favorable sur le plan clinique et biologique.

Observation 3

Femme âgée de 21 ans est suivie depuis l'âge de 3 ans pour un rhumatisme articulaire aigu et traitée par extencilline (1,2 millions) tous les 21 jours. Elle présente depuis un an un urticaire qui a été jugé d'origine allergique et traité par Atarax®. La biopsie cutanée n'a pas montré de signes de vascularite.

Elle a consulté, le 30 mai 2009, pour une fièvre au long cours ondulante, une asthénie, un amaigrissement (27 kg en une année) et des adénopathies axillaires.

L'examen clinique a montré une fièvre à 38,5°C, une tachycardie à 108 b/min, un sub-ictère conjonctival et un syndrome tumoral (adénomégalies maxillaires, jugulocarotidiennes, axillaires et inguinales de tailles variables de 1 à 5 cm et une hépato-splénomégalie sensible). Les examens biologiques ont montré une anémie hypochrome microcytaire à 7,7 g/dl et un syndrome inflammatoire biologique associant une VS > 120, une CRP à 117 mg/l, une hyper- α 1globuline à 6,8 g/l, une hyper- α 2globuline à 14 g/l, une hyper- β 2globuline à 6 g/l et une hyper- γ -globulinémie polyclonale à 27 g/l. On a objectivé, également, une cytolysse à 2 fois la normale ; une hyper triglycéridémie à 2,3 mmol/l ; hyperferritinémie à 13711,5 ng/ml et des LDH élevées à 1599 UI/l. Le reste du bilan biologique était sans anomalies. Le diagnostic d'une hémophagocytose a été retenu devant : la fièvre, l'hyper-triglycéridémie, l'hyperferritinémie, les LDH élevées et l'hémophagocytose au myélogramme.

Les causes infectieuses bactérienne, virale et parasitaire et les causes inflammatoires ont été éliminées. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien a montré une hépatomégalie homogène et des ganglions coelio-mésentérique et lombo-aortique infracentimétriques. La biopsie ganglionnaire a montré un aspect de lymphadénite réactionnelle non spécifique. La biopsie gastrique a objectivé un aspect de pangastrite chronique non active non atrophique sans métaplasie intestinale ni infection à *Helicobacter pylori*. La biopsie ostéoméduillaire était normale. Elle a été traitée par des corticoïdes à la dose de 1 mg/kg/jour. L'évolution était, initialement, favorable. Le 5 août 2009, alors que la malade était sous 40 mg/j de corticoïdes, elle a été réhospitalisée pour fièvre et éruption érythémateuse. Une récurrence du SAM a été retenue devant la fièvre, l'anémie à 9.6 g/dl d'hémoglobine, LDH à 2208 UI/l, la ferritinémie à 5541 ng/l, hypertriglycéridémie à 2.1 mmol/l et l'hémophagocytose au myélogramme. Les causes infectieuses bactérienne, virale et parasitaire ont été éliminées. Par ailleurs la patiente a présenté une douleur de la cuisse gauche d'allure mixte. La radiographie du fémur a montré une hyper-clarté axiale bien limitée respectant la corticale mais l'imagerie par résonnance magnétique a conduit à une image fibro-kystique bien limitée respectant la corticale et donc d'allure bénigne. Devant la négativité du bilan étiologique, la patiente a été remise sous corticoïdes à la dose de 1 mg/Kg/j. le 17 novembre 2009 elle a été ré hospitalisée pour fièvre à 40°, alors qu'elle était sous 40 mg /j de cortancyl. Le bilan infectieux était négatif. Devant l'hyper gammaglobulinémie à 21.8 g/l, une biopsie labiale a été réalisée et a montré une sialadénite lymphocytaire focale grade 4 de Chisholm. L'examen ophtalmologique a confirmé le syndrome sec avec un break-up time positif. Un syndrome de Gougerot Sjögren transformé a été évoqué. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée et a montré des adénopathies lombo-aortiques et latéro-aortiques gauche et une hépatomégalie homogène. Une coelioscopie a été faite mais n'a pu prélever de ganglions vue leur petite taille cependant une biopsie hépatique a été réalisée et a montré des lésions de

portite chronique non spécifique. Le dosage de la α 2microglobuline était normal. Un SAM secondaire à un syndrome de Gougerot Sjogren a été retenu. La patiente est restée sous corticoïdes à dose dégressive avec évolution favorable. Elle est actuellement sous 15 mg/j de cortancyl.

Observation 4

Homme âgé de 50 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui a été hospitalisé pour fièvre au long cours avec AEG. L'examen à l'admission a montré une fièvre à 40°C, un souffle diastolique au foyer aortique et un souffle systolique au foyer mitral. A la biologie, on a noté une anémie hypochrome microcytaire à 8,2 g/dl, une thrombopénie, un syndrome inflammatoire biologique, une cytolysse et une cholestase hépatique. Le bilan étiologique de la fièvre était négatif. Le patient a été traité par une antibiothérapie à large spectre. L'évolution a été marquée par une aggravation du tableau clinique avec installation d'une pancytopenie, une CRP élevée à 170 mg/l, des LDH à 1324 UI/l, des CPK à 1015 UI/l, hypertriglycéridémie à 2,6 mmol/l et une ferritinémie élevée à 3411 ng/ml. Le myélogramme a montré un aspect d'hémophagocytose. Le diagnostic d'un SAM secondaire à un sepsis grave a été retenu. Le traitement par antibiothérapie associé à des corticoïdes a été instauré. L'évolution s'est faite vers l'aggravation de l'état hémodynamique et le patient est décédé dans un tableau de défaillance multi-viscérale.

DISCUSSION

Le SAM est une pathologie probablement sous-estimée. Peu d'études se sont intéressées aux particularités épidémiologiques de cette pathologie. Son incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas/an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte (4). Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques. Les critères diagnostiques ont été récemment redéfinis. Ils ont été établis pour le diagnostic des formes primaires et sont utilisés par extension pour les formes secondaires. Les signes cliniques majeurs sont une fièvre quasi constante, souvent révélatrice, intense à 39—40 °C, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie. Un ictère, une hépatomégalie et des adénopathies sont fréquents. Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques (convulsions, signes de localisation) sont plus rares (5,6). La fièvre et l'altération de l'état général ont été notées chez tous nos malades. Trois de nos malades avaient une hépatomégalie et une splénomégalie. Nos observations rejoignent celles de la littérature concernant l'incidence des adénopathies périphériques (ADP) qui ont été rapportées dans 30 à 70 % des cas. Une éruption cutanée (morbilliforme) peut être notée dans 10 à 20 % des cas. Celles-ci, ADP et éruptions cutanées, ont été notées chez la deuxième et la quatrième patiente.

Les anomalies biologiques sont nombreuses mais non spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer le diagnostic de SAM. Elles sont caractérisées par une atteinte hématologique constante sous la forme d'une bi

Tableau 1 : Mode de révélation dans la littérature

Série Nombre de patients	Risdall (1979)	Reiner (1988)	Albert (1992)	Dalle (1995)	Tiab (1996)	Sailler (1997)	Kaito (1997)	Debatty (2002)	Total	%
Enfant/adulte	19	23	45	3	23	99	34	1	247	82%
Clinique	6/13	0/23		3/0	6/17	9/90	1/33	0/1		46%
Fièvre										47%
HMG	13	23	45	3	23	61	34	1	203	34%
SMG	10	9	33	2	12	39	23	1	129	6%
ADP	5	8	27	1	17	37	21	1	117	5%
S. neurologiques	4	11	18	0	8	30	14	0	85	7%
S. pulmonaires	2	3		2	3	7	0	0	17	
S. cutanés	8	3		2	0	0	0	1	14	41%
Biologie	4	6		0	5	3	0	1	19	50%
Leucopénie										48%
Thrombopénie	18	18	28	3	18	NM	16	1	102	30%
Anémie	15	21	40	3	22	NM	25	1	127	57%
Hypofibrinémie	19	23	37	3	20	NM	18	1	121	
Att.hépatique	5	12	24	-	15	19	NM	0	75	
	14	20	NM	3	23	59	21	1	141	

cytopénie. La thrombopénie, généralement inférieure à 100000/mm³, est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. L'anémie, normochrome, normocytaire, arégénérative, est profonde.

En revoyant la littérature, à travers le tableau 1, on peut constater que nos observations sont classiques par leurs modes de révélation et illustrent l'intérêt d'une prise en charge rapide et convenable (1, 2, 7, 8, 9, 10, 11).

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après Henter et al (12). Au moins cinq critères parmi les suivants

Fièvre
Splénomégalie
Cytopénies affectant au moins deux lignées
Hémoglobine < 9 g/dl
Plaquettes < 100000/mm ³
Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm ³
Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie
Triglycérides > 3 mmol/l
Fibrinogène < 1.5 g/l
Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques
Pas de néoplasie
Activité des cellules Natural killer basse ou nulle (selon les références du laboratoire local)
Ferritinémie ≥ 500 g/l
Récepteur soluble à l'IL-2 ? 2400 UI/ml

C'est la ponction ou la biopsie médullaire qui fera le diagnostic montrant un phénomène d'hémophagocytose : macrophages ayant phagocyté des éléments figurés médullaires ; des lymphocytes d'allure activée sont également notés dans le myélogramme et le sang circulant. On trouve également des infiltrats contenant des macrophages activés dans différents viscères (foie, rate, ganglions, etc.). Dans notre étude, la confirmation histologique a été obtenue chez trois patients. Chez la quatrième patiente le diagnostic a été retenu devant la présence d'au moins cinq critères diagnostique (tableau 3) (12).

Sur le plan étiologique, on a retenu un SAM secondaire à une maladie de Still chez les deux premières patientes, à un syndrome de Gougerot Sjögren chez la troisième patiente et un sepsis sévère chez la quatrième.

Une origine médicamenteuse peut être également retrouvée lors de tout traitement immunosuppresseur ou au décours de certains traitements (dérivés lipidiques solubles, phénytoïnes, carbamazépine, phénobarbital, glycopeptides). Aucun cas de SAM médicamenteux n'a été objectivé dans notre série.

Le SAM est divisé en deux grands groupes : le SAM primaire ou lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et le SAM secondaire à une pathologie infectieuse, maligne, à une maladie systémique, à un déficit immunitaire ou à un médicament. Parmi les maladies systémiques incriminées, le lupus systémique chez l'adulte et la polyarthrite juvénile (maladie de Still) chez l'enfant sont les plus fréquemment rapportées dans la littérature. Dans notre série, chez deux parmi les quatre patients le diagnostic d'un SAM secondaire à une maladie de Still a été retenu, chez la troisième il s'agit d'un syndrome de Gougerot Sjögren. Ainsi, 7,2 % des SAM sont secondaires à une maladie systémique d'après l'analyse des huit plus grandes séries totalisant un nombre de 306 patients (1,6). Cette fréquence est de 2,4% dans la série de Wong et al (13) comportant 250 patients

Tableau 3 : Etiologies du syndrome d'activation macrophagique (analyse des huit plus grandes séries)

	Risdall (1)	Reiner (2)	Albert (15)	Tiab (8)	Sailler (9)	Wong (13)	Tsuda (16)	Kaito (10)	Total	%
Année	1979	1988	1992	1996	1997	1992	1997	1997		
Nombre de patients	19	23	45	23	99	40	23	34	306	
Enfants/Adultes	6/13	0/23		6/17	9/90	3/37	0/23	1/33		
Infection virale	15	10	17	5	12	4	20	4	87	28.4%
HSV	1	4	3	0	1	0	0	0	9	2.9%
EBV	1	1	4	1	4	1	7	2	21	6.9%
CMV	10	7	5	2	5	0	3	0	32	10.5%
VIH	0	2	3	5	16	1	0	0	27	8.8%
Autre infection	0	10	10	5	26	10	0	2	63	20.6%
Bactérie	0	6	7	0	17	10	0	0	40	13.1%
Mycobactérie	0	0	0	5	2	0	0	0	7	2.3%
Parasite/Champignon	0	4	3	0	7	0	0	2	16	5.2%
Néoplasie	0	6	18	13	27	18	4	5	91	29.7%
Lymphome	0	3	9	11	18	16	2	2	61	19.9%
Autres hémopathies	0	2	9	2	7	1	1	3	25	8.2%
Cancer solide	0	1	0	0	2	1	1	0	5	1.6%
Maladie systémique	1	6	3	0	3	4	3	2	22	7.2%
Sans étiologie	4	2	7	2	16	2	2	20	55	18.0%
Héréditaire	5	0	10	4	0	0	0	0	19	6.2%
Pronostic fatal	6	7	28	17	49	18	5	20	150	49%

Tableau 4 : Comparaison des paramètres biologiques et de l'évolution avec la série de Gadhoum et al

Séries	étiologie	PNN	Hb	Plq	Férritinémie	Evolution
Notre série (2009)	Maladie de Still	3100	7,7	548000	10397	décès
	Maladie de Still	11600	6,2	49000	2899	Favorable
	Syndrome de Gougerot Sjögren	5200	7,7	182000	13711	Récidive – stable
	Sepsis sévère	7000	8,2	150000	3411	décès
	LAL	2800	9,1	55	3980	décès
Gadhoum et al (2006)	Sepsi à E. coli	760	9,1	16	1200	Favorable
	Tuberculose/HIV	1600	9,5	94	6760	Favorable
	Tuberculose	1600	9,5	117	1100	décès
	HIV au stade de SIDA	1000	5	55	7640	Favorable
	Amibiase	1500	9,8	156	1174	Favorable
	Idiopathique	600	12	38	13000	favorable

lupiques suivis pendant 3,5 ans. Sept cas de SAM au cours d'une polyarthrite rhumatoïde de l'adulte ont été rapportés dans la littérature. Dans l'étude de Fukaya et al (14), ayant concerné 1014 patients ayant une maladie systémique auto-immune, 3% ont présenté un SAM et uniquement deux cas de syndrome de Gougerot Sjögren étaient associés à un SAM.

Parmi les nombreuses étiologies de SAM, l'infection, virale tout particulièrement, tient une place importante. L'agent causal, qu'il soit bactérien, viral, fongique ou parasitaire doit être retrouvé et traité en urgence. Dans une étude prospective menée de juillet 2006 à décembre 2007 au centre national de

greffe de moelle osseuse de Tunis, 171 patients ayant bénéficié d'une greffe de moelle ont été inclus (68 greffes allogéniques, 103 greffes autologues). Six cas de SAM ont été observés parmi les 68 greffes allogéniques et un seul cas parmi les greffes autologues. Trois étaient secondaires à une infection à CMV, un secondaire à une infection à EBV et trois cas sont restés sans étiologie (17). Dans notre série, un patient avait un SAM secondaire à un sepsis cependant les sérologies virales étaient négatives.

En comparant notre série à la plus récente des séries rapportées dans la littérature, on constate que le SAM secondaire à une

infection prédomine dans la série de Gadhoum (18) et que la maladie de Still est responsable du SAM dans 50% des cas dans notre série (tableau 4).

Dans la troisième observation, le SAM était récidivant. La revue de la littérature a conclu au fait que le SAM récidivant doit toujours alerter, soit sur le non contrôle de l'étiologie initiale, soit sur l'existence d'un autre trigger. Nous devons alors s'acharner à la recherche d'étiologies afin d'instaurer le traitement adéquat pouvant améliorer le pronostic.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge du SAM se base sur: les traitements symptomatiques tels l'équilibre hydro-électrolytique, les transfusions, si nécessaires ; et les traitements étiologiques : une antibiothérapie en cas de SAM avec infection ou en post-infection, ou chimiothérapie pour les SAM au cours des hémopathies ou un traitement visant spécifiquement à s'opposer à l'hémophagocytose. Signalons cependant que, vu la rareté de ce syndrome, aucune étude contrôlée n'a été jusqu'à présent publiée.

Le pronostic des SAM secondaires est, malgré les traitements, souvent encore très mauvais : 49 % de décès dans la revue de Karras et al. (6), 28,8 % dans celle des SAM secondaires de

Veerakul et al. (19). Ces chiffres sont du même ordre dans notre série, deux décès (observations 1 et 4) sur une population de quatre patients. L'âge, au-delà de 30 ans, l'intensité du syndrome et son caractère diffus, l'association avec le virus Epstein-barr, un lymphome, un cancer, et bien sûr un retard à la thérapeutique sont des éléments de très mauvais pronostic. L'évolution peut être marquée par la récurrence du SAM ou la survenue d'une CIVD comme dans deux de nos observations. Quoi qu'il en soit, le SAM nécessite d'être reconnu très tôt et traité intensément et précocement.

CONCLUSION

Le SAM est une pathologie grave, souvent méconnue, pouvant compromettre le pronostic vital, et compliquant diverses maladies infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. 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.

Références

1. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44: 993-1002.
2. Reiner A, Spivak J. Hemophagocytic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67: 369-88.
3. Rostaing L, Fillola G, Baron E, Cisterne JM, Durand D. Course of hemophagocytic syndrome in renal transplant patients. *Transplantation* 1995; 60: 506-9.
4. Imashuku S, Ikushima S, Hibi S, Todo S. Langherans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan: epidemiological studies. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 1: 241-6.
5. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-8.
6. Karras A, Hermine O. Hemophagocytic syndrome. *Rev Med Interne* 2002; 23:768-78
7. Dalle J.H. Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant infectés par le HIV. A propos de trois cas. *Arch Pédiatr* 1995 ; 2 : 442- 6.
8. Tiab M, Mechinaud F, Hamidou M, Gaillard F, Raffi F, Harousseau JL. Syndromes hémophagocytaires, une série de 23 observations. *Ann Med Interne* 1996; 147:138-44.
9. Sailler L, Duchayne E, Marchou B, et al. Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles : étude rétrospective chez 99 patients. *Rev Med Interne* 1997; 18: 855-64.
10. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59: 247-53.
11. Debatty D et al. Syndrome d'activation macrophagique lié à une légionellose. *Med Mal Infect* 2002 ; 32 : 251-2.
12. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-31
13. Wong KF, Hui PK, Chan J, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Int Med* 1991; 114: 387-90
14. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. *Rheumatology* 2008; 47: 1686-91
15. Albert A, Azgui Z, Buisine J, et al. Macrophage activation syndromes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34: 435-41.
16. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol* 1997; 65:215-26.
17. Abdelkafi A, Ben Jamil W, Torjman L, et al. Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation : a prospective observational study. *Int J Hematol* 2009 ; 89 : 368 – 373.
18. Gadhouma H, Aslangul E, Szwebel T, Perrot S, Romnicianu S, Le Jeune C. Spectre étiologique du syndrome d'activation macrophagique en médecine interne : à propos de sept cas monocentriques. *Rev Méd Int* 2006 ; 27 : S394
19. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, Mahasandana C, Jirattanosopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children — an analysis of etiology and outcome. *J Med Ass Thailand* 2002; 85: S530-41