

Syndrome d'activation macrophagique : une série de 11 cas tunisiens.

Hémophagocytic syndrome: a study of 11 patients in Tunisian population.

Boukhris Imen, Rachdi Imen, Chérif Eya, Azzabi Samira, Ben Hassine Lamia, Kéchaou Iness, Kaouech Zouleikha, Kooli Chékib, Khalfallah Narjess

Service de Médecine Interne B, hôpital Charles Nicole, Université de Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Prérequis: Le syndrome d'activation macrophagique impose la pratique d'une enquête étiologique à la recherche d'une pathologie infectieuse, néoplasique, inflammatoire ou auto-immune sous-jacente. Il s'agit d'une urgence pouvant engager le pronostic vital.

Objectif du travail: Préciser les caractéristiques cliniques, biologique, étiologiques et évolutives des cas de syndrome d'activation macrophagique.

Méthodes: Etude monocentrique, rétrospective des cas de syndrome d'activation macrophagique colligés dans le service de médecine interne B de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis (entre 2009-2012).

Résultats: Nous avons retenus 11 cas, 4 hommes et de 7 femmes, d'âge moyen de 47,3ans. Le début de la symptomatologie était brutal chez tous les patients. Une hépato-splénomégalie était retrouvée dans 6 cas. Il y avait un syndrome inflammatoire biologique avec une hyperferritinémie chez tous les patients. La pancytopenie était observée chez 8 patients. La ponction sternale avait trouvé une hémophagocytose dans 10 cas. Il y avait une cause infectieuse sous-jacente dans 6 cas : 2 cas de leishmaniose viscérale, un cas de septicémie à *Escherichia coli*, deux cas de septicémie à staphylocoque auréus et un cas de tuberculose ganglionnaire associée à une infection HIV. Pour les autres patients, il y avait respectivement un lymphome Hodgkinien, un syndrome myélodysplasique, une maladie de Still et une polyarthrite rhumatoïde. Chez un patient, l'origine du syndrome d'activation macrophagique est restée indéterminée. L'évolution était favorable dans 5 cas, 6 patients sont décédés.

Conclusion: Le syndrome d'activation macrophagique est une entité grave. Les signes cliniques et biologiques sont peu spécifiques, c'est plutôt leur association qui doit amener le clinicien à évoquer ce syndrome pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Mots-clés

Helicobacter pylori - diabète - prévalence

SUMMARY

Background: Hemophagocytic syndromes are mostly associated with underlying pathology, they can reveal: immunodeficiency, infections, hemopathies, cancers and auto-immune diseases.

Aim: to investigate clinical, biological features, outcome characteristics and underlying pathology of Tunisian patients with hemophagocytic syndromes.

Methods: A retrospective study of patients with hemophagocytic syndromes admitted in an internal medicine department in Tunis over the period 2009-2012.

Results: There were 11 patients included, 4 men and 7 women. Mean age was 47,3years. Purpura was observed in 3 cases, hepato-splénomegaly in 6 cases and peripheral lymph nodes in 3 cases. Hemorrhagic complication was noted in 2 cases. There were an increase of inflammatory indices in all the cases. Eight patients had pancytopenia and 3 had bicytopenia. Six patients developed intravascular disseminated coagulation. High levels of triglyceridemia was noted in 5 cases and an hyperferritinaemia in all cases. Cytological examination of bone marrow confirmed hemophagocytosis in ten cases. Hemophagocytosis was associated to infectious diseases in 6 cases, there were 2 cases of leishmaniasis, septicemia to *E.Coli* and *staphylococcus aureus* and lymph nodes tuberculosis with HIV. We also noted a case of lymphoma, myelodysplastic syndrome, rheumatoid polyarthritis, adult onset still's disease. In one patient, the origin of hemophagocytosis remained indefinite. Visceral leishmaniose were treated by Glucantime®, adult Still's disease by corticosteroids and méthotrexate®, lymphoma by chemotherapy. In lymph nodes tuberculosis, there were good evolution. Six patients died.

Conclusion: Hemophagocytic syndrome is a rare and life-threatening disease. Pejorative prognosis requires an early therapy with etiological treatment.

Key- words

Hemophagocytic syndrome; Hemophagocytosis; Cytopenia.

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) a été défini dans les années 1970 comme la traduction clinico-biologique d'une prolifération et d'une activation non spécifique des macrophages du système réticulo-histiocytaire, avec une phagocytose des éléments figurés du sang [1]. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive. Deux groupes de SAM sont été individualisés : les SAM primitifs ou génétiquement déterminés, rares chez l'adulte, dont le principal est la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale [2] et les SAM secondaires ou acquis, concernant les enfants et les adultes, compliquant de nombreuses pathologies telles que les infections, les néoplasies, les maladies inflammatoires ou auto-immunes systémiques ou des traitements médicamenteux. Le pronostic est sombre, avec une mortalité de près de 50 % toutes causes confondues. Les SAM acquis de l'adulte ne font l'objet d'aucun consensus thérapeutique. Dans tous les cas, la pathologie sous-jacente doit être recherchée avec acharnement et traitée. La survenue d'un SAM impose la pratique d'un bilan étiologique exhaustif. Le diagnostic étiologique demeure souvent négatif car le spectre des pathologies associées à ce syndrome est extrêmement large et le tableau clinique est habituellement dominé par les manifestations secondaires au SAM, occultant les signes spécifiques de la pathologie causale. Aucun des symptômes cliniques ou des anomalies biologiques n'est spécifique du SAM, ceux-ci pouvant se confondre avec les manifestations des pathologies sous-jacentes qui déclenchent le SAM. Se pose donc la question : quelles pathologies faut-il rechercher en premier devant un SAM d'étiologie inconnue, notamment dans un pays d'endémie tuberculeuse et où la leishmaniose viscérale de l'adulte n'est pas rare? Notre objectif est d'analyser, à travers une étude rétrospective, les caractéristiques cliniques et paracliniques des SAM secondaires, de déterminer les pathologies sous-jacentes et d'en préciser les différentes modalités thérapeutiques et évolutives.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective des cas cliniques de SAM colligés dans le service de médecine interne B de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis en Tunisie entre 2009 et 2012. Nous avons retenu les dossiers de patients répondant aux critères diagnostiques du SAM modifiés de Henter [1]. Une enquête étiologique a été pratiquée selon les éléments d'orientation cliniques et biologiques. Le bilan a comporté selon le cas les sérologies du Cytomégalovirus (CMV), de l'Epstein Barr virus (EBV), des hépatites B et C, du virus de l'immunodéficience humaine (HIV), un bilan immunologique comprenant les anticorps antinucléaires, le facteur rhumatoïde et les anticorps anti peptides citrullinés, une endoscopie digestive, un bilan radiologique comprenant une radiographie du thorax, une échographie abdominale, une tomodynamométrie cervico-thoraco-abdominale et une biopsie ostéo-médullaire.

RÉSULTATS

Nous avons retenus 11 dossiers. Il s'agissait de 4 hommes et de 7 femmes, d'âge moyen de 47,3 ans avec des extrêmes entre 18 et 76

ans (tableau 1). Le début de la symptomatologie était brutal chez tous les patients, fait par un tableau pseudopalustre associant fièvre et frissons.

A l'inspection, un purpura était observé dans trois cas, un ictère dans trois cas et une éruption cutanée maculeuse dans deux cas. L'examen a montré la présence d'une hépato-splénomégalie dans six cas et des adénopathies périphériques dans trois cas. Une complication hémorragique était notée dans deux cas. Il s'agissait de gingivorragie et d'épistaxis.

A la biologie, il y avait un syndrome inflammatoire biologique dans tous les cas. A la numération formule sanguine, huit patients avaient une pancytopenie et dans trois cas, il s'agissait d'une bicytopenie. Une augmentation des lactico-déshydrogénases avec perturbation du bilan hépatique à type de cytolysse étaient notées dans six cas. Une hypertriglycéridémie était notée dans cinq cas et une hyperferritinémie était constatée dans tous les cas. La ponction sternale était contributive dans dix cas montrant une hémophagocytose. Dans le dernier cas, le SAM était retenu sur des critères clinico-biologiques. Chez nos patients, une coagulation intravasculaire dissiminée (CIVD) était observée dans six cas.

Le SAM était associé à une cause infectieuse dans six cas : une leishmaniose viscérale de l'adulte dans deux cas, une septicémie à *Escherichia coli* à point de départ digestif dans un cas, une septicémie à staphylocoque aureus à porte d'entrée cutanée dans deux cas et une tuberculose ganglionnaire associée à une infection HIV dans un cas. Pour les autres patients, le SAM était respectivement associé à un lymphome Hodgkinien, un syndrome myélodysplasique, une maladie de Still et une polyarthrite rhumatoïde. Chez un de nos patients, l'origine du SAM est restée indéterminée après une enquête étiologique exhaustive.

Les deux cas de leishmaniose viscérale ont été traités par Glucantime® avec une bonne évolution clinique et biologique. La patiente ayant une maladie de Still a été traitée par corticothérapie associée au Méthotrexate® avec disparition du SAM. Le patient atteint de lymphome a reçu y une chimiothérapie en hématologie. Le patient présentant une tuberculose ganglionnaire a bien évolué initialement sous traitement antituberculeux puis il a été perdu de vue. Six patients sont décédés, les trois cas de septicémie ont évolué vers le choc septique malgré une antibiothérapie adaptée, les trois autres ont présenté un tableau d'altération profonde de l'état général.

DISCUSSION

Beaucoup de questions restent actuellement sans réponse dans la prise en charge du SAM acquis, tout particulièrement la conduite thérapeutique, qui dépend principalement de la pathologie sous-jacente au SAM. Une enquête quasi policière est nécessaire pour identifier les maladies qui ont déclenché le SAM, afin de les traiter rapidement [3]. Peu d'études se sont intéressées aux particularités épidémiologiques de cette pathologie. En Tunisie, son incidence est inconnue. Il s'agit d'une pathologie probablement sous-estimée. Aucun des symptômes cliniques ou des anomalies biologiques n'est spécifique du SAM, ceux-ci pouvant se confondre avec les manifestations des pathologies sous-jacentes [3]. Le tableau clinique est souvent brutal avec une atteinte polyviscérale parfois trompeuse. Il associe une fièvre, avec frissons, altération de l'état général,

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques de nos patients

Patients	Sexe	Age	Etiologies du SAM	Orientation étiologique	Numération de la formule sanguine	Eléments biologiques SIB	Taux de Ferritinémie (en ng/ml)	Evolution
1	M	43	Tuberculose ganglionnaire + HIV	Sérologie VIH Biopsie ganglionnaire	Pancytopenie	TG : 1,96 CIVD SIB	4117	Favorable sous traitement antituberculeux
2	M	20	Leishmaniose viscérale	Splénomégalie Sérologie leishmaniose	Pancytopenie	TG : 2,19 SIB	196041	Favorable sous Glucantime®
3	M	46	Septicémie à staphylocoque aureus	Hémocultures	Pancytopenie	TG : 2,34 CIVD	2780	Décès suite à un choc septique
4	F	39	Septicémie à E coli	Hémocultures Coproculture	Pancytopenie	CIVD	+	Décès suite à un choc septique
5	F	76	Lymphome hodgkinien	Adénopathies Splénomégalie	Bicytopenie	SIB TG :3,02	2244	Chimiothérapie en hématologie
6	F	50	Polyarthrite Rhumatoïde	Anticorps antiCCP Critères ARA	Pancytopenie	SIB TG :3,7 CIVD	1803	Altération de l'état général et décès
7	F	56	Septicémie à Staphylocoque auréus	Hémocultures	Bicytopenie	SIB TG :2,97 CIVD	2496	Décès suite à un choc septique
8	M	71	indéterminée		Pancytopenie Anémie hémolytique auto-immune	SIB TG :2,08 CIVD	2769	Altération de l'état général et décès
9	F	18	Maladie de Still	Polyarthralgies Splénomégalie SIB	Bicytopenie	SIB TG :2,3	5990	Favorable sous corticothérapie et Méthotrexate®
10	F	50	Syndrome myélodysplasique	Splénomégalie Anémie auto-immune Ponction sternale	Bicytopenie	SIB TG :2,72	2244	Altération de l'état général et décès
11	M	52	Leishmaniose viscérale	Splénomégalie Sérologie leishmaniose	Pancytopenie	SIB TG : 4	5800	Favorable sous Glucantime®

SAM : syndrome d'activation macrophagique SIB : syndrome inflammatoire biologique TG : Taux des triglycérides en g/l CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

pouvant aller jusqu'à la cachexie [4]. Les signes généraux étaient présents chez tous nos patients. Une hépato-splénomégalie avec des adénopathies périphériques sont observées dans 30 à 70 % des cas [5, 6, 7]. Six de nos patients avaient une hépato-splénomégalie. Les adénopathies étaient retrouvées dans trois cas. Une éruption cutanée, parfois morbilliforme, peut être notée dans 10 à 20 % des cas [5, 6, 7, 8]. Dans notre série, elle était observée chez deux patients. Les signes digestifs, inconstants et non spécifiques sont à type de nausées, vomissements, diarrhée et douleur abdominale [9]. Une symptomatologie digestive était notée dans notre série dans le cas de septicémie à E Coli. Les signes neurologiques à type de convulsions, signes méningés ou signes de localisations sont rares en cas de SAM [7, 8, 10]. Les manifestations pulmonaires sont exceptionnelles [11]. Les anomalies biologiques au cours du SAM sont nombreuses et non spécifiques. C'est plutôt leur association qui doit faire évoquer au clinicien le diagnostic de SAM. A la numération de la formule sanguine,

il s'agit le plus souvent d'une bi ou pancytopenie [12]. La thrombopénie est la plus précoce et la plus fréquente. Son mécanisme est plutôt central, mais parfois périphérique entrant dans le cadre d'une CIVD. L'anémie est de type normochrome, normocytaire, arégénérative, avec stigmates d'hémolyse intra-tissulaire et érythroblastose [5, 9]. La leucopénie est moins fréquente, et de survenue tardive [5]. Les lactico-déshydrogénases plasmatiques sont constamment augmentées. Il existe souvent une hypertriglycémie précoce, pouvant atteindre plus de 10 fois la normale associée à une augmentation importante de la ferritinémie témoignant de la lyse cellulaire par activation macrophagique [9]. Dans notre série, une hyperferritinémie était observée chez tous les patients et une hypertriglycémie chez cinq patients. Des troubles de l'hémostase sont présents en cas de SAM dans 50 à 70 % des cas [9]. Il peut s'agir d'une hypofibrinogénémie isolée ou associée à l'allongement des temps de thrombine, de prothrombine et de céphaline activée, secondaires à une activation de

la coagulation, voire d'une réelle CIVD, facteur de mauvais pronostic vu le risque de complications hémorragiques pouvant être fatales [5]. Une atteinte hépatique biologique est retrouvée dans 40 % des cas [13]. Il s'agit d'une cytolyse, pouvant s'accompagner d'une insuffisance hépatocellulaire. La cholestase est plutôt de survenue tardive. Dans notre série, une cytolyse a été notée chez 6 patients. Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques. Les critères diagnostiques ont été récemment redéfinis. Pour le diagnostic positif, nous avons adopté les critères de Henter, représentés dans le tableau 2 [1].

Tableau 2 : Critères du syndrome d'activation macrophagique.

fièvre 38,5 °C ;
splénomégalie ;
cytopénie (2 lignées sanguines) ;
hypertriglycéridémie (> 3,0 mmol/L) et/ou hypofibrinogénémié (< 1,5 g/L) ;
hémophagocytose ;
activité NK diminuée ou nulle ;
hyperferritinémie (> 500g/L) ;
augmentation du taux de CD25 (ou récepteur de l'IL-2) soluble (> 2400 U/L).

L'hémophagocytose peut être cherchée dans tous les organes, les plus accessibles étant la moelle hématopoïétique, le foie, les ganglions et moins souvent la rate. Le myélogramme est l'examen le plus simple à réaliser. L'hémophagocytose peut être absente au début du SAM et n'être mise en évidence qu'après des myélogrammes itératifs et/ou biopsies de moelle ou d'autres organes [14]. La biopsie médullaire, couplée à l'aspiration de moelle, est recommandée chez l'adulte quand une hémopathie sous-jacente est suspectée [15], car l'hémophagocytose médullaire n'est pas spécifique du SAM. Dans notre étude, la ponction sternale avait objectivé une hémophagocytose dans dix cas, chez l'un des patients elle n'était pas concluante, le diagnostic de SAM était retenu sur la présence des critères diagnostiques de Henter [1, 16].

Sur le plan étiologique, le SAM acquis peut être secondaire à plusieurs pathologies qu'on retrouve sur le tableau 3 tiré de la mise au point de Karras et Hermine, étudiant les huit plus grandes séries de SAM publiées et portant sur un effectif de 306 patients [9]. En cas de SAM acquis, dans 18 % des cas le bilan étiologique peut rester négatif [17]. Les infections, surtout virales, sont en tête de liste des SAM secondaires. Dans notre série, le SAM était associé à une cause infectieuse dans six cas. Dans la méta analyse de Karras et al [9], le SAM était secondaire à une infection virale dans 28,4% des cas (tableau 3). En cas d'infection par le VIH, le SAM survient habituellement dans les stades avancés de la maladie le plus souvent avec une infection opportuniste, voire un lymphome [18, 19]. Dans notre série, le SAM était associé au VIH dans une seule observation chez un patient ayant une tuberculose ganglionnaire. Dans une revue récente regroupant 37 cas de SAM associés à la tuberculose [20], il s'agissait dans 80% des cas de tuberculose extra-pulmonaire. Le pronostic était sévère avec une mortalité pouvant atteindre 50% des cas. Les patients n'ayant pas reçu de traitement antituberculeux précocement, sont décédés. En cas de traitement anti-tuberculeux, il n'a pas été observé de bénéfice surajouté par corticothérapie associée.

Tableau 3 : Etiologies du SAM selon Karras et Hermine [9].

306 patients dont 31 enfants		
Infection virale	28,4 %	
HSV	9 cas	2,9 %
EBV	21 cas	6,9 %
CMV	32 cas	10,5 %
VIH	27 cas	8,8 %
Autres	20,6 %	
Bactéries	13,1 %	
Mycobactéries	2,3 %	
Parasite/champignon	5,2 %	
Lymphome	19,9 %	
Autre hémopathie	8,2 %	
Cancer solide	1,6 %	
Maladie systémique	7,2 %	
Sans étiologie	18,0 %	
Héréditaire	6,2 %	
Autres : médicaments		
49 % de décès		

Chez notre patient, il était difficile d'affirmer si le SAM était secondaire à l'immunosuppression engendrée par le HIV ou à la tuberculose ganglionnaire. Les germes bactériens tels que le staphylocoque, le pneumocoque, l'E. coli et d'autres bacilles à gram négatif ont été décrits à l'origine de réels SAM [21]. Dans notre série, le SAM était associé à une septicémie à staphylocoque auréus dans deux cas et à une septicémie à Esherishia Coli dans un cas. Dans une étude prospective en milieu de réanimation, le myélogramme pratiqué systématiquement chez des patients thrombopéniques, ayant un choc septique, avait objectivé une hémophagocytose dans 60 % des cas [22]. Le traitement de première intention doit être dans ces cas une antibiothérapie adaptée qui peut à elle seule contrôler la maladie sans recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs [23].

Parmi les causes parasitaires, une cinquantaine de cas de leishmaniose viscérale ont été décrits en association avec le SAM. Il s'agissait surtout de leishmaniose de l'enfant ; parmi les 8 cas de leishmaniose de l'adulte rapportés dans la littérature deux patients sont décédés [24]. Dans notre série, deux cas de leishmaniose viscérale ont été identifiés. Le SAM associé à la leishmaniose viscérale présente certaines spécificités vu l'intrication des signes cliniques et biologiques entraînant un retard diagnostique avec de dramatiques conséquences [25]. Le clinicien doit savoir répéter les examens tels que le myélogramme avec myéloculture et la sérologie, notamment en cas de forte suspicion et surtout en zone d'endémie, avant d'envisager un traitement immunosuppresseur. Le traitement de référence est l'Amphotéricine B liposomale ®, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM [26]. Dans les cas où l'hémophagocytose prédomine, une corticothérapie associée peut être nécessaire [27]. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses semble apporter un bénéfice [28]. Chez nos deux patients on a eu recours au Glucantime ® avec une bonne évolution.

Dans d'autres cas, le SAM peut être secondaire à certaines maladies systémiques et auto-immunes, particulièrement la maladie de Still de l'adulte, le lupus érythémateux systémique et la polyarthrite

rhumatoïde (PR) [29]. Dans la méta-analyse de Karras et al, une maladie systémique associée au SAM était notée dans 7,2 % des cas [9]. Dans la série de Wong et al, comportant 250 patients lupiques suivis pendant 3,5 ans, la fréquence du SAM était de 2,4% [30]. La survenue d'un SAM au cours de la PR est plus rare. Il n'a été publié qu'une dizaine de cas d'association d'un SAM à une PR [31]. Dans notre série, bien qu'il s'agisse d'un service de médecine interne, les causes infectieuses étaient en tête de liste, il n'a été retrouvé que deux cas de maladies systémiques. Il s'agissait d'un cas de maladie de Still compliquée de SAM, ayant bien évolué sous corticothérapie et Méthotrexate®, et d'un cas de PR. Certains auteurs pensent que le SAM survenant au cours des connectivites seraient plutôt en rapport avec des surinfections qu'avec la maladie inflammatoire elle-même.

Ainsi, le traitement devrait associer des agents anti-infectieux avec une réduction de l'immunosuppression [32]. En plus des surinfections, la iatrogénie pourrait être un facteur déclenchant de SAM. Ravelli a rapporté un cas de SAM survenant suite à l'introduction du Méthotrexate® chez un enfant ayant une polyarthrite chronique juvénile [33].

L'hémophagocytose peut s'associer à une néoplasie. La fréquence de cette association est difficile à préciser, elle est variable selon les séries. Dans la méta-analyse de Karras et al [9], le SAM était secondaire à un lymphome dans 20 % des cas et dans 10% des cas à une autre hémopathie ou une tumeur solide. Le lymphome de haut grade de malignité est l'hémopathie la plus observée en cas de SAM. Dans 70 % des cas, il s'agit d'un lymphome non hodgkinien de phénotype T ou NK. Chez l'un de nos patients, le SAM était associé à une maladie de Hodgkin. Comme autres néoplasies associées au SAM ont été décrits des hémopathies telles que la leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, le myélome multiple, la myélodysplasie, les syndromes myéloprolifératifs ou des tumeurs solides variées [34]. Dans notre série, il y avait un cas de syndrome myélodysplasique associé au SAM.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge du SAM se base sur des traitements symptomatiques, tels que l'équilibre hydroélectrolytique et les transfusions, associés aux traitements étiologiques quand une cause est mise en évidence. Un traitement spécifique à visée anti-phagocytaire est parfois nécessaire, mais aucune étude contrôlée n'a jusqu'à présent été publiée.

Étant données la rareté de ce syndrome et l'hétérogénéité des patients affectés, il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé contrôlé sur le sujet. Les protocoles aspirent tous à atténuer la réponse inflammatoire et à contrôler la prolifération cellulaire, en utilisant des produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et cytotoxiques. Le traitement spécifique, quelle que soit ses modalités, ne paraît indiqué qu'en cas de gravité extrême, avec défaillance multi-viscérale, dont la pathologie causale est contrôlée. Actuellement, pour les SAM infectieux la plupart des auteurs s'accordent à préconiser un traitement associant les corticoïdes (au moins 1 mg/kg par jour) à l'étoposide (VP-16) (100 à 150mg/m²) [16, 35, 36].

L'utilisation d'étoposide, composé cytotoxique sélectif de la lignée monocyttaire, semble être le facteur déterminant de succès du traitement, son administration doit être précoce [37]. L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est actuellement pas recommandée dans le SAM infectieux par manque de preuves, mais

quelques succès ont cependant été enregistrés. Elles ont peu d'intérêt en cas de SAM associé aux cancers ou aux lymphomes [29]. Enfin, la conception physiopathologique actuelle incite à proposer des anticorps tels que les anti-TNF alpha [38] ou d'anti-IL1. Ainsi, il n'y a pas de protocole définitivement établi pour le traitement du SAM. Bien qu'il soit difficile devant un syndrome généralement de grande gravité de proposer des protocoles comparatifs, seuls ceux-ci permettront d'obtenir une avancée thérapeutique.

Le pronostic des SAM secondaires est souvent très mauvais malgré un traitement étiologique adapté. Dans la revue de Karras et al, une évolution fatale était observée dans 49 % des cas. La mortalité était de 28,8 % des SAM dans la revue de Veerakul et al [39]. Dans notre série, 6 de nos patients sont décédés.

Les éléments de mauvais pronostic en cas de SAM sont un âge supérieur à 30 ans, l'association à l'EBV, à un lymphome, un cancer, ou un retard thérapeutique. Une évolution grave avec une défaillance multi-viscérale entrant dans le cadre d'une CIVD, compliquée d'un syndrome hémorragique, d'ictère, de collapsus et de détresse respiratoire peuvent émailler l'évolution de la maladie dans l'hémophagocytose fulminante ou ne répondant pas au traitement [9, 12]. Le SAM constitue une urgence, il doit être mis en évidence et traité précocement.

CONCLUSION

Le SAM est une entité grave, souvent méconnue, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les signes cliniques et biologiques sont peu spécifiques, c'est plutôt leur association qui doit amener le clinicien à évoquer le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique. Le recours aux critères de classification peut aider à établir un diagnostic précoce pour démarrer rapidement un traitement adapté. Le SAM peut être secondaire aux maladies infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. Les infections restent en tête de liste, un bilan infectieux exhaustif est nécessaire, car une antibiothérapie adaptée peut à elle seule sauver le patient.

En zone d'endémie, la tuberculose et la leishmaniose doivent être systématiquement recherchées. Toutefois, même en cas de traitement étiologique, le pronostic peut être sombre dans certains cas, en absence de traitement spécifique de l'hémophagocytose. Une meilleure connaissance de son mécanisme physiopathologique permettrait peut-être l'amélioration du traitement spécifique afin d'améliorer la survie des patients échappant au traitement étiologique.

Abréviations

SAM : Syndrome d'activation macrophagique
 CMV : Cytomégalovirus
 EBV : Epstein barr virus
 HIV : Virus de l'immunodéficience humaine
 CIVD : Coagulation intravasculaire dissiminée
 PR : Polyarthrite rhumatoïde

Références

1. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50:157-74.
2. Menasche G, Feldmann J, Fischer A, Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev* 2005; 203:165-79.
3. Larroche C. Le syndrome d'activation macrophagique acquis de l'adulte : comment le reconnaître et le traiter ? *Joint Bone Spine* 2012; 79(4):356-61.
4. Reiner A, Spivak J. Hemophagocytic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine* 1988; 67:369-88.
5. 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.
6. 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.
7. Risdall R, Brunning R, Hernandez J, Gordon D. Bacteria-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1984; 54:2968-72.
8. Wong K, Chan J. Reactive hémophagocytic syndrome: a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med* 1992; 93:177-80.
9. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne* 2002;23: 768-78.
10. Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M. Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997;89:794-800.
11. Debatty D, Asdrubal J, Menecier-Ossia L, Clavier M, Latrasse J. Syndrome d'activation macrophagique lié à une légionellose. *Med Mal Infect* 2002; 32: 251-2.
12. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-8.
13. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol* 1997;65 : 215-26.
14. Majluf-Cruz A, Sosa-Camas R, Perez-Ramirez O, Rosas-Cabral A, Vargas-Vorackova F, Labardini-Mendez J. Hemophagocytic syndrome associated with haematological neoplasias. *Leuk Res* 1998; 22:893-8.
15. Wong KF, Chan JKC. Hemophagocytic disorders: a review. *Hematol Rev* 1991;5:5-37.
16. Henter JI, Horne A, Arico M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48:124-31.
17. Miyahara M, Sano M, Shibata K, et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics. *Ann Hematol* 2000;79:378-88.
18. Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with HIV: 9 cases and a review. *J Infect* 1997;34:219-25.
19. Bourquelot P, Oksenhendler E, Wolff M, et al. Syndrome d'hémophagocytose au cours de l'infection par le VIH. *Presse Med* 1993; 22:1217-20.
20. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447-54.
21. Nau GJ, Richmond JFL, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:1503-8.
22. Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997;25:1159-64.
23. El Khoury N, Lassoued K, Pellé G, Foucher A, Costa MA, Rondeau E. Syndrome d'activation macrophagique associé à une septicémie à *Escherichia coli* : à propos d'un cas. *Rev Med Interne* 2003;24:688-91.
24. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated haemophagocytic lymphohistiocytosis – case report and systematic review. *J Infect* 2008;56:381-8.
25. Kontopoulou T, Tsaousis G, Vaidakis E, et al. Hemophagocytic syndrome in association with visceral leishmaniasis. *Am J Med* 2002;113: 439-40.
26. Kilani B, Ammari L, Kanoun F, Ben Chaabane T, Abdellatif S, Chaker E. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Int J Infect Dis* 2006; 10:85-6.
27. Marthur P, Samantaray JC, Samanta P. Fatal haemophagocytic syndrome and hepatitis associated with visceral leishmaniasis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:416.
28. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review. *J Infect* 2008;56:381-8.
29. Emmenegger U, Reimers A, Frey U, et al. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002;132:230-6.
30. Wong KF, Hui PK, Chan J, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Int Med* 1991;114:387-90.
31. Katoh N, Gono T, Mitsuhashi S, et al. Haemophagocytic syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2007;46:1809-13.
32. Dhote R, Simon J, Papo T, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis care and research* 2003;49:633-9.
33. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A. Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:865-7.
34. Majluf-Cruz A, Sosa-Camas R, Perez-Ramirez O, Rosas-Cabral A, Vargas-Vorackova F, Labardini-Mendez J. Hemophagocytic syndrome associated with haematological neoplasias. *Leuk Res* 1998;22:893-8.
35. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008;34:1177-87.
36. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814-22.
37. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000;72:1-11.
38. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001;28:2120-4.
39. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr V, Mahasandana C, Jirattanosopa N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children - an analysis of etiology and outcome. *J Med Assoc Thai* 2002;85:530-41.