

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2003

N°

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Médecine Générale

par

***Virginie SAMIT***

Née le 23 octobre 1973 à Limoges (87)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Janvier 2003

---

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE  
A PROPOS DE DEUX CAS PEDIATRIQUES**

---

Président : Monsieur le Professeur Mouzard

Directeur de thèse : Madame le Professeur Lienhardt Roussie

# PLAN

## I. INTRODUCTION

## II. OBSERVATIONS

### A. OBSERVATION N° 1

1. Antécédents.
2. Renseignements cliniques.
3. Renseignements para-cliniques.
4. Prise en charge thérapeutique et recherche étiologique.
5. Evolution.

### B. OBSERVATION N° 2

1. Antécédents.
2. Renseignements cliniques.
3. Renseignements para-cliniques.
4. Prise en charge thérapeutique et recherche étiologique.
5. Evolution.

## III. LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

### A. DEFINITION

### B. HISTORIQUE

## C. PHYSIOPATHOLOGIE

### 1. Rappels physiopathologiques.

- a) Origine des macrophages.
- b) Fonctions des macrophages.
  - La phagocytose.
  - Fonction sécrétrice.
- c) Activation des macrophages.

### 2. Mécanismes et conséquences de l'activation macrophagique inappropriée.

- a) Mécanisme de déclenchement de l'activation macrophagique inappropriée.
- b) Conséquences de l'activation macrophagique inappropriée.

## D. CLASSIFICATION

### 1. Les histiocytoses Langerhansiennes.

### 2. Les histiocytoses hémophagocytaires.

### 3. Les pathologies histiocytaires malignes.

## E. EPIDEMIOLOGIE

### 1. Fréquence.

### 2. Sexe.

### 3. Facteur saisonnier.

### 4. Facteurs ethniques et géographiques.

## F. MANIFESTATIONS CLINIQUES

### 1. Fièvre.

### 2. Hépatosplénomégalie et adénomégalie.

3. Signes cutanés.
4. Signes neurologiques.
5. Autres signes cliniques

## G. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

1. Signes hématologiques.
  - a) La numération formule sanguine.
  - b) Le bilan de coagulation.
2. Bilan biochimique.
  - a) Le bilan hépatique.
  - b) Le bilan inflammatoire.
  - c) Le bilan ferrique.
  - d) Le bilan lipidique.
  - e) Le bilan hydroélectrolytique.
  - f) L'activité NK.

## H. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE

1. Etude médullaire.
2. Etude d'autres tissus.

## I. ETIOLOGIES

1. Le syndrome d'activation macrophagique associé aux infections.
  - a) Le SAM associé à l'EBV.
  - b) Le SAM associé au VIH.
  - c) Le SAM associé aux autres virus.
2. La lymphohistiocytose familiale.
3. Déficit immunitaire avec albinisme partiel.
  - a) La maladie de Chediak-Higashi.
  - b) Le syndrome de Griscelli.

4. Le syndrome de PURTILO ou syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) ou maladie de DUNCAN.

- a) Manifestations cliniques, traitement et pronostic du syndrome de Purtilo

5. Maladies de système

- a) Arthrite juvénile idiopathique.
- b) Lupus érythémateux disséminé.

J. TRAITEMENT

- 1. Traitement symptomatique.
- 2. Traitement étiologique.
- 3. Traitement pathogénique.

K. PRONOSTIC

**IV. DISCUSSION**

A. SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES DEUX OBSERVATIONS

1. Observation n°1.

- a) Synthèse.
- b) Discussion.

2. Observation n°2.

- a) Synthèse.
- b) Discussion.

B. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS À ÉVOQUER DEVANT UNE FIEVRE PROLONGÉE

1. Définition.

2. Principales étiologies.

- a) Fièvres prolongées d'origine infectieuse.
- b) Fièvres prolongées dues aux maladies inflammatoires.
- c) Fièvres prolongées dues aux maladies hématologiques et tumeurs.
- d) Autres causes rares et exceptionnelles.

C. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE D'UNE FIEVRE PROLONGEE

1. L'interrogatoire.

2. L'examen clinique.

D. CONDUITE PRATIQUE DEVANT UN SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

1. Suspecter le diagnostic de SAM.

2. Affirmer le diagnostic de SAM.

3. Evaluer le degré de gravité du SAM.

4. Mener l'enquête étiologique.

5. Faire une synthèse des informations et traiter rapidement.

**V. CONCLUSION**

# **I. INTRODUCTION**

Les syndromes d'activation macrophagique ( SAM) ou syndromes d'activation monocytemacrophagique ou syndromes hémophagocytaires (SM) sont une entité anatomo-clinicobiologique née de la redéfinition récente des pathologies prolifératives de l'histiocyte.

Ces syndromes correspondent à la phagocytose par des cellules du système monocytes-macrophages d'éléments sanguins (érythrocytes, leucocytes, plaquettes et leurs précurseurs).

Cette hémophagocytose peut se rencontrer dans de nombreux tissus (foie, rate, moelle osseuse, ganglions, LCR) au cours des syndromes d'activation macrophagique inappropriée.

On peut rencontrer ces syndromes chez l'enfant comme chez l'adulte.

Ils doivent être évoqués devant un tableau associant fièvre élevée, hépatosplénomégalie, pancytopenie, ictère, hypofibrinémie, hyponatrémie et hypertriglycéridémie.

On observe ces syndromes au cours de pathologies diverses d'origine héréditaire ou acquise :

- Lymphohistiocytose familiale.
- Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP ou syndrome de PURTILO)
- Maladie de CHEDIAK-HIGASHI et apparenté.
- Syndrome hémophagocytaire associé aux infections.
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis.
- Lymphomes (T en particulier).
- Maladies autoimmunes : lupus érythémateux disséminé, arthrite juvénile idiopathique.

L'intrication de plusieurs causes est la situation la plus fréquente.

Le diagnostic différentiel peut être très difficile chez les garçons qui peuvent présenter un syndrome d'activation macrophagique lié à l'EBV compliquant une lymphohistiocytose familiale ou un syndrome XLP.

L'évolution est souvent grave.

Compte tenu des progrès récemment réalisés dans le domaine de la connaissance de ce syndrome, il nous a semblé intéressant d'étudier la place du SAM dans le cadre de la pathologie histiocytaire, son historique, ses manifestations clinico biologiques et cytopathologiques, ses étiologies ainsi que les stratégies thérapeutiques.

Nous étudierons ici le SAM chez l'enfant, excluant de ce fait l'étude du SAM chez l'adulte.

Deux observations de SAM, décrites dans le service de pédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire de Limoges, seront présentées dans un premier temps et ensuite discutées sur le plan étiologique et thérapeutique.

## **II. OBSERVATIONS**

### **A. OBSERVATION N° 1**

#### **1. Antécédents**

Luc... est né le 20 juin 2000, de parents non consanguins, 3<sup>o</sup> d'une fratrie de 3, sans antécédents familiaux particuliers, sans notion de fausse couche, ni de décès dans la période néonatale ou en bas âge dans la famille.

Luc... est né à terme.

Son poids de naissance était de 3 kg 350, sa taille de 52' cm et son périmètre crânien de 34.5 cm.

Le score d'Apgar était de 10/10.

Au moment de sa prise en charge, à l'âge de 10 mois, on ne retrouve pas d'antécédents médicaux particuliers en dehors d'une rhinite, de deux otites et d'une pharyngite.

#### **2. Renseignements cliniques**

L'histoire de la maladie de Luc... débute le 10 Avril 2001 par l'apparition d'une fièvre traitée initialement à domicile, puis hospitalisé le 12 Avril 2001 devant la persistance de cette fièvre avec altération de l'état général malgré un traitement antipyrétique bien conduit.

A l'admission, Lucien pèse 8 kg 610 et mesure 75 cm.

Sa croissance staturo-pondérale, ainsi que son périmètre crânien sont normaux pour son âge.

A son arrivée, l'enfant est asthénique, pâle et fébrile avec des pics à 40°C.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

L'examen pleuro-pulmonaire est normal.

L'examen neurologique est normal ; on ne retrouve notamment pas de signe méningé.

L'examen abdominal retrouve alors une volumineuse splénomégalie, ferme, descendant à l'ombilic, ainsi qu'un débord hépatique ferme de 1.5 cm sous le rebord costal.

Par ailleurs, l'abdomen est souple, dépressible et les fosses lombaires sont libres. Les aires ganglionnaires sont le siège de multiples adénopathies infracentimétriques, un peu fermes dans les aires cervicales, axillaires et inguinales.

Les organes génitaux externes sont normaux, en place.

L'examen ORL retrouve des tympans normaux, un pharynx érythémateux, des amygdales d'aspect normal, et l'absence d'hypertrophie gingivale.

On note l'absence de foyer infectieux patent.

### **3. Renseignements para-cliniques**

Un bilan de première intention est réalisé, à l'admission, retrouvant alors :

- une pancytopénie modérée s'aggravant progressivement :

- Hémoglobine : 8,9 g/100 ml

- GB : 7100 /mm<sup>3</sup>

avec : 11% de polynucléaires neutrophiles

64 % de lymphocytes

20% de lymphocytes activés

1% d'érythroblastes

- Plaquettes : 89 000 /mm<sup>3</sup>

- hypertriglycéridémie à 5,3 g/L (N : 0,2 à 1 g/L)
- hyperferritinémie à 10 841 mg/L (N :10 à100 mg/L)
- LDH à 6110 UI/L (N < 1000 UI/L)
- Hypofibrinogénémie à 1,2 g/L (N :1,80 à 4 g/L)
- Cytolyse hépatique avec : ASAT à 3,5 fois la norme  
ALAT à 2 fois la norme
- le bilan inflammatoire retrouve :
  - une haptoglobine basse, inférieure à 0,35 g/L
  - une CRP à 13 mg/L (N :< 5 mg/L)
  - l'électrophorèse des protéines :
    - albumine normale à 37,5 g/L (N :35-44 g/L)
    - $\alpha$ 1globuline légèrement élevée à 3,2 g/L (N :1 à 3 g/L)
    - $\alpha$ 2globuline normale à 5,8 g/L (N :5 à 8 g/L)
    - $\beta$ globuline normale à 7,5 g/L (N :4 à10 g/L)
    - $\gamma$ globuline normale (N :5 à 12 g/L)
- bilirubine normale
- la fonction rénale est normale
- ECBU stérile
- Coproculture négative
- Hémoculture stérile
- La radiographie du thorax est normale
- L'échographie abdominale retrouve une rate mesurant 84 x

35 mm.

Devant l'association d'une splénomégalie fébrile avec pancytopenie, hyperferritinémie, hyperglycémie, hypofibrinogénémie, cytolyse hépatique, LDH élevé, syndrome mononucléosique et ce malgré l'absence d'hyponatremie, l'hypothèse d'un syndrome d'activation macrophagique est retenue.

Un myélogramme est alors réalisé le 18 Avril 2001. Il retrouve des lignées hématopoïétiques normales pour l'âge avec une population macrophagique modérément augmentée et quelques images d'hémophagocytose.

Cet examen conclut au syndrome d'activation macrophagique modéré.  
Le diagnostic d'activation macrophagique est alors confirmé.

#### **4. Prise en charge thérapeutique et recherche**

##### **étiologique.**

- Prise en charge thérapeutique.

Devant le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique, la persistance du syndrome tumoral franc et de l'asthénie majeure, un traitement par corticoïdes initialement par voie intra veineuse est mis en place, utilisant du SOLUMEDROL\* 25mg par jour, le 21 Avril 2001.

Cette corticothérapie entraîne alors une amélioration rapide et spectaculaire avec la régression des symptômes, une nette diminution de la splénomégalie, une disparition du débord hépatique et l'amélioration progressive des troubles biologiques.

Ainsi le 29 Avril 2001, le bilan biologique de contrôle retrouve :

- hémoglobine : 9,9g / 100ml
- globules blancs : 9300 / mm<sup>3</sup>

avec :- 18% de polynucléaires neutrophiles

- 70% de lymphocytes

- disparition des lymphocytes activés

- plaquettes normales à 421 000 / mm<sup>3</sup>
- transaminases ASAT et ALAT normales
- LDH normales à 734 unités / L
- Triglycérides toujours élevés à 1,9 g/L
- Haptoglobine normale
- CRP < 5 mg/L
- VS à 4 mm à la première heure

Une corticothérapie orale à base de SOLUPRED\* est rapidement instituée en relais de la corticothérapie intra veineuse.

Le SOLUPRED\* est donné à la dose de 20 mg/j pendant 3 semaines, soit jusqu'au 05 Mai 2001. Puis ,on réalise une diminution progressive par paliers de 5 mg/semaine jusqu'à l'arrêt complet du traitement, le 19 mai 2001.

En association à la corticothérapie, est prescrit un traitement adjuvant comportant MOPRAL\* 10 mg/j et GAVISCON\* après les repas.

#### ➤ Recherche étiologique

Une recherche étiologique est entreprise parallèlement à la prise en charge thérapeutique.

Sur le plan bactériologique :

- ✓ Sérologie CMV : négative.
- ✓ Recherche de CMV par l'antigène P 65 sur les leucocytes circulants : négative.
- ✓ Recherche de CMV par PCR : négative.
- ✓ Sérologie hépatite A : négative.
- ✓ Sérologie hépatite B : négative (absence d'antigène HBs, anticorps anti HBs négatifs).
- ✓ Sérologie hépatite C : négative.
- ✓ Sérologies HIV1 et 2 : négatives.
- ✓ Sérologie des griffes de chat : négative.

- ✓ Sérologie Parvovirus B19 : négative.
  - ✓ Recherche Parvovirus par PCR sur la moelle osseuse : négative.
  - ✓ Recherche de l'ADN de Parvovirus B19 : négative.
  - ✓ Sérologie Varicelle Zona : négative (en IgM et IgG).
  - ✓ Sérologie Oreillons : négative (en IgM et IgG).
  - ✓ Sérologie Mycoplasme Pneumoniae : négative (en IgM et IgG).
  - ✓ Sérologie Brucellose : négative.
  - ✓ Sérologie Widal et Felix : négative.
  - ✓ Sérologie Salmonellose : négative.
  - ✓ Sérologie Toxoplasmose : négative.
  - ✓ Sérologie Chlamydia : négative.
  - ✓ Sérologie Leishmaniose : négative.
  - ✓ Absence de Leishmania sur myélogramme.
  - ✓ Virologie des selles : négative pour l'adénovirus, le rétrovirus et les astrovirus.
  - ✓ Anticorps anti-Bartonella Hencelae en IgG : négatifs.
  - ✓ Coproculture : négative.
  - ✓ Parasitologie des selles : négative.
  - ✓ ECBU stérile.
  - ✓ Hémocultures : négatives à J7.
  - ✓ Prélèvement de gorge : nombreux pseudomonas aeroginosas sensible à l'Amikacine.
  - ✓ Recherche de l'ADN de l'EBV en PCR sur la moelle : positive (le 18 Avril 2001).
  - ✓ La répétition des sérologies de l'EBV a permis de mettre en évidence des IgG anti-VCA positives dès le 17 Avril, alors que la positivité des IgG anti-EA n'est apparue que lors du bilan du 6 Juin ; quant aux anti-EBNA, elles sont restées négatives.
- Ces résultats sont reportés dans le tableau suivant :

<i>Sérologies EBV</i>	<i>17 Avril 2001</i>	<i>21 Mai 2001</i>	<i>6 Juin 2001</i>
IgM anti-VCA	-	-	-
IgG anti-VCA	+	+	+
IgG anti-EA	-	-	+
IgG anti-EBNA	-	-	-

Ces derniers résultats permettent de suspecter l'incrimination de l'EBV dans le déclenchement du SAM sans préjuger de l'origine exacte de ce syndrome.

La recherche d'une pathologie sous-jacente est alors entreprise dans le même temps.

✓ Le bilan immunitaire :

- dosage des sous-populations lymphocytaires par cytométrie montre :

CD4 : 5%	CD56 : 5%
CD8 : 89%	CD2 : 95%
CD3 : 90%	CD25 : 2%
CD16 : 6%	

On retrouve donc une population lymphoïde T circulante composée de 88% de lymphocytes T activés avec une inversion majeure du rapport T4/T8.

- phénotype des lymphocytes : pas d'anomalie.

- dosage pondéral des immunoglobulines IgG, IgA, IgM : normal pour l'âge.

- typage HLA des parents et de la fratrie à la recherche d'une maladie héréditaire, la lymphohistiocytose familiale, s'est avérée négative.

- ✓ Le bilan d'auto-immunité : normale.
- ✓ Absence de granulation de Chediak sur le frottis sanguin.
- ✓ L'étude microscopique du cheveu de Lucien ne montre pas d'anomalie.
- ✓ Le bilan génétique :
  - la recherche du syndrome de PURTILO par séquençage du gène SAP (SH2D1A) ne met pas en évidence de mutation dans ce gène.
  - Le séquençage du gène LYST, responsable de la maladie de CHEDIAK-HIGASHI et localisé sur la région chromosomique 1q42.1-q42.2 n'a pas été recherché en raison de l'absence d'inclusions géantes typiques de l'affection lors de l'étude du frottis sanguin.
  - Le séquençage des gènes de la maladie de GRISCELLI Myosine 5a et RAB27A n'ont pas été recherchés en raison du phénotype et de l'absence de lésion microscopique à l'étude du cheveu.
  - L'expression de perforine est normale, permettant de rejeter le diagnostic de la lymphohistiocytose familiale.
- ✓ Le bilan métabolique :
  - la chromatographie des acides aminés est normale, éliminant alors l'intolérance aux protéines dibasiques et l'acédémie propionique.
  - le dosage sphingomyélinase est normal, écartant le diagnostic de NIEMANN-PICK A et B.
  - la recherche d'une maladie de NIEMANN-PICK C par culture des fibroblastes est négative.
  - L'activité glucocérébrosidase est normale, éliminant le diagnostic d'une maladie de GAUCHER.

## **5. Evolution.**

La première poussée du SAM a été traitée par corticothérapie débutée le 21 Avril 2001 et arrêtée le 11 Mai 2001.

L'évolution immédiate a alors été favorable sous ce traitement corticoïde avec l'obtention très rapidement de l'apyrexie, une diminution du volume de la rate et une correction des paramètres biologiques.

L'évolution de Mai 2001 à Novembre 2001 a été marquée par la persistance d'une splénomégalie sans autre stigmata d'activation en dehors d'un épisode fébrile associé à une angine érythémato-pultacée le 20 Mai 2001.

Luc... a présenté une deuxième poussée le 12 Novembre 2001 alors qu'il n'avait plus de traitement par corticoïdes depuis 6 mois, associée à une fièvre, une splénomégalie importante et biologiquement, une cytolyse importante (ASATx8 et ALATx6), une anémie avec une hémoglobine à 10,6 g, et une hyperferritinémie à 1595 (N= 10 à 100).

Le myélogramme alors réalisé retrouve une moelle riche avec quelques macrophages et monocytes activés sans image d'hémophagocytose.

Cette deuxième poussée a été traitée par une corticothérapie, SOLUPRED\* à la dose de 20 mg par jour pendant trois semaines puis une diminution de 5 mg tous les 10 jours jusqu'à l'arrêt du traitement le 15 Janvier 2002.

La réponse à cette corticothérapie n'a été que partielle puisqu'il persistait une splénomégalie et biologiquement des stigmates d'activation :

- Leuconeutropénie.
- Hypertriglycéridémie.
- Thrombopénie modérée.
- Cytolyse importante à partir du 9 Janvier 2002.

L'enfant a présenté, un mois après l'arrêt de cette deuxième corticothérapie, un troisième épisode d'activation plus marqué, avec une fièvre, une splénomégalie toujours très importante à 13cm, une hépatomégalie modérée et sur le plan biologique une leuconéutropénie, une thrombopénie et une cytolysé avec des ASAT et ALAT à 4 fois la normale. La fibrine et la ferritine étaient normales.

Un traitement symptomatique a alors été instauré, associant Paracétamol, AINS et désinfections rhinopharyngées.

Devant la persistance de ces symptômes cliniques et des signes biologiques, un traitement par CICLOSPORINE a été débuté le 5 Mars 2002.

L'évolution immédiate sous CICLOSPORINE (NEORAL\* per os 20 mg 2 fois par jour) a été moyennement favorable.

En effet, à J6, l'enfant était beaucoup moins fébrile avec néanmoins 2 pics les 8 et 10 Mars 2002.

On notait une disparition de l'hépatomégalie mais la persistance d'une splénomégalie en fosse iliaque gauche stable.

Sur le plan biologique :

- amélioration de la leuconéutropénie : GB 2100/mm<sup>3</sup> et PNN 400/mm<sup>3</sup> le 11 Mars 2002.
- Une anémie à 6,5 g/100 ml le 6 Mars 2002 ayant nécessité une transfusion d'un culot globulaire permettant d'obtenir le 11 Mars 2002 une hémoglobine stable à 8,7 g/100 ml.
- Amélioration de la thrombopénie avec des plaquettes à 113 000/mm<sup>3</sup> le 11 Mars 2002.
- Fibrine normale.
- Persistance d'une hypertriglycéridémie modérée à 1,9 mmol/L.
- Correction de l'hyponatrémie.
- Hyperferritinémie à 446 µg/L.
- Sur le plan hépatique, dans un premier temps, amélioration de la cytolysé puis réaugmentation des ASAT et ALAT.

Luc... a présenté une nouvelle poussée sous traitement par CICLOSPORINE le 8 Avril 2002.

Devant la persistance de cette très volumineuse splénomégalie et l'absence de diagnostic étiologique, il a alors été décidé d'une splénectomie à visée diagnostique.

La splénectomie est réalisée le 19 Avril 2002. Les suites opératoires sont simples.

L'aspect histologique retrouvé est celui d'une couronne de cellules épithéloïdes entourant les centres germinatifs. Il s'agit donc d'équivalents de granulomes.

Dans les suites de cette splénectomie, l'équilibration du traitement par CICLOSPORINE à 0,3 ml deux fois par jour, a permis de normaliser tous les stigmates d'activation clinique et biologique.

La numération s'est quasiment normalisée avec cependant la persistance d'une neutropénie modérée et d'une anémie à 9,8 g/dL.

Le bilan hépatique et les triglycérides se sont normalisés.

La thrombocytose post splénectomie est restée modérée.

Un mois après la splénectomie, on peut noter, le 15 Mai 2002, la persistance d'une cytolyse biologique avec une lignée sanguine normale en dehors d'une hyperplaquettose liée à la splénectomie.

Par ailleurs, il est retrouvé la persistance de 1% de lymphocytes activés, sans signe biologique autre de réactivation.

Le 3 Juillet 2002, Luc... présente une nouvelle récurrence d'activation macrophagique avec une cytolyse persistante et une discrète note cholestatique.

Devant cette cytolyse hépatique et en raison des atypies de présentation du SAM de Luc... et de l'histologie très particulière de la rate, une ponction biopsie hépatique est alors réalisée le 19 Juillet 2002.

Celle-ci retrouve un infiltrat lympho-histiocytaire très modéré au niveau des espaces portes et des sinusoides.

Cet aspect est compatible avec celui observé dans les lymphohistiocytoses.

Par la suite, Lucien a présenté plusieurs épisodes fébriles, résolutifs spontanément et sans résultat contributif aux différents examens réalisés.

A ce jour, aucune étiologie n'a été retenue pour son syndrome d'activation macrophagique.

## **B. OBSERVATION N° 2**

### **1. Antécédents.**

Mar..... est née le 1° Juin 1996 de parents non consanguins.

Parmi ses antécédents personnels, nous retrouvons un asthme et une allergie aux acariens avec comme traitement de fond ZYRTEC\* et VENTOLINE\*.

Parmi les antécédents familiaux, nous notons une schizophrénie chez la mère, avec un lourd traitement neuroleptique.

### **2. Renseignements cliniques.**

L'histoire de la maladie de Mar... débute fin Avril 2002 par l'apparition d'une hyperthermie.

Elle est dans un premier temps traitée à domicile pour une bronchite et otite.

Malgré ce traitement, l'hyperthermie persiste. Un ECBU est réalisé et revient stérile.

Un nouveau traitement par OROKEN\*, puis en association avec AUGMENTIN\*, est mis en place.

Cette nouvelle antibiothérapie n'a aucun effet et l'enfant est alors hospitalisée le 5 Mai 2002.

A l'admission, Marion semble avoir perdu 2 kg en trois mois. Elle est asthénique. Elle présente une pâleur cutanéomuqueuse et une altération de l'état général.

L'examen cardio-vasculaire est normal.

L'examen pleuro-pulmonaire est normal.

L'examen abdominal retrouve un abdomen volumineux, une circulation veineuse collatérale ainsi qu'une hépatosplénomégalie douloureuse. Les bruits hydro-aériques étaient perçus.

L'interrogatoire retrouve une tendance à la constipation conduisant à la prescription, au début de l'hospitalisation, de DEBRIDAT\* et NORMACOL\*.

L'examen des aires ganglionnaires retrouve de multiples adénopathies cervicales à droite, sus-claviculaires à gauche et inguinales, toutes inférieures à 1 cm.

L'examen ORL retrouve une angine érythémato-pultacée.

### **3. Renseignements para-cliniques.**

Un bilan de première intention est réalisé à l'admission retrouvant alors :

- une pancytopenie modérée s'aggravant progressivement avec :

- hémoglobine à 11 g/dL le 5/05, et à 10,2 g/dL le 7/05.
- GB à 5500/mm<sup>3</sup> avec hyperbasophilie le 5/05, et à 4700/mm<sup>3</sup> le 7/05.
- Thrombopénie à 88000/mm<sup>3</sup> le 7/05.

- hyperferritinémie à 10594 ng/mL.
- Hypofibrinogénémie à 1,37 g/L.
- LDH à 2975 U/L.

- Hypertriglycémie et hypercholestérolémie.
- Cytolyse hépatique avec ASAT à 461 U/L et ALAT à 283 U/L.
- La vitesse de sédimentation est à 22/50.
- La radiographie pulmonaire de face retrouve un syndrome bronchique bilatéral et un aspect infiltré des 2 champs pulmonaires.
- L'échographie abdominale le 6 Mai 2002 retrouve une hépatosplénomégalie, des adénopathies latéro-aortiques et un épanchement pleural.

Devant l'ensemble de ces résultats : splénomégalie fébrile avec pancytopenie, hyperferritinémie, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie, cytolysse hépatique, LDH élevés, l'hypothèse d'un SAM est retenue.

Un myélogramme est alors réalisé.

Il montre une augmentation de la population macrophagique avec des signes francs d'activation et des signes d'hémophagocytose des trois lignées médullaires.

Ce résultat est donc en faveur d'un SAM.

#### **4. Prise en charge thérapeutique et recherche étiologique.**

- Prise en charge thérapeutique.

Devant le diagnostic de SAM, un traitement par corticoïdes est débuté le 10 Mai 2002, per os, utilisant le SOLUPRED\* à la dose de 2 mg/kg/j.

A la sortie le 14 Mai 2002, l'examen sous corticothérapie, montre une amélioration avec une diminution de la splénomégalie mesurée alors à 10 cm et une diminution de l'hépatomégalie à 12 cm. Il persiste une adénopathie inguinale droite.

Sur le plan biologique, on observe également une amélioration avec :

- ASAT à 230 U/L et ALAT à 193 U/L.
- LDH à 2436 U/L.
- Ferritinémie à 6000 ng/ml.

La corticothérapie orale a été poursuivie à domicile à la dose de 40 mg/jour jusqu'au 11 Juin 2002.

En association à cette corticothérapie, un traitement adjuvant est prescrit comportant MOPRAL\* 20 mg/j et PARACETAMOL à la demande.

➤ Recherche étiologique.

Une recherche étiologique est entreprise en parallèle, à la prise en charge thérapeutique.

Sur le plan bactériologique et virologique :

- ✓ Sérologies herpès : négatives.
- ✓ Sérologie hépatite A : négative.
- ✓ Sérologie hépatite B : négative.
- ✓ Sérologie HIV : négative.
- ✓ Sérologie HTLV : négative.
- ✓ Sérologie varicelle et zona : négative.
- ✓ Sérologie oreillons : négative.
- ✓ Sérologie rougeole : négative.
- ✓ Sérologie rubéole : négative.
- ✓ Sérologie adénovirus : IgG positif, IgM négatif.
- ✓ Sérologie enterovirus : négative.
- ✓ Sérologie mycoplasme pneumoniae : IgG positif, IgM négatif.
- ✓ Sérologie des griffes du chat : négative.
- ✓ Sérologie Epstein-Barr : positif (IgG anti-VCA positifs ; IgG anti-EA positifs ; IgG anti-EBNA positifs ; anticorps hétérophiles positifs).

PCR : négative. ✓ Recherche d'EBV sur la moelle osseuse par technique  
négative. ✓ Sérologie CMV : négative.  
négative. ✓ Recherche du CMV sur la moelle osseuse par PCR :  
négative. ✓ Recherche d'HHV6 sur moelle osseuse par PCR :

L'ensemble de ces résultats conclut à une infection à Epstein-Barr virus (EBV) récente.

Par ailleurs, il est licite de suspecter l'incrimination de l'EBV dans le déclenchement du SAM.

### **5. Evolution.**

L'évolution immédiate de cette poussée d'activation macrophagique, sous corticothérapie à 2 mg/kg/j, a été rapidement favorable cliniquement et biologiquement.

Ainsi le 14 Mai 2002 (traitement débuté le 10 Mai 2002), l'hépatomégalie diminue : la flèche hépatique est mesurée à 12 cm.

La splénomégalie n'est plus mesurée qu'à 10 cm.

Il persiste une adénopathie inguinale droite.

Sur le plan biologique ; on note également une amélioration avec :

- une diminution des TGO à 233 U/L et TGP à 193 U/L, les LDH à 2436 U/L.
- la ferritine diminue à 600 mg/mL.

Devant cette évolution satisfaisante, le traitement par SOLUPRED\* est poursuivi à domicile à la dose de 40 mg/j.

Le 21 Mai 2002, toujours sous corticothérapie, Marion présente un bon état général. Il persiste des adénopathies inguinales bilatérales, une hépatosplénomégalie importante mais ayant régressée par rapport aux mesures précédentes d'environ 1 cm.

Le bilan biologique retrouve alors une nette amélioration :

- GB à 6700/mm<sup>3</sup>.
- Hémoglobine à 10,4 g/100 ml
- Plaquettes à 298000/mm<sup>3</sup>
- ASAT à 92 UI/L, ALAT à 117 UI/L, LDH à 986 UI/L.
- Triglycérides à 2,7 mmol/L, cholestérol total à 5,7 mmol/L.
- Ferritine à 734 mg/mL.

Ainsi donc le SAM est en bonne évolution de régression sous traitement. Celui-ci est poursuivi à la même dose.

Le 28 Mai 2002, l'examen retrouve une disparition clinique de l'hépatosplénomégalie confirmée par l'échographie.

Le bilan biologique confirme cette bonne évolution :

- GB à 6200/mm<sup>3</sup>.
- Hémoglobine à 11,5 g/100 ml.
- Plaquettes à 449000/mm<sup>3</sup>
- Fibrinogène à 1,83 g/l.
- TGO à 35 UI/L, TGP à 70 UI/L, LDH à 530 UI/L.
- Triglycérides à 3,5 mmol/L, cholestérol total à 6,2 mmol/L.

Le traitement par paracétamol est alors arrêté alors que les corticoïdes sont poursuivis aux mêmes doses.

Le 11 Juin 2002, devant le bon état général de Marion, la disparition de l'hépatosplénomégalie et l'amélioration biologique, il est décidé une diminution de la dose de SOLUPRED\* à 40 mg 1 jour/2.

Par la suite, les doses ont été réduites à 20 mg 1 jour/2 le 25 Juin 2002.

Le 24 juillet 2002, l'examen clinique de Marion est normal mais on note une discrète reprise de la cytolyse hépatique avec une élévation mineure des transaminases.

Le bilan recontrôlé le 6 Juin, montre une normalisation du bilan hépatique associée à une échographie abdominale normale.

La décroissance progressive des corticoïdes a donc été poursuivie par paliers de 2 mg par semaine.

Le traitement a été arrêté mi-Septembre 2002, sans problème particulier.

	5/05	8/05	13/05	21/05	28/05	11/06	25/06	24/07	6/08	27/08
<b>GB</b>	4.45.10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	4700	4000	6700	6200	7900	5500	5700	5700	6500
<b>Hémoglobine</b>	10,6	10,2	9,4	10,4	11,5	12,2	12,2	12,1	12,6	12,8
<b>Plaquettes</b>	71000	88000	127000	298000	449000	473000	333000	322000	4860000	4930000
<b>fibrine</b>	1,08	1,37	1,55		1,83	1,52	2,21	1,77	1,72	1,76
<b>LDH</b>	2933	2975	2436	986	530				439	454
<b>TGO</b>	443	461	233	92	35	26	44	60	38	29
<b>TGP</b>	239	283	193	117	70	21	63	123	46	23
<b>ferritine</b>	>1000	10954	6037,8	734,4		17				
<b>triglycérides</b>		6		2,7	3,5	1,3	0,7	0,7	0,7	0,6
<b>foie</b>		+++			0	0	0	0	0	0
<b>rate</b>		+++			0	0	0	0	0	0
<b>corticoïdes</b>		40mg/j	40mg/j	40mg/j	40mg/j	40mg 1j/2	20mg/j	20mg 1j/2	10mg 1j/2	6mg 1j/2

### **III. LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.**

#### **A. DEFINITION** (11-30)

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou syndrome d'activation monocytemacrophagique, ou encore, syndrome hémophagocytaire (SH), représente l'ensemble des manifestations clinico-biologiques des pathologies désignées sous le terme d'histiocytoses hémophagocytaires.

L'histiocyte macrophage, plus couramment appelé macrophage, équivalent tissulaire du monocyte sanguin, est une cellule d'origine médullaire et appartient au système des phagocytes mononucléés.

Il est donc licite de classer la "pathologie du macrophage" au sein du très vaste cadre des histiocytoses.

Les histiocytoses se définissent comme étant des pathologies prolifératives de l'histiocyte et peuvent être divisées en trois groupes :

- les histiocytoses à cellules de Langerhans
- les pathologies histiocytaires malignes
- les histiocytoses hémophagocytaires (histiocytoses liées à des monocytes différents des cellules de Langerhans).

Ce sont ces histiocytoses hémophagocytaires qui se manifestent par un SAM.

Le SAM se définit par l'association de manifestations clinico-biologiques à une prolifération médullaire et systémique de macrophages bénins activés, phagocytant des érythrocytes ou encore cellules sanguines.

Ce syndrome est la traduction clinico-biologique d'une activation macrophagique inappropriée avec hémophagocytose.

Le SAM est très souvent, mais pas de façon systématique, associé à une pathologie sous-jacente qu'il peut même révéler :

- immunodéficience
- infection
- pathologie néoplasique
- maladie dysimmunitaire

Ainsi on qualifie, alors, ce syndrome de SAM "réactionnel".

## **B. HISTORIQUE** (25)

Grâce aux progrès obtenus en hémato-immunologie, est apparue progressivement la notion d'activation macrophagique puis, peu à peu, celle de syndrome d'activation lymphohistiocytaire tel qu'il est conçu actuellement.

Enumérons les grandes étapes de cette avancée :

➤ 1887 Metchinikoff décrit de grandes cellules phagocytaires présentes dans les ganglions, le foie et les poumons. Il utilise alors le terme de "macrophage" par opposition aux microphages existants dans la sang : les polynucléaires.

➤ 1924 Aschoff rassemble les différentes populations macrophagiques sous le terme de « système reticulo-endothélial »

➤ 1939 Scott R.B. et Robb-Smith A.H.T.(41) isolent à partir de 10 observations, une entité anatomoclinique qu'ils nomment "réticulose histiocytaire médullaire".

Cette affection, survenant chez l'adulte, sans prédominance de sexe, est caractérisée par une fièvre, un amaigrissement, une hépatosplénomégalie, des adénopathies disséminées, et sur le plan biologique par une anémie (monocytaire le plus souvent), une leuconéutropénie fréquente, et une thrombopénie.

Son évolution est alors rapidement fatale.

L'autopsie permet l'identification de critères histo-pathologiques de base : « prolifération systématisée d'histiocytes érythrophagocytaires et de leurs précurseurs dans le système lympho-réticulaire ».

➤ A la suite de cette description de Scott et Robb-Smith, (41) cette affection a été décrite selon la même terminologie et par de nombreux auteurs, certains apportant quelques données complémentaires comme :

- Marshall A.H.E en 1956 (24), qui constate une anomalie des tests hépatiques à type de cholestase.

- Grennberg E. en 1962 (14), qui souligne pour la première fois, l'intérêt de l'étude de l'aspiration de la moelle osseuse du vivant du malade dans le diagnostic précoce de cette affection.

- A noter qu'auparavant, en 1952 (25), Farquhar et Clareaux , avaient reconnu une lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, présentant un mode de transmission autosomale récessif, fréquemment associé à une consanguinité parentale. Ils l'appellent "réticulose hémophagocytaire familiale".

➤ 1962 Mackeness (25) utilise pour la première fois le terme d'"activation" quand il met en évidence la possibilité pour les macrophages, dans des circonstances particulières, de détruire des bactéries intracellulaires et des cellules tumorales, en, même temps qu'il décrit des modifications de leur morphologie, de leurs propriétés enzymatiques et de leurs capacités de phagocytose.

➤ 1966 Rappaport H (35) introduit le terme général d'"histiocytose maligne", définie par une prolifération systémique, progressive et invasive, d'histiocytes morphologiquement atypiques et de précurseurs. Sa description clinique et histologique est un peu différente : la maladie peut survenir chez l'enfant ou l'adulte, son début est insidieux et l'on peut distinguer une forme clinique à début cutané et une forme viscérale.

Sur le plan histologique, la prolifération est multifocale (ganglions, foie, rate, moelle osseuse et peau) et constituée d'histiocytes de degrés de différenciations divers.

➤ Par la suite, les termes de réticulose médullaire histiocytaire et d'histiocytose maligne sont employés comme synonymes dans la littérature. Ils définissent une "prolifération systémique néoplasique d'histiocytes et de leurs précurseurs".

Cependant en 1975, Dao C. (8) publie une observation et émet des réserves quant au caractère néoplasique des cellules, et donc au caractère néoplasique de l'infection.

Il propose alors, compte tenu de l'absence de destruction tissulaire, de distinguer cette entité de l'histiocytose maligne, et de la désigner par le terme d'"histiocytose de Scott et Robb-Smith".

Cette distinction fondamentale n'a cependant pas été reprise dans la littérature et les deux termes de réticulose médullaire histiocytaire et histiocytose maligne ont été employés comme synonymes pendant plusieurs années encore.

➤ Parallèlement, quelques auteurs s'interrogent quant à l'existence d'une étiologie possible, notamment infectieuse, de cette affection :

- En 1965, Boake W.C. (4) relate la survenue d'une "réticulose médullaire histiocytaire" chez un père et son fils à quelques semaines d'intervalle.

- En 1967, Zinkham W.H. rapporte 21 observations de nouveau-nés présentant une rougeole congénitale, accompagnée d'une réticulose médullaire histiocytaire.

- En 1975, Chandra P. rapporte 2 observations de réticulose médullaire histiocytaire, l'une associée à une tuberculose, l'autre sans association à une infection, mais toutes deux d'évolution totalement réversible, ce qui n'avait jamais été décrit jusque là.

➤ 1979 Risdall R.J. (40) permet une nouvelle avancée dans le domaine des histiocytoses.

Il présente 19 observations qu'il distingue de l'histiocytose maligne, en observant le caractère réversible de la prolifération systémique d'histiocytes associés dans 15 cas à une infection virale documentée.

Cette prolifération macrophagique lui apparaît résulter d'une réaction immunitaire inappropriée mais non maligne, ce qui la distingue donc de l'histiocytose maligne.

Il définit alors, une nouvelle entité de nature réactionnelle et propose l'appellation de "syndrome hémophagocytaire associé aux virus" (SMAV ou Virus Associated hémophagocytic syndrom).

Cette identification du syndrome hémophagocytaire, et sa séparation de l'histiocytose maligne, a constitué une étape importante dans les explications des pathologies à prolifération histiocytaire.

➤ Par la suite, de nombreux auteurs rapportent des observations de syndromes identiques, ajoutant de multiples étiologies infectieuses : virales, mais aussi bactériennes, parasitaires et mycosiques.

C'est ainsi, qu'en 1984, Risdall (39) décrit ce processus en association avec une infection bactérienne, utilisant le terme de syndrome hémophagocytaire associé aux bactéries (SHAB).

D'autres étiologies non-infectieuses sont également rapportées : immunodéficiences, affections néoplasiques et maladies à médiation immunitaire.

En 1987, Chan J.K.C. suggère donc l'appellation plus générale de " syndrome hémophagocytaire réactionnel".

➤ 1987 L'histiocyte society (23) propose une classification afin de distinguer et de redéfinir les différentes pathologies prolifératives histiocytaires.

Cette classification est fondée sur des critères anatomopathologiques et permet la distinction de trois groupes d'histiocytoses :

- Classe I : les histiocytoses de Langerhans.
- Classe II : les histiocytoses avec cellules phagocytaires mononucléés autres que les cellules de Langerhans.
- Classe III : les désordres histiocytaires malins.

➤ Grâce aux nouvelles techniques d'immunophénotypage, de la biologie moléculaire et d'autres techniques permettant la détermination des antigènes de surface, la distinction a pu être établie entre les pathologies histiocytaires malignes et le syndrome d'activation macrophagique associé à une pathologie (30).

Actuellement les critères anatomopathologiques et clinico-biologiques définissant le syndrome d'activation macrophagique sont clairement établis et ses étiologies sont mieux cernées.(11-30).

Cependant, l'existence de signes cliniques et biologiques non univoques, la diversité des étiologies et des populations concernées et la variabilité du degré de gravité, font que ce syndrome reste encore rarement diagnostiqué à ce jour.

## **C. PHYSIOPATHOLOGIE.**

### **1. Rappels physiopathologiques.(38)**

#### a) Origine des macrophages.

Le macrophage tissulaire (ou histiocyte macrophagique), le monocyte sanguin et leurs précurseurs médullaires (cellules souches, monoblastes, promonocytes) appartiennent à une même lignée cellulaire.

Ils constituent dans l'organisme le système mononucléé phagocytaire.

Le macrophage est donc d'origine médullaire. Il est issu de la lignée monocyttaire.

Il est l'équivalent mature intra-tissulaire du monocyte sanguin (cellule circulante), après que celui-ci ait franchi la barrière vasculaire.

On peut, afin de mieux comprendre, séparer les cellules matures intra-tissulaires en deux compartiments :

- les cellules phagocytaires : elles sont appelées de façon variable selon le tissu dans lequel elles ont élu domicile.

C'est ainsi que l'on retrouve le macrophage alvéolaire du poumon, la cellule de KUPFFER du foie, l'histiocyte du tissu conjonctif, l'ostéoclaste de l'os.

Ces macrophages tissulaires sont ubiquistes.

- les cellules accessoires de l'immunité : elles sont concentrées dans les ganglions, la peau, les muqueuses et la rate.

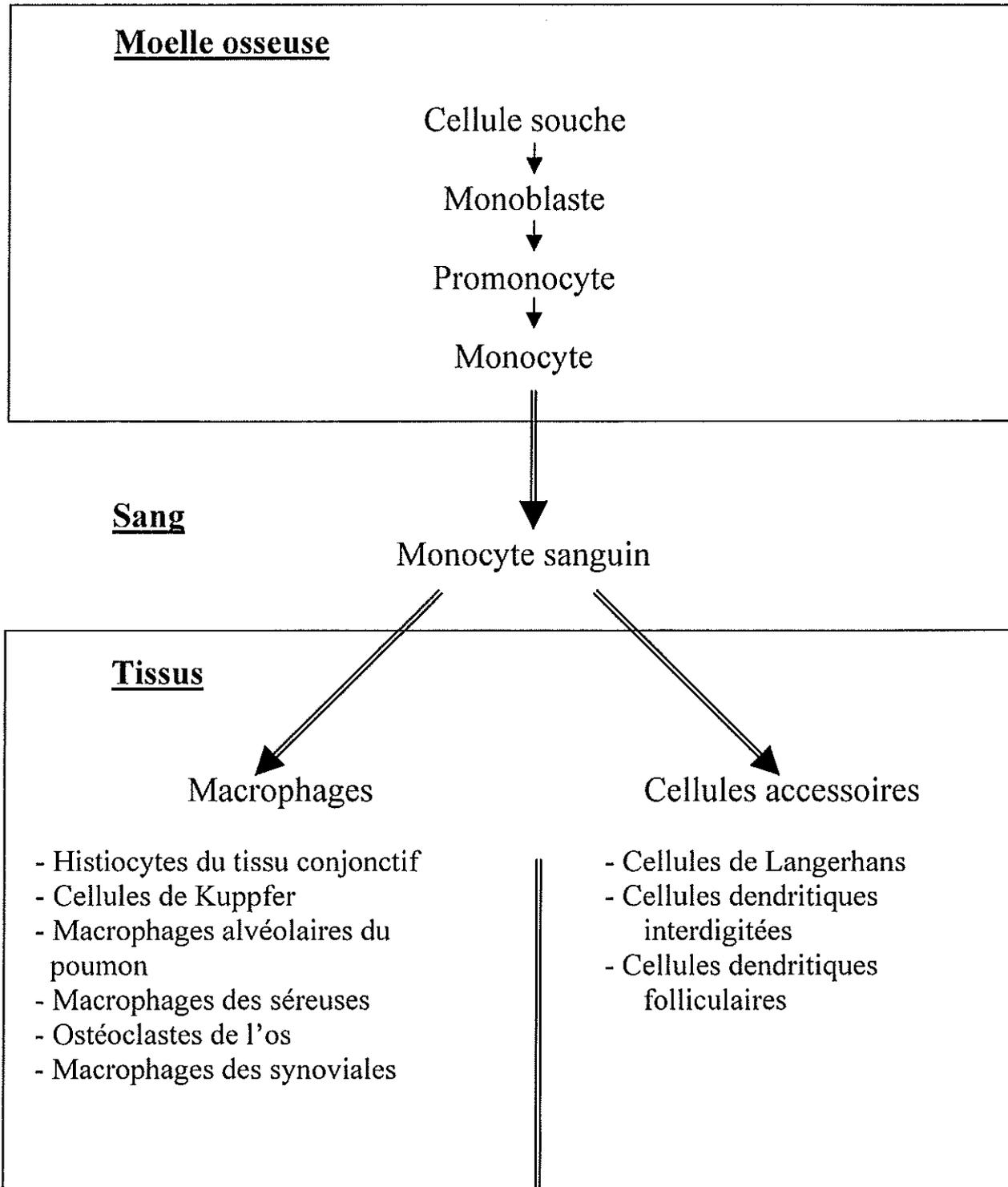
Elles sont représentées par les cellules de LANGERHANS (dans la peau et les muqueuses), les cellules dendritiques interdigitées et les cellules dendritiques folliculaires des ganglions.

Ces cellules sont caractérisées d'accessoires sur leurs critères fonctionnels : elles ont principalement un rôle de présentation de l'antigène et d'induction de la réaction mixte lymphocytaire.

Leur propriété de phagocytose est par contre beaucoup plus accessoire.

Le schéma 1, page suivante, représente de manière simple l'origine des macrophages et leur évolution de la moelle osseuse vers les tissus.

## L'origine des macrophages



SCHEMA 1

Les macrophages présentent des antigènes et des récepteurs à la surface de leur membrane, indispensables pour leur identification immunocytochimique et l'exercice de leur fonction :

- les marqueurs de membranes sont représentés par les antigènes de membrane propres aux macrophages, les antigènes du complexe d'histocompatibilité de classe I et de classe II, et les antigènes de différenciation.

- Les récepteurs de membranes comptent des récepteurs pour les immunoglobulines.

Ces récepteurs permettent aux macrophages de reconnaître et de détruire des cibles recouvertes d'IgG ou d'IgE.

Les macrophages possèdent également des récepteurs pour certaines fractions activées du complément.

Par ailleurs, on retrouve également des récepteurs membranaires pour les hormones, pour les facteurs chimiotactiques et pour certaines lymphokines.

Ces récepteurs jouent un rôle fondamental dans l'activation des macrophages.

## b) Fonctions des macrophages.

### ➤ La phagocytose.

La fonction des macrophages ne se limite pas à cette seule capacité de phagocytose.

Néanmoins, cette fonction est fondamentale notamment pour assurer les mécanismes de défense anti-infectieuse et l'épuration de toutes particules étrangères ainsi que les auto-constituants de l'organisme (les globules rouges en fin de vie par exemple).

Par définition, la phagocytose correspond à l'ingestion (endocytose) de particules étrangères par la cellule.

Cette phagocytose peut-être divisée en quatre étapes :

1. *Le chimiotactisme* caractérisé par le déplacement actif du macrophage vers la substance qui l'attire.

2. *L'adhésion* du macrophage à la particule à ingérer. Cette étape met en jeu les récepteurs de membrane du macrophage.

3. *L'endocytose* : une expansion cytoplasmique englobe progressivement la particule. Celle-ci se trouve alors incluse dans une vacuole, le phagosome.

4. *La fusion* du phagosome au lysosome qui est un organite intracytoplasmique riche en enzymes lytiques.

Il se constitue alors le phagolysosome au sein duquel la particule se trouve au contact du matériel de destruction du lysosome.

Il résulte de cette étape une destruction de l'agent pathogène ingéré.

Outre la phagocytose de micro-organismes étrangers, la macrophage activé va être capable de lyser certaines cellules cibles : cellules recouvertes d'anticorps, cellules tumorales, cellules allogéniques reconnues par les lymphocytes T après activation.

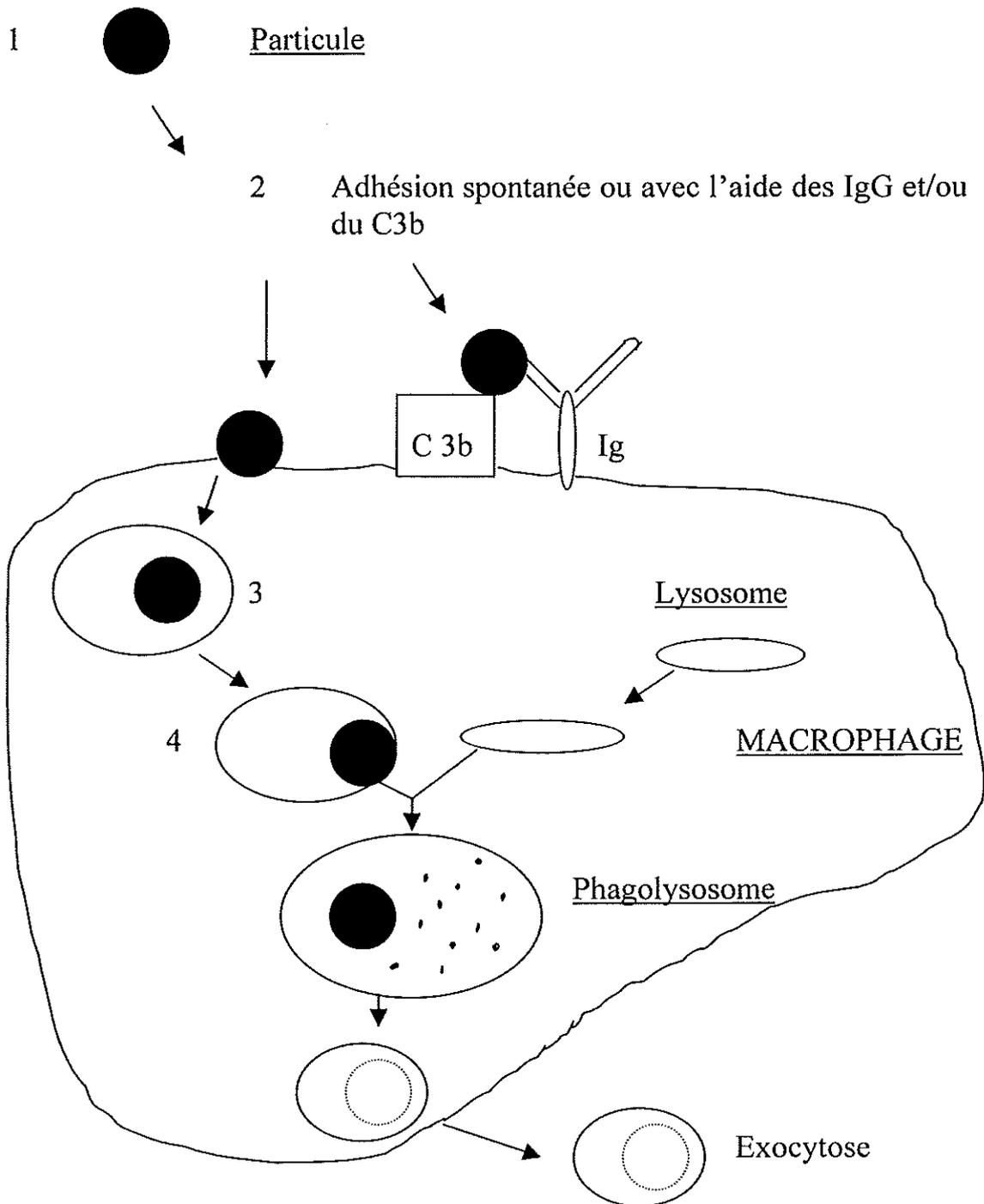
Le macrophage est le seul élément cellulaire de l'organisme à posséder cette fonction de macrophagocytose.

Le schéma 2 représente les quatre étapes de la phagocytose.

SCHEMA 2 :

Les étapes de la phagocytose :

- 1 Chimiotactisme
- 2 Adhésion
- 3 Endocytose
- 4 Fusion et destruction intra cellulaire



➤ Fonction sécrétrice.

Les macrophages sont capables de libérer dans le milieu extra-cellulaire certaines substances qu'ils synthétisent eux-mêmes.

Les macrophages activés peuvent sécréter :

- Des enzymes.
- Des cytokines possédant une action hormonale s'exerçant à distance sur certaines cellules cibles :

- *IL 1* (interleukine 1) sécrétée par le macrophage activé par l'INF $\gamma$  (interférons  $\gamma$ ), lui même secrété par les cellules T, ou par les endotoxines bactériennes.

IL1 a une action systémique : elle produit la fièvre, induit la sécrétion hépatique de protéines inflammatoires ; elle est également à l'origine du relargage de polynucléaires neutrophiles par la moelle osseuse et l'activation des lymphocytes T.

- *IL 6* : sécrétée par le macrophage activé, elle a une action sur la prolifération des lymphocytes B et sur la synthèse des protéines de l'inflammation.

- *TNF  $\alpha$*  (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) a une action quasi identique à celle des IL 1 mais il n'active pas les lymphocytes T.

Par ailleurs, le TNF  $\alpha$  produit par le macrophage activé est lui même un facteur d'induction de la production d'IL 1 par les macrophages ou par les cellules endothéliales.

- *GM-CSF* (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) joue un rôle dans l'hématopoïèse.

- Autres facteurs : PDGF, fibrinonectine, somatomédine.

Ces facteurs entraînent, d'une part, le recrutement et la mobilisation des cellules mésenchymateuses et, d'autre part, la prolifération de ces cellules au cours des phénomènes de réparation post inflammatoire.

➤ La coopération macrophages-lymphocytes dans la défense immunitaire.

Le rôle des macrophages dans les réponses immunes est primordiale.

Le macrophage a pour rôle principal de présenter l'antigène aux lymphocytes T. D'autre part il active ces mêmes lymphocytes T par la sécrétion d'IL 1.

Le macrophage prépare l'antigène (Ag) par une dégradation partielle. Il exprime ensuite, à sa surface membranaire les fragments antigéniques qui se couplent aux molécules qui portent les antigènes d'histocompatibilité de classe II.

La reconnaissance spécifique de l'Ag par le lymphocyte T est alors possible.

Le lymphocyte T, ainsi activé, secrète l'INF  $\gamma$  qui agit à son tour sur le macrophage, créant une boucle d'auto-amplification réciproque permettant la constitution des granulomes.

### c) Activation des macrophages (schéma 3).

L'activation des macrophages désigne l'accentuation de leurs caractéristiques physiologiques :

- Augmentation de leur pouvoir de phagocytose.
- Augmentation de leur pouvoir bactéricide et tumoricide.
- Augmentation de leur fonction sécrétrice.

Cette activation des macrophages est obtenue sous l'effet de plusieurs cytokines :

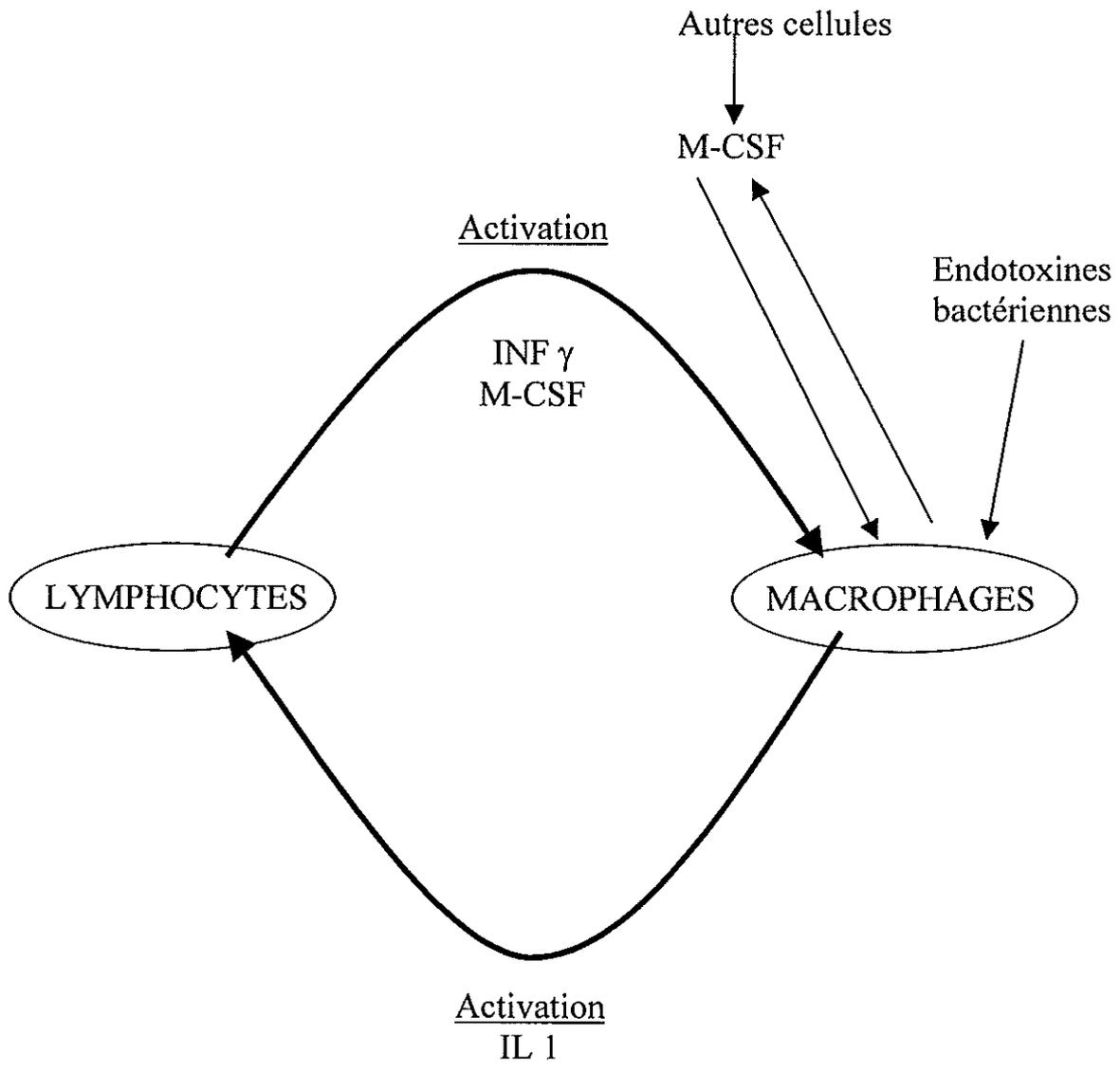
- INF  $\gamma$  secrétée par les lymphocytes T activés.
- M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor)

secrétée par les lymphocytes T activés, mais aussi par d'autres cellules comme les cellules endothéliales, les fibroblastes ainsi que par les macrophages activés eux-mêmes.

Les endotoxines bactériennes activent également fortement les macrophages.

Le schéma 3 représente la boucle de stimulation réciproque entre les macrophages et les lymphocytes.

Boucle de stimulation réciproque entre macrophages et lymphocytes (38)



SCHEMA 3

## 2. Mécanismes et conséquences de l'activation macrophagique inappropriée.

L'activation macrophagique est donc la conséquence d'une réaction immunologique normale conduisant à la synthèse et à la libération de médiateurs (les cytokines) qui déclenchent les différents événements des réactions inflammatoires et immunitaires.

Dans certaines conditions, cette activation peut prendre une telle ampleur qu'elle est alors qualifiée d'"inappropriée" et qu'elle est responsable de manifestations pathologiques désignées sous le nom de SAM.

a) Mécanismes de déclenchement de l'activation macrophagique inappropriée.(20-30)

Si le SAM révèle ou complique assez rarement des affections qui sont, elles, fréquentes, c'est qu'il existe probablement une susceptibilité individuelle d'origine génétique (LHF) et/ou acquise (immunodéficiences) face à sa survenue.

Dans plusieurs observations de SAM, ont été constatées des perturbations des taux sériques de certaines cytokines, principalement d'origine lymphocytaire T, suggérant qu'une dysrégulation de lymphocytes T pourrait être à l'origine de l'activation macrophagique inappropriée (20).

Les mécanismes pouvant conduire à l'activation inappropriée des macrophages sont probablement multiples :

- Une prolifération et activation d'un clone de lymphocytes T, producteurs de cytokines, activant les macrophages au cours des lymphomes et dans certains SAM liés à l'EBV.

- L'exagération d'une réaction physiologique d'activation macrophagique lors d'une infection, en général provoquée par des microorganismes à croissance intra-cellulaire et principalement en cours de déficit immunitaire.

Cette exagération peut-être liée :

- A une charge infectieuse trop importante.
- A un déficit des mécanismes de rétrocontrôle de l'activation macrophagique.
- A un trouble de la coopération lymphocytes T-macrophages avec la boucle de stimulation réciproque, la cellule initialement responsable pouvant être l'une ou l'autre.

Ainsi la survenue d'une pathologie (infectieuse, néoplasique ou inflammatoire) sur un terrain génétique ou acquis favorisant, est responsable d'une réaction inflammatoire considérable induisant une hypercytokinémie.

Les deux cytokines dont la responsabilité semble établie dans le déclenchement d'un SAM sont l'INF  $\gamma$  et le M-CSF.

Les taux de ces deux cytokines ont été retrouvés extrêmement élevés chez 21 patients ayant un SAM en phase active. Ces taux retournent à un taux normal lors de la rémission (19).

Chez 5 autres patients présentant un SAM, le taux de M-CSF était à plus de 3 fois la normale et diminuait pendant la rémission, de façon parallèle au taux de la ferritine et au degré d'infiltration macrophagique.

b) Conséquences de l'activation macrophagique inappropriée (20).

La plupart des symptômes et des anomalies biologiques du SAM sont expliquées par l'activation macrophagique inappropriée, non contrôlée, et par les propriétés des diverses cytokines relarguées alors en excès par les macrophages.

L'IL 1 et le TNF  $\alpha$  sont responsables de la fièvre élevée quasi constante et probablement de l'atteinte hépatique.

Les anomalies de la coagulation sont dues à la sécrétion d'activateurs du plasminogène.

Les cytopénies sont liées à la phagocytose des cellules sanguines mais aussi des précurseurs, ainsi qu'à l'action opposée des cytokines cytopéniantes (TNF  $\alpha$ ) et de celles stimulant la pousse des granuleux (IL 1, IL 6, GM-CSF).

Le M-CSF pourrait avoir une action propre thrombopéniante.

Il existe une corrélation entre le taux de cytokines et l'évolution clinique du syndrome hémophagocytaire.

Leur détection suit étroitement son évolution. En effet, ils disparaissent en phase de rémission clinique et réapparaissent lors des rechutes.

Il a été montré que l'hypercytokinémie est corrélée à l'activité du syndrome hémophagocytaire, l'INF  $\gamma$  en particulier, et à son pronostic.

Olga en 1993 retrouve un taux élevé d'INF  $\gamma$  dans 100% des sérums obtenus durant la phase active fébrile et l'a même détecté chez un patient un jour avant la rechute de la fièvre.

Le fait que les taux d'INF  $\gamma$  augmentent rapidement avec la détérioration clinique, suggère que les taux sériques de cytokines inflammatoires peuvent être un marqueur sensible de l'activité du SAM.

L'élévation de la ferritine est directement liée à l'accumulation de ferritine dans les macrophages lors de la phagocytose des globules rouges.

Il est probable que l'hyperferritinémie soit un témoin direct de l'activation macrophagique (20-26).

Ainsi l'hyperferritinémie peut-être considérée comme un marqueur simple et direct d'activation macrophagique.

L'inhibition de la lipoprotéine lipase par le TNF serait responsable de l'élévation des triglycérides.

## **D. CLASSIFICATION.** (30)

La classification des histiocytoses connaît de constants remaniements.

Cette classification comporte, en effet, des difficultés qui lui sont propres :

- il existe encore des imprécisions sur la définition du système monocyte-macrophage.
- Il persiste des difficultés pour isoler la population histiocytaire des autres cellules.
- Il reste également difficile de définir le caractère malin d'une prolifération histiocytaire.

En 1987, (23) en tenant compte de ces difficultés, "l'histiocyte society" a proposé une classification essentiellement fondée sur des critères anatomo-pathologiques.

Cette classification divise les pathologies histiocytaires en trois groupes :

- les histiocytoses de classe I : histiocytoses à cellules de LANGERHANS : les histiocytoses langerhansiennes.
- Les histiocytoses de classe II : histiocytoses liées à des monocytes différents des cellules de LANGERHANS : les histiocytoses hémophagocytaires.
- Les histiocytoses de classe III : les pathologies histiocytaires malignes.

### **1-les histiocytoses langerhansiennes.**

Anciennement appelées histiocytoses X, elles englobent différentes formes cliniques :

- La maladie de LETTERER-SIWE.
- La maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.
- La dermite de HASHIMOTO-PRITZKER.
- Le granulome éosinophile.

Ces pathologies sont marquées par une prolifération et une accumulation de cellules accessoires de l'immunité.

Elles ont en commun leur aspect histologique caractérisé par une infiltration diffuse, à des degrés variables, par des cellules de LANGERHANS non phagocytaires et sans caractère de malignité.

## **2-les histiocytoses hémophagocytaires.**

Elles sont caractérisées par la prolifération de cellules macrophagiques phagocytaires, non langerhansiennes et sans caractère de malignité.

Ces histiocytoses hémophagocytaires regroupent :

- La lymphohistiocytose familiale.
- Les syndromes hémophagocytaires associés à une infection (Infection Associated Hemophagocytic Syndrome ou SHAI).
- Les syndromes hémophagocytaires associés aux maladies inflammatoires (lupus érythémateux disséminé, forme systémique d'arthrite chronique juvénile).
- Les syndromes hémophagocytaires associés à certains déficits immunitaires primitifs ( maladie de CHEDIAK-HIGASHI, syndrome de PURTILO, syndrome d'OWENN).
- Les autres histiocytoses de classe II regroupent des maladies extrêmement rares chez l'enfant :

- L'histiocytose sinusienne ou maladie de ROSAI-DORFMAN. Cette maladie est plus fréquente pendant les deux premières décennies de la vie et les patients présentent de volumineuses adénopathies dans un contexte d'altération fébrile de l'état général.

Sur le plan histologique, une prolifération histiocytaire au niveau des sinus et des ganglions atteints est retrouvée dans le cytoplasme de ces cellules.

- La réticulohistiocytose bénigne.
- Le xanthogranulome juvénile.
- L'acrodermite papulaire.
- Les maladies unicellulaires.

✓ La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale.(26-44)

Cette pathologie atteint le nourrisson et l'enfant très jeune (2/3 des enfants déclarent la maladie dans les six premiers mois de vie).

Elle se distingue dans cette classification des syndromes hémophagocytaires associés à une infection sur un unique critère : pour affirmer le diagnostic de lymphohistiocytose familiale, il faut un antécédent familial d'histiocytose hémophagocytaire.

Cette notion d'antécédent familial suggère un mode de transmission autosomique récessif de cette maladie, non confirmé à ce jour.

Par ailleurs, les manifestations cliniques, biologiques et anatomo-pathologiques de la lymphohistiocytose familiale sont identiques à celles de SHAI.

Toutefois, outre la fièvre et l'altération de l'état général, l'hépatosplénomégalie est constante.

Des signes cutanés sont fréquents. Les enfants présentent souvent des œdèmes des extrémités et l'atteinte neurologique avec irritabilité, somnolence, confusion, voire coma, syndrome méningé crises comitiales est assez fréquente et assez caractéristique de la maladie.

Le tableau biologique est caractéristique.

Les signes hématologiques sont dominés par l'anémie et la thrombopénie. La coagulopathie est constante ainsi que la cytolyse.

L'hypertriglycéridémie manque rarement au tableau.

Souvent on note une hyponatrémie.

Le myélogramme objective l'infiltration histiocytaire avec hémophagocytose et il existe toujours une lymphocytose activée.

L'évolution de la lymphohistiocytose familiale n'est qu'exceptionnellement favorable.

✓ Les syndromes hémophagocytaires associés à une infection (SHAI ou IAHS).

Les SHAI sont caractérisés par la présence, au sein des tissus, d'histiocytes bénins phagocytant les éléments figurés du sang ( hémophagocytose), témoignant d'une activation macrophagique inappropriée.

Ils définissent une entité anatomo-clinique.

Cette entité a été initialement définie, sous le terme de SHAV (40), comme étant un ensemble de manifestations clinico-biologiques se produisant en réponse à une infection virale chez l'immunodéprimé.

La notion de SHAV a ensuite été étendue et ce terme a été utilisé chez l'adulte mais aussi chez l'enfant, non obligatoirement immunodéprimé.

Il a également été admis que le SHAV ne survenait pas uniquement en réponse à une infection virale.

D'autres pathologies ont été rapportées comme étant potentiellement responsables : infections bactériennes, pathologies dysimmunes, pathologies néoplasiques.

Dans d'autres cas, aucune étiologie n'était retrouvée.

Au terme de SHAV, l'"histiocyte society" a donc préféré le terme de SHAI.

En fait, en 1987 CHAN avait défini cette entité sous le terme de « syndrome d'activation macrophagique réactionnel », terme plus général et plus représentatif des étiologies diverses de ce syndrome.

Ainsi les histiocytoses hémophagocytaires avec SAM réactionnel se manifestent par un SAM, chez l'adulte ou chez l'enfant, immunodéprimé ou non, en réponse ou non à une pathologie sous-jacente, d'origine infectieuse ou non.

### **3-les pathologies histiocytaires malignes.**

Elles se distinguent des deux autres classes d'histiocytoses par la prolifération d'histiocytes-macrophages présentant des caractères de malignité.

Elles sont représentées par la leucémie aiguë monoblastique, le lymphome histiocytaire vrai (exceptionnel chez l'enfant), et l'histiocytose maligne.

Le tableau 1 suivant récapitule la classification des pathologies histiocytaires.

## CLASSIFICATION DES PATHOLOGIES HISTIOCYTAIRES (30-20)

### CLASSE I : Histiocytoses Langerhansiennes

- Histiocytose X
- Apparentés à l'histiocytose X :
  - Maladie de LETTERER SIWE
  - Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN
  - Granulome éosinophile

### CLASSE II : Histiocytoses hémophagocytaires

(ou histiocytoses non langerhansiennes)

- lymphohistiocytose familiale
- histiocytoses hémophagocytaires réactionnelles
- histiocytoses sinusiennes ou Maladie de ROSAI-DORFFMAN

### CLASSE III : Pathologies histiocytaires malignes

- Leucémies aiguës monoblastiques.
- Histiocytose maligne.
- Lymphome histiocytaire vrai.

TABLEAU 1

## **E. EPIDEMIOLOGIE**

### **1. Fréquence.**

Le SAM est rare mais n'est pas exceptionnel.

Calculée à partir de prélèvements médullaires, sa prévalence est de 0,8 à 1% (11).

L'incidence annuelle de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est estimée, selon les chiffres rapportés en 1991 en Suède, à 1,2 cas par million d'enfants de moins de 15 ans par an.

Selon cette même étude rétrospective, la lymphohistiocytose familiale a une fréquence globale de l'ordre de 1 cas pour 50 000 naissances.

C'est une pathologie rare, mais dont la fréquence in vivo, comparée à celle de certaines séries autopsiques, est sans doute sous-estimée.

### **2. Sexe.**

Le SAM peut survenir à tout âge avec une légère prédominance masculine (sex-ratio de 1,5 à 2,5) comme il a été rapporté par ALBERT en 1992 (11).

### **3. Facteur saisonnier.**

Le modèle saisonnier semble indiquer que les cas de lymphohistiocytoses hémophagocytaires sont rencontrés plus souvent en été.

### **4. Facteurs ethniques et géographiques.**

D'un point de vue ethnique, toutes les populations sont touchées, mais la fréquence des pathologies associées peut-être variable en fonction de la population considérée (11).

En effet, la nature des infections causales prédominantes varie selon l'origine géographique des patients : (11)

- En France et aux Etats-Unis, les infections virales (herpès virus) représentent 56% des cas, alors que les bacilles GRAM-représentent 18%.
- A Hong Kong, l'origine bactérienne est prédominante ; elle représente 71% des cas dont la moitié à Cocci GRAM+.
- Elle peut-être parasitaire sous d'autres climats comme la Leishmaniose en Tunisie (décrit par Nadrid A et Al).

## **F. MANIFESTATIONS CLINIQUES.**

Les premiers signes cliniques sont dans l'immense majorité des cas : fièvre inexplicquée d'intensité croissante, irritabilité, enfant globalement douloureux, œdèmes, hépatosplénomégalie, perte de poids.

Quelle que soit la nature de la symptomatologie initiale, il est relativement fréquent que l'installation du syndrome hémophagocytaire se traduise par une détérioration brutale de l'état général.

### **1. Fièvre.**

La fièvre élevée et parfois oscillante domine le tableau clinique. Elle est présente dans 93 à 100 % des cas au diagnostic et peut-être accompagnée de frissons, de sueurs, d'arthralgies et de myalgies.

Quasiment constamment s'y associe une altération de l'état général, souvent accompagnée de pâleur.

L'absence de la fièvre doit faire remettre en question le diagnostic de SAM.

## **2. Hépatosplénomégalie et adénomégalie.**

L'hépatomégalie et/ou la splénomégalie peuvent apparaître secondairement et devenir pseudo-tumorales.

Les adénopathies périphériques sont retrouvées dans 17 à 52 % des cas, au diagnostic.

Cette organomégalie est en rapport avec l'infiltration des organes hématopoïétiques par le contingent histiocytaire. Même si son expression est variable, elle manque rarement totalement au tableau clinique.

La fièvre et la splénomégalie sont les signes le plus souvent rencontrés.

## **3. Signes cutanés.**

Les manifestations cutanées dans le SAM sont présentes au diagnostic dans 3 à 65 % des cas.

Il s'agit principalement d'un exanthème maculo-papuleux (éruption morbiliforme ou rash cutané), et plus rarement de nodules, lésions de vascularite, purpura ou panniculite cytophagique (46).

Un ictère peut être présent, lié à l'atteinte hépatique.

## **4. Signes neurologiques.**

Les signes neurologiques, selon TIAB en 1996, sont plus souvent associés aux formes infantiles (46).

Il s'agit d'irritabilité, de somnolence, de confusion voire de coma, de syndrome méningé, d'attitude en opisthotonos, de crises comitiales, de difficultés à la marche, d'ataxie, de nystagmus, de troubles visuels, de paralysie des nerfs crâniens, d'hémiplégie et/ou tétraplégie ou d'autres signes non spécifiques d'hyperpression intracrânienne, de retard du développement psychomoteur.

Il a également été décrit une polyneuropathie sensitivomotrice subaiguë avec réduction des fibres myélinisées et des lésions axonales sévères.

Ces signes peuvent précéder les symptômes systémiques de la lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Il est alors retrouvé une infiltration lymphohistiocytaire diffuse du système nerveux central avec erythrophagocytose.

Certains symptômes neurologiques pourraient être en rapport avec une inflammation localisée du système nerveux central avec nécrose secondairement.

Les paralysies des nerfs crâniens, et l'opisthotonos pourraient être la conséquence de l'augmentation de la pression intracrânienne associée à la réaction inflammatoire.

L'aspect IRM des atteintes cérébrales du SAM a été étudié par R.TALEB et A.GOLDENBERG et publié en 1998 lors des journées françaises de radiologie.

Les auteurs rapportent deux observations d'enfants de 5 et 14 ans, hospitalisés pour troubles neurologiques graves (déficit moteur, troubles du comportement, état de mal convulsif).

Une IRM cérébrale a alors été pratiquée, chez ces 2 enfants, en période aiguë, puis répétée sur une période de 2 ans.

L'un était suivi pour cécité familiale et l'autre pour lymphohistiocytose familiale sans trouble neurologique antérieur.

Les auteurs ont pu constater des hypersignaux T2 très étendus de la substance blanche avec pour un patient, des prises de contraste en mottes.

Pour les 2 enfants, ces lésions sont devenues nécrotiques, alors que cliniquement leur état s'améliorait.

### **5. Autres signes cliniques.**

L'ictère, les œdèmes périphériques, plus ou moins associés à une ascite, un épanchement pleural ou péricardique, quand ils apparaissent sont généralement plus tardifs.

La survenue d'œdèmes est une complication classique du SAM, surtout chez l'enfant, souvent témoin d'une évolution sévère.

D'autres signes sont plus rares, comme la bronchopneumopathie, la diarrhée, les nausées, vomissements, anorexie, les signes infectieux ORL, pendant la phase prodromique.

L'existence d'une atteinte des séreuses, d'hémorragies viscérales, d'un syndrome de détresse respiratoire, de signes neurologiques, d'une insuffisance rénale, traduit un tableau de défaillance polyviscérale.

Tous ces différents signes objectifs du SAM sont souvent intriqués avec les signes cliniques liés à la pathologie sous-jacente.

Le tableau clinique du SAM n'est pas univoque.

Il peut refléter la diversité des étiologies, la diversité des populations concernées, ainsi que la variabilité du degré de gravité.

## **G. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES.**

### **1. Signes hématologiques.**

Les anomalies hématologiques, de constitution et/ou d'aggravation brutale, réalisent, dans environ 75 % des cas, une pancytopenie et dans tous les cas une bicytopenie (11).

La pancytopenie résulte d'un mécanisme mixte :

- Par infiltration tissulaire
- Par libération de facteurs plasmatiques inhibant

l'hématopoïèse comme le TNF  $\alpha$  et l'INF  $\gamma$ .

#### a) La numération formule sanguine (NFS).

- L'anémie est l'anomalie la plus fréquente. Elle est présente au diagnostic dans 89 à 100 % des cas.

Le taux d'hémoglobine est variable, souvent aux alentours de 8 à 9 g/dL, mais peut être bien inférieur.

Son mécanisme est mixte :

- Central, par avortement intra cellulaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques.
- Périphérique, par erythrophagocytose.

Ceci explique le caractère particulier de cette anémie : elle est normochrome, normocytaire et peu régénérative avec cependant des stigmates d'anémie périphérique (chute de l'haptoglobine et erythrocytose médullaire).

- La thrombopénie est présente dans 87 % des cas.

Elle est précoce et fréquente.

Elle peut être importante, inférieure à 25 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> et de manière générale, elle est inférieure à 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>.

Son caractère mixte, central et périphérique, en complique la prise en charge transfusionnelle.

- La leucopénie est présente dans 61 à 74 % des cas.

Elle est donc fréquente mais moins constante.

Exceptionnellement, une hyperleucocytose peut même être retrouvée.

- La neutropénie est souvent absente à la phase diagnostique, et on peut même, au contraire, noter une myélémie témoin de la régénération médullaire.

La déplétion médullaire progressive rend compte de la neutropénie rencontrée à la suite de l'évolution.

- La lymphopénie est plus fréquente que la neutopénie.

Le nombre et l'aspect des lymphocytes sont souvent altérés.

Le nombre de lymphocytes CD3+ est normal ou discrètement augmenté, et le rapport CD4 / CD8 est habituellement inversé.

En revanche, le nombre de lymphocytes B est normal ou légèrement diminué.

- Sont aussi parfois observés sur les lames sanguines : des histiocytes circulants, des monocytes atypiques vacuolés ou des histiocytes avec images d'hémophagocytose.

b) Le bilan de coagulation.

Le bilan de coagulation est perturbé dans 49 à 66 % des cas.

Cette coagulopathie associe à des degrés divers une hypofibrinogénémie, des anomalies des taux de facteurs de coagulation, et une baisse du taux de prothrombine (TP).

Le TP est donc fréquemment abaissé.

Le TCA (taux de céphaline activée) peut être allongé.

Une hypofibrinogénémie isolée est observée dans plus de la moitié des cas. Le taux de fibrinogène est alors souvent inférieur à 1,5 g/L.

La présence de produits de dégradation de la fibrine (PDF) et de complexes solubles (CS) est possible.

Les troubles de la coagulation peuvent relever d'une coagulation intra vasculaire disséminé (CIVD) associant une thrombopénie, une hypofibrinogénémie, un TCA allongé, un TP effondré, une diminution des facteurs de coagulation, présence en grande quantité des PDF et CS (complexes solubles).

L'existence d'une CIVD est de signification péjorative.

L'insuffisance hépatocellulaire peut également être la cause des perturbations du bilan de coagulation associant un TCA allongé, un TP effondré, une diminution parallèle de tous les facteurs de coagulation synthétisés par le foie.

## **2. Bilan biochimique.**

a) Le bilan hépatique.

Une altération du bilan hépatique est très souvent retrouvée (environ 75 % des cas).

D'intensité variable, elle associe une cytolyse précoce et une cholestase souvent plus tardive, ictérique ou non.

L'élévation du taux sanguin des LDH (lactates deshydrogénases) est très fréquemment notée.

Des stigmates d'insuffisance hépatocellulaire peuvent apparaître au cours de l'évolution.

b) Le bilan inflammatoire.

Une paradoxale normalité de la vitesse de sédimentation (VS) est parfois signalée (11).

D'une manière générale, la VS et la Protéine C réactive (CRP) ne semblent pas influencées par le SAM en lui-même, mais peuvent l'être par des pathologies associées.

Le taux sérique des Ig est variable.

c) Le bilan ferrique.

L'hyperferritinémie, quasi constante, peut atteindre mille fois sa valeur normale. Ces taux souvent considérables ne peuvent pas être expliqués par le syndrome inflammatoire, ni la cytolyse.

Il est possible que l'hyperferritinémie soit un témoin direct de l'activation macrophagique.

La ferritinémie serait un marqueur de l'intensité de la maladie, de l'efficacité thérapeutique et un facteur pronostique.

d) Le bilan lipidique.

Une hypertriglyceridémie est fréquente et souvent précoce, le plus souvent supérieure à 2 g/L.

Très caractéristique, elle est associée à une augmentation des lipoprotéines de très basse densité : VLDL ; alors que la cholestérolémie est normale.

e) Le bilan hydroélectrolytique.

Une hyponatrémie est peu fréquente au cours des SAM.

Elle est secondaire à une hypoalbuminémie et à l'hémodilution qu'elle entraîne, qui peuvent compliquer l'évolution des SAM (19).

Des perturbations de la fonction rénale ont également été rapportées, avec augmentation de l'urémie et de la créatininémie.

f) Quant à l'activité NK, si elle est mesurée, elle est diminuée.

Les taux de M-CSF circulant sont constamment élevés chez les patients avec un syndrome hémophagocytaire, par rapport à une population normale.

De plus, les taux semblent être corrélés au statut clinique, normalisés par les traitements entraînant une rémission, et élevés lors des rechutes.

Il semble que l'examen biologique qui se positive précocement, avec une excellente sensibilité au cours de l'évolution du SAM, de réalisation simple et rapide, soit le dosage de la triglycéridémie à jeun et la ferritinémie.

Les autres examens intéressants sont la recherche d'une cytopénie, une hémolyse, avec une hyperbilirubinémie et une élévation des LDH.

Hormis ces différents signes biologiques objectifs du SAM, d'autres signes biologiques peuvent être intriqués : comme le tableau clinique, le tableau biologique peut être le reflet de la pathologie sous-jacente éventuelle et/ou du degré de gravité.

## **H. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE.**

Par définition, le diagnostic de SAM repose sur la mise en évidence d'une activité hémophagocytaire des histiocytes, en particulier médullaire.

Bien que tous les organes puissent être envahis, les organes les plus fréquemment atteints sont la rate, le foie, la moelle osseuse, le système nerveux central et les ganglions.

Cependant la mise en évidence d'images d'hémophagocytose n'est pas suffisante pour affirmer le diagnostic : elle doit être associée à un tableau clinique et biologique cohérent.

En effet, l'histiocytose hémophagocytaire n'est pas spécifique du SAM.

Certaines cellules malignes (leucémiques, myélomateuses ou lymphomateuses) peuvent être les auteurs d'une erythrophagocytose sans qu'il existe de manifestations clinico-biologiques suspectes de SAM.

De même, une histiocytose hémophagocytaire peut être observée chez des patients polyinfectés, polytransfusés (1), au cours de l'infection par le VIH (20) ou au cours de syndromes hémolytiques d'origines congénitales ou acquises, sans que l'on puisse affirmer le diagnostic de SAM.

L'existence d'images d'hémophagocytose ne doit donc pas conduire au diagnostic de SAM si le contexte clinique et biologique n'en est pas évocateur.

### **1. Etude médullaire.**

L'activité hémophagocytaire est le plus souvent aisément reconnaissable sur les frottis de moelle osseuse.

A cet égard, le myélogramme est généralement plus rentable que la biopsie ostéo- médullaire.

Le myélogramme, généralement plus utile au diagnostic et moins agressif que la biopsie ostéo médullaire, révèle dans 95 % des cas, au sein d'une moelle de richesse normale ou augmentée, la présence d'histiocytes macrophages matures, bien différenciés sans atypie cytologique.

Ces histiocytes macrophages phagocytent activement les cellules sanguines (hématies et plaquettes en particulier, mais aussi polynucléaires neutrophiles, lymphocytes erythroblastes et myélocytes).

Ces macrophages cytophagiques représentent dans 75 % des cas, plus de 5 % des éléments médullaires (1).

Si le plus souvent l'infiltration macrophagique est évidente, la rareté et la fragilité de ces éléments peuvent obliger à une recherche attentive, en particulier en périphérie des étalements, et au besoin répétée.

L'examen à l'état frais ( en contraste de phase ou après coloration au bleu crésyl) pourrait diminuer ces difficultés d'identification.

WONG en 1992 propose comme critère diagnostique un nombre de macrophages médullaires supérieur à 2 % des cellules nucléées au myélogramme.

Mais d'autres études ont montré que le degré d'infiltration n'est pas toujours en rapport avec la gravité du tableau et son évolution, et que le myélogramme trop précoce peut être non contributif, alors que l'hémophagocytose peut déjà être retrouvée dans la rate.

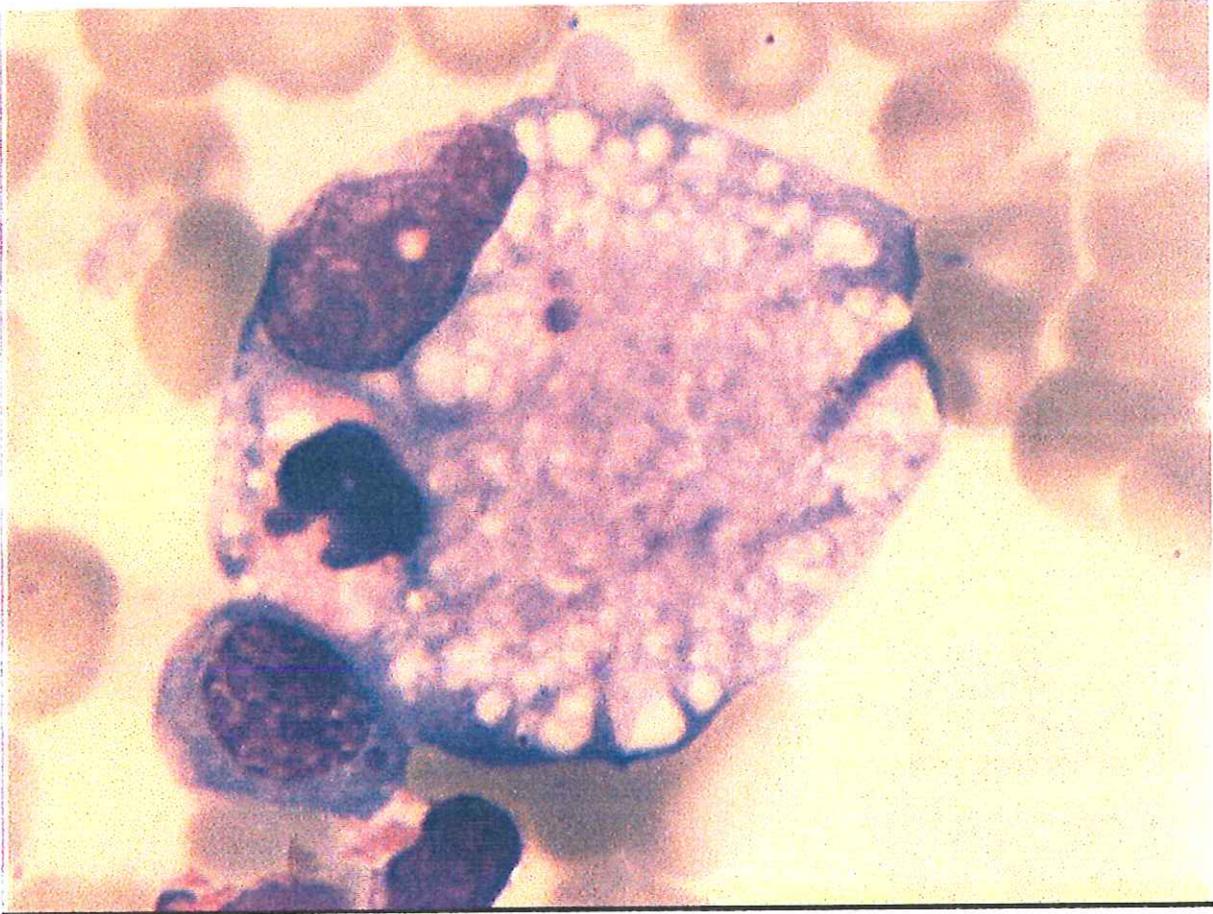
L'activité hématopoïétique est souvent conservée, au moins au stade initial, et la cellularité est normale sinon accrue.

Les mégacaryocytes sont souvent en nombre normal, sinon augmenté.

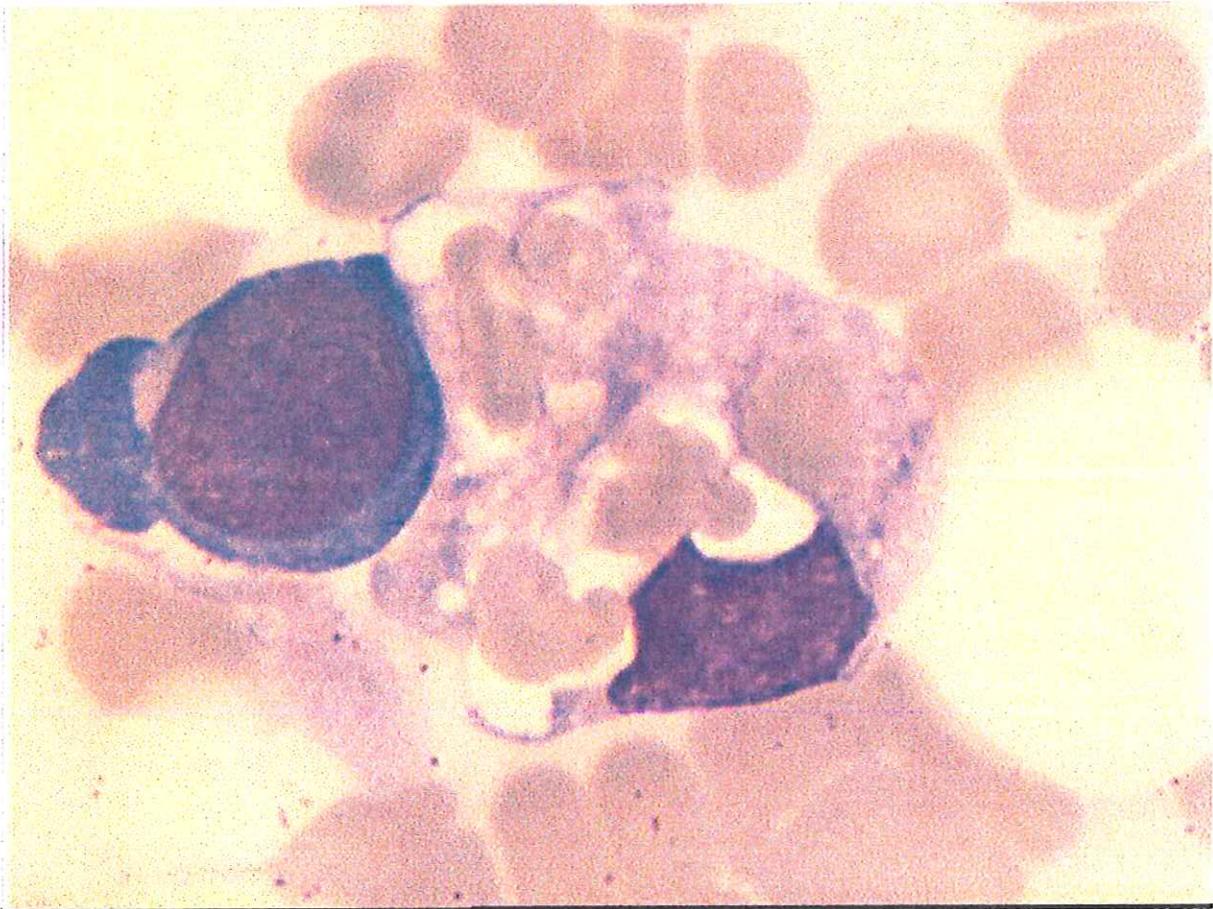
La lignée rouge apparaît parfois dysplasique.

La lignée granuleuse, préservée à la phase initiale, peut devenir déplétive au cours de l'évolution.

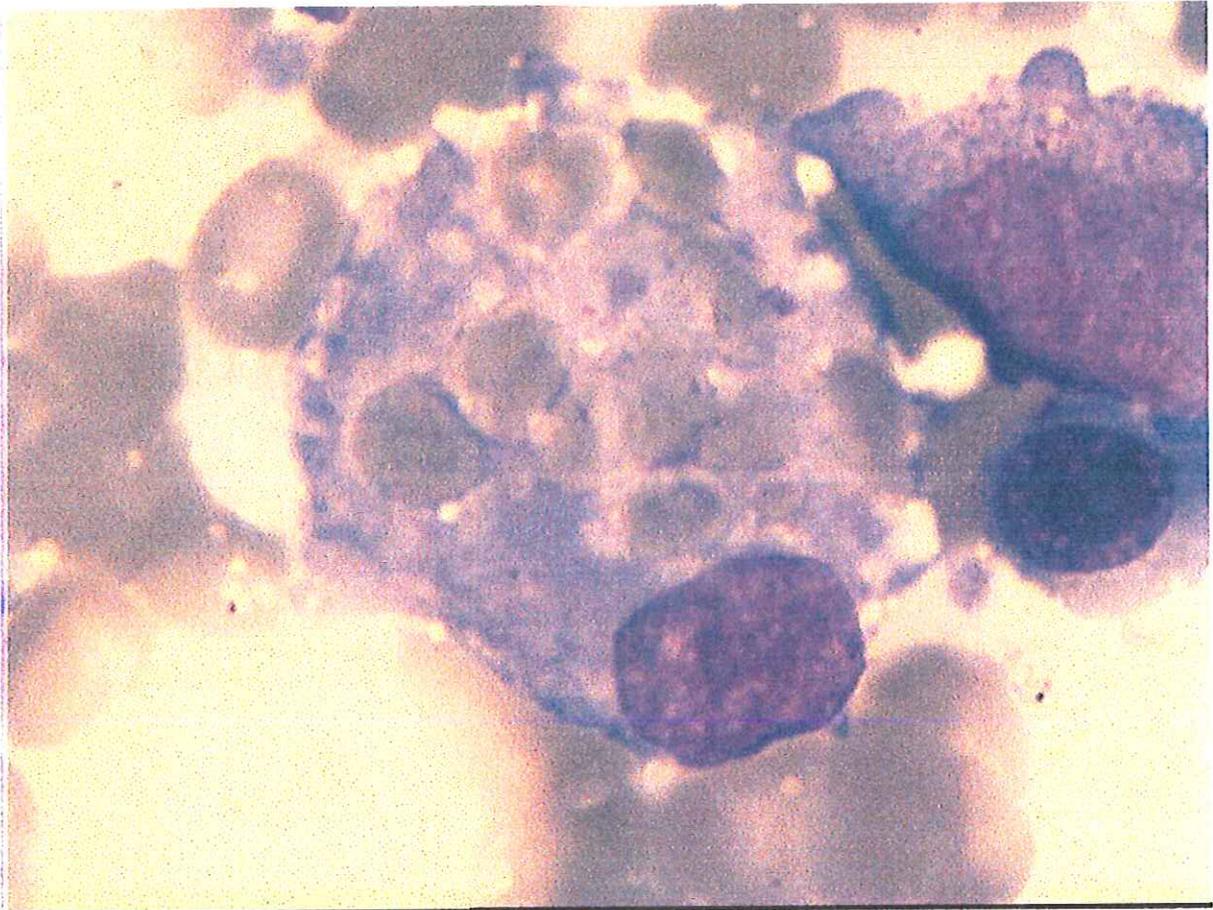
La présence de lymphocytes de type activés, identiques à ceux du sang périphérique, peut être notée (1).



Photographie 1 : myélogramme



Photographie 2 : myélogramme



Photographie 3 : myélogramme

Le contexte étiologique peut parfois être évoqué sur le myélogramme ; lorsqu'il existe un infiltrat hémopathique, en particulier lymphomateux, ou lorsqu'il met en évidence des signes d'activation lymphoïde, pouvant évoquer une étiologie virale (1).

Si la prolifération histiocytaire est pour certains plus facile à mettre en évidence sur le myélogramme, la biopsie ostéo-médullaire est plus contributive pour tenter de préciser le contexte étiologique, en particulier quand il existe un processus lymphomateux.

## **2. Etude d'autres tissus.**

D'autres prélèvements cytologiques ou histologiques peuvent permettre la mise en évidence de l'hémophagocytose.

Les études histologiques les plus souvent réalisées sont :

➤ La biopsie ganglionnaire.

Lorsqu'elles sont périphériques et accessibles, les adénopathies méritent d'être biopsiées.

Elles peuvent montrer des images d'hémophagocytose souvent sinusales, mais aussi des anomalies lymphoïdes, un infiltrat lymphomateux ou des stigmates d'infection virale.

➤ La biopsie hépatique.

Elle est souvent difficile à réaliser du vivant du malade, du fait de la thrombopénie et des perturbations du bilan de coagulation.

Cependant elle peut montrer une infiltration histiocytaire, souvent évidente dans cet organe, au niveau des sinusoides et des espaces portes hépatiques.

➤ La pièce de splénectomie

La splénectomie peut être une mesure thérapeutique.

L'étude anatomopathologique de la pièce de splénectomie peut mettre en évidence une infiltration macrophagique au niveau de la pulpe rouge de la rate.

L'atteinte d'autres organes tels que les poumons, le cœur, les surrénales, les reins ; le système nerveux central, l'utérus, l'estomac, reste exceptionnelle.

L'étude cytologique des épanchements des séreuses et du liquide céphalo rachidien (LCR) peut également permettre parfois la mise en évidence de signes d'hémophagocytose.

Ainsi l'étude du LCR peut montrer une réaction cellulaire modérée, avec prédominance de lymphocytes et mise en évidence possible de quelques monocytes ; les signes d'hémophagocytose sont rares (19).

## **I. ETIOLOGIES** (1-11-20-30)

Le contexte étiologique de survenue du SAM doit être exploré aussi systématiquement que possible pour pouvoir adapter le traitement à la cause.

Les SAM sont habituellement associés à une pathologie sous-jacente commune qu'ils viennent compliquer.

Ils peuvent être révélateurs d'une telle affection.

Seuls 9 % des SAM de l'adulte sont isolés et en apparence primitifs.

Dans environ 40 % des cas, le SAM survient lorsqu'il existe un déficit immunitaire pré-existant. Le plus souvent, cet immuno-déficit résulte d'une chimiothérapie anti-néoplasique ou d'un traitement immunosuppresseur, plus rarement d'une splénectomie ou d'un SIDA.

On peut rapprocher les SAM compliquant une dysrégulation immunitaire pré existante et d'autres affections diverses : lupus érythémateux disséminé, arthrite juvénile de la maladie de STILL, endocardite bactérienne.

L'apparition d'un SAM au cours de l'évolution d'un lupus érythémateux disséminé peut être facilitée par le traitement immunosuppresseur ou être contemporaine d'une infection virale, mais elle peut également accompagner une poussée inaugurale de la maladie sans autre facteur déclenchant.

Les affections associées au SAM sont d'origine infectieuse dans plus de la moitié des cas (52 % des cas).

Les infections peuvent être virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires.

Les multi-infections ne sont pas exceptionnelles.

Dans plus d'un tiers des cas (37 % des cas), l'affection sous-jacente au SAM est néoplasique.

Il s'agit surtout d'hémopathies lymphoïdes ; lymphome malin non HODGKINIEN le plus souvent, leucémies aiguës, et leucémies chroniques plus rarement.

Plus rarement, il s'agit d'hémopathies myéloïdes ou de tumeurs solides.

Il apparaît nécessaire, d'insister sur la possible et fréquente intrication de plusieurs pathologies sous-jacentes.

L'enquête étiologique doit être systématique et exhaustive.

Elle ne doit pas s'arrêter lorsqu'un facteur étiologique a été mis en évidence car il peut en masquer un autre.

En raison de l'évolution presque toujours aiguë, voire fulminante, du syndrome hémophagocytaire et de la gravité de son pronostic, l'enquête étiologique doit être rapidement menée.

Nous évoquerons les étiologies suivantes :

- Le syndrome hémophagocytaire associé aux infections.
- La lymphohistiocytose familiale.
- Déficit immunitaire avec albinisme partiel.
- Le syndrome de PURTILO ou syndrome lympho-prolifératif lié à l'X ou maladie de DUNCAN.
- Les maladies de système.

## 1. Le syndrome d'activation macrophagique associé aux infections.

Le syndrome hémophagocytaire associé aux infections se traduit par une prolifération histiocytaire non néoplasique et généralisée avec une importante hémophagocytose associée à une infection virale systémique ou à un autre germe essentiellement intra-cellulaire.

Décrit initialement par RISKALL et AL, en 1979, il représente probablement la majorité des situations pathologiques associées à la lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Il affecte des enfants plus âgés que dans la lymphohistiocytose familiale, et des adultes.

Le sexe masculin semble être plus fréquemment atteint (1).

Ses manifestations peuvent s'installer brutalement mais plus souvent il existe une période qui dure quelques semaines, parfois quelques mois.

La symptomatologie est le plus souvent incomplète et spontanément fluctuante ce qui peut égarer le diagnostic. Le système nerveux central est moins souvent atteint.

Beaucoup de patients ont une évolution fulminante avec une mortalité de 30 à 40 %, cependant l'évolution spontanément favorable est possible.

Malgré les difficultés à démontrer dans tous les cas l'existence d'une infection, ce syndrome semble fréquemment relié à une infection virale aiguë ou chronique comme l'EPSTEIN-BARR VIRUS (EBV), le cytomégalovirus (CMV), le virus de la rubéole.

L'existence et la sévérité de ce syndrome semblent être liées à une immunodéficiency sous-jacente latente, car il est plus fréquemment retrouvé chez des patients à l'immunité compromise (chimiothérapies anti-cancéreuses, traitements immuno-modulateurs, splénectomie, SIDA, maladies auto immunes, néoplasies...).

La mortalité est de 40 % chez les patients immunodéprimés et atteint 20 % chez les immunocompétents.

La susceptibilité génétique à certains virus, comme l'EBV dans le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, représente un facteur étiologique bien établi.

a) Le syndrome hémophagocytaire associé à l'EBV.

Le syndrome hémophagocytaire associé aux virus se définit par une prolifération histiocytaire non néoplasique et généralisée avec une importante hémophagocytose associée à une infection virale systémique.

L'EBV cause, chez l'enfant, le plus fréquent et le plus sérieux syndrome hémophagocytaire associé aux infections.

Rappelons, d'abord certains critères concernant l'infection à l'EBV puis nous évoquerons plus spécifiquement sa relation avec l'hémophagocytose.

➤ Le virus EPSTEIN-BARR (EBV).

L'EBV a avec le système immunitaire des rapports complexes ; non seulement le contrôle de l'infection fait intervenir un grand nombre de facteurs, mais aussi la cellule cible du virus, est elle même une cellule immuno-compétente : le lymphocyte B.

Il peut en découler toute une pathologie secondaire, soit immuno-pathologique, soit lympho-proliférative, témoignant du mauvais contrôle de l'infection et de la réplication virale par le système immunitaire.

En plus de la forme commune de la mononucléose infectieuse, dont l'évolution spontanée est favorable en 2 à 3 semaines, il existe des formes compliquées ou à localisation particulière :

- Atteinte neurologique ( méningite, encéphalomyélite, syndrome de GUILLAIN-BARRE).
- Localisation viscérale ( atteinte hépatique, respiratoire, obstruction des voies aériennes supérieures par œdème pharyngé, pneumopathie interstitielle bilatérale).
- Les atteintes hématologiques regroupent les anémies hémolytiques, les purpura thrombopéniques, les neutropénies et les granulocytoses, la rupture de rate, les pancytopénies par aplasie médullaire et le SAM ou hémophagocytose.

L'EBV est ubiquitaire, pathogène chez l'homme dans le monde entier. L'infection est le plus souvent asymptomatique sauf pour la mononucléose infectieuse observée dans les pays dits développés.

Les lymphocytes B infectés sont immortalisés et persistent chez l'hôte à vie.

Ce virus peut aussi être associé à différentes affections malignes : lymphome de BURKITT, carcinome nasopharyngé, lymphome T, lympho-prolifération B polyclonale chez l'immunodéprimé.

Dans le syndrome hémophagocytaire associé à l'EBV, il y a une prolifération des lymphocytes T infectés, considérée par certains de nature monoclonale (11).

Cette hypothèse est mise en cause par SU, en 1993, selon qui, la distinction doit être faite entre le lymphocyte T associé à l'EBV, avec infiltration de cellules atypiques, et le bénin syndrome hémophagocytaire associé à l'EBV avec prolifération lymphocytaire T ou B polyclonale.

Dans ce dernier, le génome de l'EBV est présent dans les lymphocytes B et seulement occasionnellement dans les lymphocytes T.

Alors que dans le lymphome T associé à l'EBV, le génome de l'EBV est retrouvé exclusivement dans le noyau des lymphocytes T atypiques.

En effet, dans le syndrome hémophagocytaire associé à l'EBV, la prolifération lymphocytaire T est un processus réactionnel des cellules T cytotoxiques aux lymphocytes B infectés par l'EBV qui expriment à leur surface des antigènes viraux.

b) Le syndrome d'hémophagocytose associé au VIH (7).

Plusieurs observations de syndrome hémophagocytaire ont été décrites dans le cadre de l'infection par le VIH.

Il est cependant difficile de retenir le diagnostic de syndrome hémophagocytaire dans ce contexte pour diverses raisons :

- La fièvre est un symptôme très commun chez les patients infectés par le VIH à la phase symptomatique de la maladie et l'altération de l'état général est quasi constante.

- L'organomégalie est toujours d'interprétation délicate tant elle peut être multifactorielle .

- La pancytopenie est une observation fréquente qu'elle soit en rapport avec le VIH lui-même, la thérapeutique anti-rétrovirale ou les infections opportunistes.

- L'hypertriglycémie a été rapportée avec une fréquence très élevée chez les patients infectés par le VIH.

- Les images histologiques doivent être interprétées avec prudence. En effet, certains pathologistes signalent la présence d'un infiltrat histiocytaire avec images d'hémophagocytose dans ces prélèvements autopsiques ou des prélèvements effectués en dehors d'un contexte clinique évocateur d'activation macrophagique.

- Le rôle des monocytes et cellules dendritiques, en tant que cellules accessoires de l'immunité, comme réservoir de virus est connu.

- Il est possible qu'il existe dans l'infection VIH une activation à minima du système monocyte-macrophage.

Malgré ces réserves et la prudence nécessaire pour retenir ce diagnostic, il existe des observations de syndromes hémophagocytaires où la brutalité de l'installation et l'aggravation rapide d'un tableau marqué par l'association symptomatique typique permet de retenir le diagnostic.

Si les infections rapportées entrent souvent dans le cadre d'une infection opportuniste (CMV, EBV, mycobactéries) ou d'un lymphome ( surtout chez l'adulte), il est rapporté des observations survenant en dehors d'un contexte particulier, et l'on peut mettre en cause, alors, le rôle du virus VIH lui-même, ce qui motive la pratique chez ces patients d'un bilan infectieux minutieux.

Si la mortalité reste élevée, le traitement spécifique d'infections opportunistes ou de lymphomes associés à un traitement anti-rétroviral systématique, a permis d'obtenir des rémissions durables.

c) Le syndrome hémophagocytaire associé aux autres virus.

➤ Le cytomegalovirus (CMV).

Le CMV est un virus du groupe herpès, ubiquitaire, dont la primo infection presque toujours asymptomatique peut être redoutable chez l'immunodéprimé.

Quand elle est symptomatique chez l'immunocompétent, elle se manifeste par :

- Une fièvre.
- Une splénomégalie.
- Une hépatomégalie parfois.
- Des adénopathies superficielles.
- Un syndrome mononucléosique.

L'évolution spontanée se fait habituellement vers la guérison.

Chez l'immunodéprimé, qu'il s'agisse d'une primo infection ou d'une réactivation virale, les principales manifestations viscérales sont :

- La pneumopathie.
- L'infection digestive.
- La rétinite.
- L'encéphalite.

L'évolution peut être mortelle, justifiant un traitement spécifique par CYMEVAN\* ou FOSCAVIR\*(34).

Classiquement, le syndrome hémophagocytaire associé au CMV survient sur un terrain d'immunodépression.

➤ Le Parvovirus B 19.

Le Parvovirus B 19 habituellement transmis par voie respiratoire est classiquement responsable chez l'enfant d'un mégalérythème épidermique, bénin.

Il infecte les cellules de la lignée rouge provoquant une érythroblastopénie.

Ce virus a été incriminé dans certains cas d'arthrite chronique juvénile, de thrombopénie auto immune, de neutropénie chronique, de mort fœtale in utéro, d'érythroblastopénie néonatale (27).

En cas de déficit immunitaire, il persiste dans l'organisme et peut être responsable de manifestations rhumatologiques chroniques et d'érythroblastopénie acquise prolongée.

Il a été incriminé dans la genèse de syndrome d'activation macrophagique chez des enfants immunocompétents avec un aspect histologique ganglionnaire particulier évocateur de lymphadénite nécrosante histiocytaire.

➤ Le coxsackie.

Le virus Coxsackie est un entérovirus pathogène pour l'homme généralement responsable d'infections des voies aériennes supérieures, de diarrhées, d'exanthèmes fébriles rubéoliformes parfois accompagnés d'adénopathies cervicales modérées et de méningites lymphocytaires bénignes, causées entre autre par les sérotypes B1-6 (34).

Ce virus est très peu rapporté comme agent causal d'un syndrome d'activation macrophagique.

Le tableau 2 répertorie les différentes infections associées aux SAM.

## Infections associées au SAM

<b><u>Virus</u></b>	<p>Epstein-Barr virus (EBV)  Cytomégalovirus (CMV)  Herpès simplex  Varicelle Zona Virus  Herpès virus 6  Adénovirus  Virus de la Rubéole  Para-influenza  Virus de la dengue  VIH  Echovirus  Parvovirus B19</p>
<b><u>Bactéries</u></b>	<p>Entérobactéries GRAM négatif  Pneumocoques  Staphylocoques  Hémophilus  Légionnelles  Mycobactéries  Brucelles  Salmonelles  Rickettsies  Mycoplasmes</p>
<b><u>Parasites</u></b>	<p>Leishmanies  Toxoplasmes</p>
<b><u>Champignons</u></b>	<p>Candida  Cryptocoques  Histoplasmes  Aspergillus</p>

TABLEAU 2

## **2. La lymphohistiocytose familiale.(31-44)**

La lymphohistiocytose est un modèle de syndrome hémophagocytaire infantile. Le premier élément d'orientation vers ce diagnostic est en effet l'âge précoce de survenue.

Ce syndrome d'activation lymphohistiocytaire survient dans l'immense majorité des cas après un intervalle libre suivant la naissance de quelques mois ou plus rarement années.

Parfois aussi, le début des manifestations survient quelques heures après la naissance ou peut sans doute précéder celle-ci (10).

La maladie, quand il y a présence de cas familiaux débute dans :

- 80% des cas avant l'âge de 2 ans.
- 78% avant l'âge de 1 ans.
- 60% avant l'âge de 6 mois.
- 37% avant l'âge de 3 mois.

Son incidence est estimée à 1,2/1 000 000 enfants âgés de moins de 15 ans par an et sa fréquence est de 1 enfant atteint pour 50 000 naissances vivantes (31).

Le sexe ratio est proche de 1 avec une discrète prédominance masculine.

Des différences ethniques ont été suggérées par l'observation de cas familiaux chez les Juifs Sépharades où les sujets atteints sont plus âgés et ont un profil immunologique particulier.

Il est admis que la transmission héréditaire se fait sur un mode autosomique récessif et se présente fréquemment lors de la consanguinité ou de sujets atteints dans la fratrie.

Il est retrouvé 60% de cas familiaux .

Des études récentes révèlent une hétérogénéité génétique de la LHF, avec l'existence d'au moins trois gènes responsables, l'un localisé en 10q21-22, un deuxième en 9q21-22, le ou les autre(s) gène(s) n'étant pas encore génétiquement localisé(s).

Il n'existe pas actuellement de critères phénotypiques différentiels entre ces groupes génétiques.

Le gène responsable de la LHF localisé en 10q21-22 a été identifié, il s'agit du gène codant pour la Perforine.

Les anomalies de ce gène retrouvées chez les patients sont très variées et toutes différentes d'une famille à l'autre.

L'identification de ce gène permet, dans les familles de LHF appartenant à ce groupe génétique, d'effectuer un diagnostic anténatal précoce sur biopsie du trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée lorsque la mutation dans la famille à risque est identifiée.

La Perforine est une protéine exprimée spécifiquement dans les cellules cytotoxiques T et NK.

Elle participe aux mécanismes responsables de la cytotoxicité dépendante de l'exocytose des granules cytotoxiques.

Sa responsabilité dans la LHF démontre son rôle déterminant dans la régulation de la réponse immune.

Le diagnostic repose sur la notion d'antécédents familiaux, un âge de survenue précoce, associés à la constatation de l'infiltration lymphohistiocytaire multiviscérale avec hémophagocytose.

Bien que les critères diagnostiques établis par le Writing Group of Histiocyte Society ne différencient pas les formes familiales des formes sporadiques, en dehors d'une histoire familiale positive, le diagnostic de la lymphohistiocytose familiale hémophagocytaire doit être évoqué chez les enfants, notamment en dessous de 2 ans, avec cytopénie fébrile, organomégalie ( foie et rate) et diathèse hémorragique avec CIVD, même si une infection est présente, car ce syndrome est le plus souvent induit par une infection virale.

Sur le plan biologique, une aplasie médullaire s'installe associée à une cytolysé hépatique, une hypertriglycéridémie, une fibrinopénie, une hémodilution.

Parfois un syndrome méningé ou une détérioration neurologique peut être au premier plan ; elle est présente dans 47% des cas au cours de l'évolution de la maladie d'après HEUTER en 1991.

Sur le plan histiologique, tous les organes sont infiltrés par des histiocytes sans critère de malignité mais avec des images de phagocytose.

Sur le plan immunologique, on constate :

- une activation lymphocytaire surtout de type CD8+.
- Les macrophages activés secrètent une quantité importante d'IL1 et de TNF $\alpha$ . Cette hypercytokinémie est responsable de la plupart des signes cliniques et biologiques observés :
  - Diminution de la cytotoxicité des cellules mononucléées, médiée par les anticorps.
  - Effet inhibiteur du plasma de ces patients sur la prolifération de lymphocytes normaux.
  - Diminution non spécifique de l'activité NK. Mais les enfants atteints peuvent avoir une activité NK normale avant l'apparition des signes cliniques.

Le déficit NK semble donc être acquis durant la phase active de la maladie ; la rémission est d'ailleurs associée à un retour à la normale de cette activité.

Le tableau 3 suivant résume les critères diagnostiques de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, d'après le Writing Group of the Histiocyte Society.

**Les critères diagnostiques de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale d'après le Writing Group of the histiocyte Society.**

<b><u>CRITERES MAJEURS</u></b>
<b>1-Fièvre</b> intermittente prolongée (non causée par une infection bactérienne ou parasitaire)
<b>2-Splénomégalie</b> avec ou sans hépatomégalie
<b>3-Cytopénie</b> périphérique sans hypoplasie médullaire : Hémoglobine < ou = à 90 g/L Plaquettes < 100000.10 <sup>6</sup> / L Neutrophiles < 1000.10 <sup>6</sup> / L (au moins deux ou trois valeurs basses)
<b>4-Infiltration lymphohistiocytaire</b> dans un au moins des organes suivants : Rate, foie, poumons, moelle osseuse, ganglion, SNC
<b>5-Phagocytose</b> d'érythrocytes, plaquettes ou leucocytes par des macrophages, sur les biopsies ou à l'autopsie, dans au moins un des organes suivants : rate, foie, poumons, moelle osseuse, ganglion, SNC
<b>6-Histoire familiale</b> de lymphohistiocytose hémophagocytaire
<b><u>CRITERES MINEURS</u></b>
Hypertriglycémie (> 2 mmol / L)
Hyperfibrinogénémie (< 2 g / L)
Hypertrophie ganglionnaire
Consanguinité parentale
Pléiocytose dans le LCR supérieure ou égale à 6.10 <sup>9</sup> / L
<i>Pour le diagnostic de lymphohistiocytose familiale, il est requis les critères majeurs 1 à 4 et au moins un des critères majeurs 5 et 6 ou deux des critères mineurs</i>

TABLEAU 3

La maladie est rapidement fatale sans traitement, marquée par des hémorragies, des infections sévères, des complications neurologiques graves, des défaillances multiviscérales ; mais certains traitements permettent une rémission.

Les mesures à visée pathogénique ont pour objet de s'opposer à la dysrégulation lymphocytaire T et /ou à l'excès de cytokines circulantes.

Le traitement d'induction, établi par FISCHER en 1985, était utilisé jusqu'à ces dernières années.

Il comprenait des corticoïdes par voie intraveineuse à forte dose, de l'Etoposide ( VP 16), dérivé de l'Epipodophyllotoxine, à 200 mg/m<sup>2</sup> voire jusqu'à 300 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours et des injections intrathécales de Métothrexate afin de contrôler et de prévenir les localisations du système nerveux central.

Il était suivi d'un traitement d'entretien par le VP16 IV ou per os à une posologie variant de 100 à 300 mg/m<sup>2</sup> par semaine.

La tolérance médullaire était généralement bonne, mais ce traitement pouvait entraîner des complications :

- Infectieuses surtout chez les jeunes nourrissons (sepsis, mucites).
- Un syndrome de lyse tumorale, nécessitant une hyperhydratation préalable, et plus ou moins de l'Allopurinol.
- Et surtout à long terme, il y avait un risque de syndrome myélodysplasique chimio-induit et de tumeurs secondaires comme la leucémie aiguë myéloblastique.

Il en résultait habituellement une rémission, certes complète mais transitoire. En effet, les signes et les symptômes régressaient très rapidement.

La fièvre disparaissait en quelques heures, la diminution du taux sérique des triglycérides, la normalisation de la numération formule sanguine et de tous les autres signes se faisaient en une à deux semaines.

Mais la majorité des patients rechutait à point de départ neuroméningé moins d'un an après la rémission.

En effet, l'étoposide traversait mal la barrière hémato-méningée et la maladie devenait chimio-résistante.

Une alternative à la chimiothérapie est donc actuellement représentée par l'association de globulines anti-thymocytes ( 10 mg/kg/j pendant 5 jours) et corticoïdes (2 à 5 mg/kg/j) permettant d'obtenir une rémission rapide entretenue par la Cyclosporine A (3 à 5 mg/kg/j pour une cyclosporinémie au moins supérieure à 200 mg/ml) plus ou moins des corticoïdes en attendant la greffe de moelle osseuse.

Des injections intrathécales de Méthotrexate sont administrées également dans le but de prévenir ou de guérir les atteintes neuroméningées.

Ce traitement semble moins toxique, mais de même ou peut être plus qu'avec la chimiothérapie, les patients rechutent constamment au niveau du SNC.

Il apparaît par conséquent, du fait de la moindre fréquence des complications, que cette association thérapeutique doit être utilisée en première intention, notamment dans la perspective d'une future greffe de moelle osseuse.

La greffe de moelle osseuse est en effet le seul espoir pour ces patients.

Elle doit être précédée de la mise en rémission complète de l'activation macrophagique par un traitement associant une corticothérapie et du sérum anti-lymphocytaire.

Elle a plus de chance de réussir avec un donneur HLA identique de la fratrie.

Cependant aucun critère ne permet de savoir si ce donneur, surtout s'il est jeune, est également génétiquement atteint ou non, sauf si le gène a été identifié dans cette famille (dans le cas contraire il est suggéré d'éviter les donneurs de moins de 5 ans).

Tous les patients greffés ont un chimérisme mixte entre leucocytes du donneur et du receveur.

L'utilisation d'une chimiothérapie pré-greffe (VP16 Bisulfan-cyclophosphamide) est suffisante pour obtenir ce résultat et évite les séquelles secondaires graves.

Les premiers essais de corticothérapie seule, d'autres chimiothérapies (cyclophosphamide, Vincristine) de splénectomie et d'échanges plasmatiques ont permis, au mieux, de retarder l'échéance mortelle de quelques semaines sans obtention de rémission complète.

Malgré les progrès des traitements de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, la localisation neuro-méningée fréquente demeure difficile à maîtriser, siège des rechutes dans la plupart des cas fatales, justifiant le recours à la greffe de moelle osseuse en période de rémission.

Cependant la mortalité est très élevée, atteignant 88% .

L'âge inférieur à 2 ans au début de la maladie est significativement prédictif de mortalité. Il existe une étroite corrélation entre précocité et gravité de la maladie.

### **3. Déficit immunitaire avec albinisme partiel : la maladie de CHEDIAK-HIGASHI, le syndrome de GRISCELLI.**

Ces déficits immunitaires primitifs associés à des anomalies de la pigmentation représentent, dans leur phase terminale, une cause de lymphohistiocytose hémophagocytaire ; les auteurs parlent de "phases accélérées" de la maladie. Ils sont liés à des anomalies du cytosquelette et de la chimiotaxie leucocytaire.

#### **a) La maladie de CHEDIAK-HIGASHI (2-18-44)**

La maladie de CHEDIAK-HIGASHI est une affection héréditaire rare de transmission autosomique récessive.

Le gène *LYST* responsable de la maladie est localisé sur la région chromosomique 1q42.1-q42.2.

La protéine déficiente est impliquée dans le trafic intracellulaire de lysosomes sécrétoires ou de leurs contenus.

Une ou plusieurs protéines immunorégulatrices ne sont ainsi probablement pas normalement transportées vers la membrane cellulaire

Ces lysosomes intracytoplasmiques fusionnent pour donner des inclusions géantes typiques de l'affection.

Le déficit immunitaire constitutionnel résulte des 3 anomalies suivantes :

- Activité "natural killer" effondrée.
- Baisse du chimiotactisme.
- Baisse de la bactéricidie du polynucléaire.

Elle se caractérise par :

- Un albinisme partiel cutanéomuqueux, et oculaire avec un aspect terne et ardoisé voire gris argenté des cheveux.
- La survenue d'infections virales et bactériennes pyogènes à répétition, surtout cutanéorespiratoires.
- Une hypertrophie hépatospléno ganglionnaire.
- Une atteinte du système nerveux central.
- Une fréquence élevée d'affections malignes lymphoïdes (37).

#### b) Le syndrome de GRISCELLI.(22)

Ce syndrome est encore appelé syndrome de dilution pigmentaire et déficit immunitaire.

Il est également de transmission autosomique récessive.

Il se présente dans un tableau voisin de la maladie de CHEDIAK-HIGASHI, mais ne comporte pas de granulations géantes leucocytaires, et s'accompagne d'un déficit immunitaire particulier d'aggravation progressive touchant à la fois l'immunité humorale, cellulaire et non spécifique.

Ce syndrome résulte de mutations soit dans le gène de la myosine 5a, soit dans celui de RAB27A.

Les patients présentant une anomalie de RAB27A, associent à l'albinisme partiel un défaut neurologique primitif et sévère sans anomalie immunologique. Il s'y associe également un syndrome d'activation macrophagique lors de la phase accélérée de la maladie.

Les gènes RAB27A et de la myosine 5a sont localisés dans la même région chromosomique en 15q21, et codent pour des effecteurs clés du transport vésiculaire intracellulaire.

La protéine RAB27A régule spécifiquement la sécrétion des granules cytotoxiques. Le défaut cytotoxique consécutif aux anomalies de RAB27A est responsable du déclenchement de la phase accélérée, souvent fatale, dont le seul traitement est la greffe de moelle osseuse.

Ces 2 maladies ont une évolution quasi constante marquée par des épisodes d'aggravation, " phases accélérées", souvent déclenchées par des infections majoritairement virales dont la symptomatologie est celle du syndrome d'activation macrophagique.

L'évolution spontanée entraîne le décès dans 73% des cas au cours d'une phase accélérée, à un âge moyen de trois ans et demi et quasi constamment avant 10 ans.

En dehors des traitements symptomatiques, antibiothérapie d'une infection déclarée, un traitement spécifique peut être proposé à base de VP16 ( 150 à 200 mg / m<sup>2</sup> / j pendant 3 jours) associé aux corticoïdes à fortes doses ( 2 mg / kg / j de méthylprédnisolone) et au Méthotrexate intrathécal.

Cette association thérapeutique a fait preuve d'une efficacité certaine, entraînant une rémission complète, mais transitoire ; les rechutes sont inévitables après 2 à 9 mois de rémission.

La Vincristine et l'acide Ascorbique ont été proposés chez certains malades.

La greffe de moelle osseuse allogénique, si il existe un donneur HLA compatible, se justifie après plusieurs phases accélérées, car il est progressivement constaté une chimiorésistance.

De plus, il n'y a pas de risque à greffer une moelle d'un frère ou d'une sœur également atteint mais asymptomatique, car le diagnostic de la maladie se fait sur le frottis sanguin par la reconnaissance de granulations typiques(2).

#### **4. Le syndrome de PURTILO ou syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) ou maladie de DUNCAN.(17-43-44)**

En 1974 et 1975, 3 familles ont été décrites, chez lesquelles il a été retrouvé un déficit immunitaire lié au chromosome X vis à vis du virus EPSTEIN BARR, responsable d'une mononucléose infectieuse fatale chez les jeunes garçons atteints.

La description, par PURTILO, de la survenue, lors de cette pathologie chez la famille DUNCAN, de mononucléose infectieuse fatale, de lymphome non hodgkinien ou d'une hypogammaglobulinémie acquise, a conduit à utiliser l'expression de syndrome de DUNCAN pour définir initialement cette nouvelle pathologie.

Cette appellation a fait place, actuellement, au sigle XLP (X linked lymphoproliférative syndrome), bien que dans les textes francophones, l'expression "syndrome de PURTILO" soit plus communément employé.

Décrit donc en 1975 par PURTILO, il s'agit d'un déficit immunitaire cellulaire électif pour le virus EPSTEIN BARR (EBV), où il existe conjointement une prédisposition héréditaire et un déclenchement par une infection à EBV (44).

Ce syndrome est lié à une infection chronique par le virus EBV chez des sujets ayant un déficit héréditaire de la réponse immunitaire spécifique à ce virus.

Un registre international a permis de colliger plus de 300 garçons et une centaine de familles touchées par cette maladie.

L'incidence est évaluée à un garçon pour un million (44).

Sa répartition géographique montre qu'il est fréquent aux Etats-Unis, au Canada, au Moyen-Orient et en Europe, alors qu'il semble méconnu en Afrique, en Amérique Centrale, en Amérique du Sud, et en Asie.

Le gène de ce syndrome se trouve sur le chromosome X. Il est en Xq24-25 et appelé XLC (lymphoproliférative contrôle locus) ou XLP.

COFFEY et Al. ont avancé par clonage positionnel et montré que ce gène code pour une protéine contenant un domaine SH2.

Ce gène SH2D1A est exprimé par le thymus, le tissu pulmonaire et les lymphocytes.

Dans une large étude, ils ont démontré qu'environ 50% des patients atteints de syndrome de PURTILO avaient une mutation de ce gène.

Le travail de SAYOS et Al. a contribué à le caractériser par une approche totalement différente.

Ces auteurs se sont intéressés à une protéine de membrane, la protéine CDw150 ou SLAM ( Signaling Lymphocyte Activation Molécule), une protéine trans-membranaire exprimée à la surface des lymphocytes T et B, qui se lie à elle même et joue un rôle important dans la stimulation bidirectionnelle des lymphocytes T et B.

La stimulation de SLAM, à la surface des lymphocytes, entraîne une augmentation de la prolifération des lymphocytes B activés.

Le gène codant pour une protéine capable de se lier à SLAM a été mis en évidence par ces auteurs.

Cette protéine, qui se lie à la partie intra-cytoplasmique de SLAM, est codée par un gène localisé au niveau du locus Xq25 (22).

SAYOS et Al. ont montré que cette protéine, en se liant à SLAM, empêche la liaison à cette dernière d'une molécule qui régule négativement la transduction du signal et l'activation du lymphocyte T.

Ils suggèrent donc que les mutations, mises en évidence chez les patients, interfèrent avec la transduction du signal déclenché lors des interactions véhiculées par les molécules SLAM à l'interface des cellules T et B infectées par l'EBV.

En effet, les cellules B infectées par l'EBV expriment fortement la molécule SLAM, et présentent des antigènes EBV aux lymphocytes T CD4 et CD8 afin de provoquer des réponses spécifiques dirigées contre ce virus.

L'absence d'interaction entre SLAM et la protéine codée par le gène muté du syndrome de PURTILO générerait cette réponse T spécifique nécessaire à l'élimination du virus.

Le gène muté code pour la protéine SAP, régulatrice de l'activation des lymphocytes T.

L'infection par le virus EPSTEIN BARR déclenche le syndrome XLP. La réplication virale n'est pas contrôlée.

SAP, le produit du gène muté, agit comme une molécule régulatrice "leurre" d'une voie d'activation T.

L'identification du gène XLP peut permettre le diagnostic génotypique direct chez un garçon ayant une infection à virus EPSTEIN BARR grave d'allure sporadique.

Cependant, l'absence de mutation dans le gène XLP ne permet pas d'écartier ce diagnostic. Il existe, en effet, peut être un second locus XLP, comme dans la maladie de GRISCELLI.

Une présomption de syndrome XLP chez un enfant, en l'absence d'anomalie de SH2D1A, en raison du phénotype clinique variable, doit exiger un ou deux membres de sexe masculin du côté maternel.

Un syndrome d'activation lié à l'EBV peut compliquer une lymphohistiocytose familiale ; le diagnostic différentiel avec le syndrome XLP peut être alors très difficile chez les garçons.

La recherche de mutation dans le gène de la Perforine pour la lymphohistiocytose familiale associé à la région 10q21, l'étude de la cytotoxicité T dépendante de la Perforine et la recherche de la protéine dans les lymphocytes T devraient faciliter ce diagnostic différentiel.

Il est classiquement admis que la fonction immunitaire des patients avant leur rencontre avec l'EBV est normale.

L'immunité cellulaire est, dans tous les cas, strictement normale, et le nombre de sous populations lymphocytaires T et les proliférations in vitro vis à vis de mitogènes et d'antigènes vaccinaux le sont.

Dans quelque cas, la fonction NK (natural killer) et l'activité cytotoxique ont pu être étudiées et étaient également normales.

Pour la majorité des patients, la fonction humorale est aussi normale avant l'infection par l'EBV.

Ainsi les taux des immunoglobulines, des sous classes d'IgG, le nombre de lymphocytes B, la production d'anticorps anti-vaccinaux, d'anticorps anti-polysaccharides et d'allo-hémagglutinines de groupe sont normaux.

Cependant certains auteurs ont suggéré qu'il existe chez ces patients, avant toute rencontre avec l'EBV, un défaut de communication isotopique d'IgM en IgG, notamment après injection du bactériophage fX174.

Selon eux, ce test pourrait être utilisé afin de porter le diagnostic de l'affection avant toute rencontre avec l'EBV.

Ces données ne sont cependant pas admises par tous les auteurs.

Malgré une fonction immunitaire cellulaire et humorale apparemment normale, la réponse à l'infection par l'EBV est insuffisante.

En effet, on observe de façon constante une absence de production d'anticorps anti-EBNA.

Or leur présence témoignant de l'arrêt de la réplication virale et de la "mise en latence" du virus, on peut donc en déduire qu'il existe une anomalie de la réponse cytotoxique.

Afin d'expliquer cette anomalie et les différentes formes d'expression de cette affection, il existe deux hypothèses :

- La première est celle d'un déficit T spécifique de l'EBV avec défaut de cytotoxicité anti EBV.

Les lymphocytes B infectés lors de la phase de mononucléose infectieuse aiguë seraient responsable d'une réponse cytotoxique qualitativement insuffisante mais, par contrecoup, quantitativement trop importante, et responsable des lésions tissulaires nécrotiques et du syndrome d'activation macrophagique.

Si les patients survivent à cette mononucléose infectieuse, la prolifération polyclonale B insuffisamment contrôlée serait responsable de l'émergence d'une ou plusieurs populations clonales et donc de lymphomes.

Ceci expliquerait les similitudes retrouvées dans l'expression clinique et cytopathologique de ces lymphomes chez les patients atteints d'un autre type de déficit immunitaire cellulaire congénital.

Enfin, les lésions tissulaires constatées dans la rate et les ganglions pourraient, alors, expliquer l'hypogammaglobulinémie secondaire à l'infection par l'EBV.

Cependant plusieurs arguments plaident contre cette hypothèse :

- D'une part, les études effectuées chez les patients durant la mononucléose infectieuse d'évolution fatale montrent une réponse cytotoxique normale vis à vis de l'EBV.

- D'autre part, il s'agirait de l'unique modèle de réponse immunitaire déficiente spécifiquement vis à vis d'un seul agent infectieux puisque les tests classiques de l'immunité cellulaire sont tous normaux avant l'infection.

- La seconde hypothèse est celle d'une résistance des lymphocytes B infectés par l'EBV à la réponse cytotoxique des lymphocytes T. Il en résulterait une hyperstimulation des lymphocytes T qui serait alors responsable du SAM et des lésions tissulaires nécrotiques. La suite des événements serait comparable à celle de la première hypothèse.

a) Manifestations cliniques, traitement et pronostic du syndrome de PURTILO.(17-43)

Les patients atteints peuvent développer dans leur très jeune âge ( en moyenne 2 ans et demi) :

- Une mononucléose infectieuse gravissime caractérisée par une hépatite nécrotique fulminante ( une fois / deux).
- Un syndrome d'activation lymphohistiocytaire.
- Une aplasie médullaire.
- Parfois une vascularite du système nerveux central.
- Plus rarement dans le cadre d'une granulomatose lymphomatoïde, certains enfants développent précocement une hypogammaglobulinémie progressive ou un lymphome B de la région iléo-caecale, parfois sans que la preuve d'une infection par EBV n'ait été faite.

➤ *La mononucléose infectieuse fatale :*

Elle est retrouvée dans 58% des cas.

L'âge médian de survenue de cette affection est de 2 ans et demi, ce qui, en soi suggère une réponse immunitaire inappropriée à l'EBV puisque la mononucléose infectieuse en tant que manifestation d'une primo-infection à l'EBV est plus fréquente chez l'adulte jeune que chez l'enfant.

Typiquement, il existe une prolifération polyclonale des lymphocytes T et B envahissant de nombreux organes hématopoïétiques, du foie, du cerveau, du cœur et d'autres tissus.

Ces organes sont envahis par des lymphocytes T infectés par l'EBV (EBNA positifs) et par des lymphocytes T CD4 et CD8.

La présentation clinique est initialement celle d'une infection sévère par l'EBV avec fièvre importante, syndrome mononucléosique, ictère et cytolyse hépatique.

Rapidement cette phase initiale fait place à un syndrome d'activation macrophagique typique dans 80% des cas, avec fréquemment une insuffisance médullaire.

Le décès survient alors généralement au bout de 2 à 3 semaines d'évolution dans le cadre :

- D'une hépatite fulminante avec nécrose extensive du foie.
- De troubles de la coagulation.
- D'une infection aiguë surajoutée.
- Des troubles métaboliques.

Le diagnostic d'infection aiguë par l'EBV est en général aisé grâce à la détection d'IgM et d'IgG anti-VCA et d'anticorps anti-EA, en l'absence d'anticorps anti-EBNA.

Il est à noter que lors du syndrome d'activation macrophagique, il n'est pas rare d'observer une atteinte neurologique avec, notamment, une polyradiculonévrite.

Par ailleurs, certains développent une mononucléose infectieuse d'évolution plus progressive avec survenue plus tardive du syndrome d'activation macrophagique.

La médiane de survie, après la survenue des premiers symptômes, est de 33 jours pour les patients présentant une mononucléose infectieuse fatale.

Les traitements anti-viraux à base d'ACICLOVIR\* ou de GANCICLOVIR\* sont inefficaces, ce qui n'est pas surprenant puisque ces anti-viraux ne sont actifs sur l'EBV que lorsqu'il est en phase de réplication.

Les immunoglobulines polyvalentes et les stimulants de l'immunité comme l'interféron gamma sont décevants.

Les corticoïdes trouvent leur place en raison de leur action sur la fonction cytotoxique et sécrétrice de cytokines des lymphocytes T.

Dans le cas les plus graves, l'utilisation du sérum anti-phagocytaire est justifiée.

Malgré ces traitements, l'évolution est le plus souvent fatale soit par le fait d'un syndrome d'activation macrophagique résistant au traitement, soit par celui d'une surinfection sévère secondaire à l'utilisation des immunosuppresseurs.

➤ *L'hypogammaglobulinémie acquise.*

Ce phénomène est retrouvé chez 31% des patients .

Il est classiquement admis que cette hypogammaglobulinémie est secondaire à l'infection par l'EBV qui a été responsable d'une mononucléose non fatale mais cliniquement patente dans la moitié des cas et cliniquement non détectée pour l'autre moitié.

Ainsi l'hypogammaglobulinémie peut être révélatrice de la maladie.

Elle s'exprime habituellement avec un taux normal d'IgA et d'IgM et un taux nettement abaissé d'IgG responsable d'infections bactériennes à répétition, principalement de la sphère ORL et pulmonaire.

La mise en route d'un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes permet d'éviter la survenue d'infections sévères et, à long terme, d'une insuffisance respiratoire chronique.

➤ *Les lymphomes.*

Retrouvés dans 30% des cas, il s'agit d'un lymphome non hodgkinien de type B pour 80% des patients.

Le lymphome primitif se situe dans la région iléo-caecale avec fréquemment un envahissement du système nerveux central, du foie, et/ou des reins.

Après l'infection par l'EBV, la survenue d'un lymphome non hodgkinien justifie un traitement propre par chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Plusieurs de ceux qui étaient atteints de lymphome non hodgkinien ont également eu une survie à long terme.

Cependant, certains ont présenté une mononucléose infectieuse fatale plusieurs années après le traitement du lymphome et d'autres ont rechuté.

L'ensemble de tous ces traitements permet donc une survie à long terme non nulle mais encore trop peu satisfaisante.

L'approche par greffe de moelle osseuse ou de sang placentaire paraît séduisante. Un petit nombre de patients a été guéri par la greffe de moelle osseuse ou de sang placentaire, suggérant l'hypothèse d'une anomalie des cellules hématopoïétiques.

## **5. Maladies de système.**

Les maladies de système, en particulier, les arthrites juvéniles idiopathiques (AII) à début systémique ( Maladie de STILL) et le lupus érythémateux disséminé peuvent se compliquer d'un syndrome d'activation macrophagique.

### a) Arthrite Juvénile idiopathique.

L'arthrite juvénile idiopathique ou arthrite chronique juvénile désigne toute infection articulaire inflammatoire durable débutant avant l'âge de 16 ans.

On distingue 3 sous-groupes selon leur mode de début :

- Les formes systémiques.
- Les formes polyarticulaires.
- Les formes oligoarticulaires.

Mais cette classification ne tient pas compte des modalités évolutives d'une part, et d'autre part ne permet pas de rendre compte de la très grande hétérogénéité qui existe au sein de chaque sous-groupe.

L'arthrite systémique est définie comme une arthrite précédée ou accompagnant un fièvre quotidienne d'une durée d'au moins 2 semaines avec au moins un des signes suivants :

- Eruption fugace.
- Adénopathies.
- Hépatosplénomégalie ;
- Atteinte séreuse.

Cette forme systémique est aussi fréquente chez les filles que chez les garçons, sauf avant l'âge de 1 an où elle ne survient pratiquement que chez les filles. L'âge de prédilection se situe entre 3 et 5 ans.

Des tableaux compatibles avec le diagnostic d'activation lymphohistiocytaire ont été décrits chez l'enfant et chez l'adulte.

Ce syndrome peut être différencié d'une poussée de maladie de STILL par plusieurs signes précoces : (15)

- La fièvre se manifeste au cours d'une poussée d'ACJ par un pic quotidien ou biquotidien, alors qu'elle est dans ce cas persistante et continue.

- Au cours de l'ACJ, l'éruption cutanée est fugace, les atteintes articulaires souvent présentes, en revanche en cas de syndrome d'activation macrophagique, il est observé un syndrome hémorragique et des troubles neurologiques.

- Le reste du tableau clinique correspond à la description de l'hémophagocytose.

- Sur le plan biologique, la vitesse de sédimentation élevée, l'hyperleucocytose à polynucléaires, la thrombocytose, l'hyperfibrinogénémie de la poussée inflammatoire de STILL, chutent brutalement associés à une baisse du taux de prothrombine.

La ferritinémie est déjà volontiers élevée dans la maladie de STILL, mais certains auteurs signalent des chiffres extrêmement élevés chez les patients qui développent un syndrome hémophagocytaire.

L'hémophagocytose médullaire est inconstamment retrouvée.

Le contexte dans lequel surviennent ces activations macrophagiques est variable :

□ *Rôle des anti-inflammatoires.*

L'introduction d'anti-inflammatoires non stéroïdiens à fortes doses, l'utilisation d'aspirine ou l'association aspirine-indométacine, peuvent être responsable d'un syndrome hémophagocytaire chez un enfant avec une arthrite chronique systémique.

La toxicité des salicylés, assez fréquente chez l'enfant atteint d'AJI justifie une surveillance très rigoureuse.

Plusieurs observations, dans la littérature, rapportent qu'une deuxième injection de sel d'or déclenche le syndrome de façon stéréotypée.

D'autres anti-inflammatoires sont en cause, notamment la Salazopirine qui est contre indiquée dans les formes systémiques tout comme les sels d'or (34).

Il a été également rapporté un syndrome d'activation macropohagique compliquant une maladie de STILL possiblement déclenché par le Méthotrexate administré per os de façon hebdomadaire en traitement de fond (37).

□ *Rôle des infections virales.*

D'autres observations où le syndrome hémophagocytaire survient dans le contexte d'une infection virale, suggère le rôle de l'infection comme cofacteur d'activation.

Les différentes observations recueillies dans la littérature ont illustré le rôle catalyseur d'un fait récent notamment infectieux EBV, VZV, hépatite A, coxsackie.

Il s'agit alors d'un syndrome hémophagocytaire viro-induit.

Chez tout enfant suivi pour arthrite chronique juvénile, sous traitement, une brusque ascension des transaminases, une augmentation isolée du taux de prothrombine, une baisse du fibrinogène, la normalisation paradoxale de la VS, une cytopénie, une altération de l'état général notable dans un contexte de virose, une ferritinémie très élevée, justifient la plus grande prudence, l'hospitalisation et la pratique d'un myélogramme.

En général, la corticothérapie permet le contrôle de l'activation du système monocyte-macrophage (34).

L'hémophagocytose dans ces pathologies systémiques est habituellement moins sévère que dans les formes génétiques et l'atteinte neurologique y est moins fréquente.

Mais cette complication reste mal connue et parfois diagnostiquée avec retard. Ce retard de diagnostic, et par conséquent thérapeutique, est cause de mortalité élevée.

b) *Lupus érythémateux disséminé (LED ou LEAD).*

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie systémique, auto-immune, qui touche, dans plus de 80% des cas, les femmes après la puberté.

Le LED est plus fréquent chez les sujets de race noire et asiatique.

Chez l'enfant, la prévalence est de 1/100 000, et les filles sont plus souvent atteintes que les garçons ; son incidence en région parisienne a été évaluée à 0,4 pour 100 000 chez les filles et 0,1 pour 100 000 chez les garçons.

Elle est caractérisée par l'association d'atteintes systémiques cliniques plurifocales et la présence de stigmates biologiques d'auto-immunité ( Anticorps anti-nucléaires, anticorps anti DNA natifs).

Le pronostic peut être sévère chez l'enfant.

Les critères cliniques, biologiques et histologiques doivent être analysés avec rigueur avant de retenir le diagnostic de syndrome hémophagocytaire dans ce contexte.

En effet, le lupus est une maladie cliniquement bruyante où la fièvre et l'altération de l'état général sont volontiers présentes.

La splénomégalie et les adénopathies ne sont pas exceptionnelles.

Sur le plan biologique, il n'est pas rare de constater une cytopénie au cours du LEAD.

Il est donc important d'explorer les autres marqueurs du syndrome hémophagocytaire (hypertriglycémie, cytolyse et hyperferritinémie) et de mettre en évidence l'activation du système monocyte-macrophage au niveau tissulaire, en recherchant des images d'hémophagocytose en particulier au niveau de la moelle osseuse.

Si l'entité anatomoclinique "activation du système monocyte-macrophage" peut être retenue de façon claire et que le patient présente, par ailleurs, les critères définis par l'ARA de maladie lupique, il est licite de relier les deux événements sans qu'il soit très facile de déterminer lequel est premier par rapport à l'autre.

Il est possible que la dysrégulation immunitaire observée dans le lupus constitue l'élément déclenchant de l'activation du système monocyte-macrophage.

Si les mécanismes qui déclenchent et, éventuellement, lient ces deux phénomènes pathologiques ne sont pas clairement élucidés, la prise en charge repose sur la corticothérapie, qui permet, en général, le contrôle des deux processus.

## **J. TRAITEMENT**

Le plus souvent en contexte d'urgence, en même temps que l'établissement du diagnostic positif, le traitement s'impose.

Dans tous les cas, quelle que soit la cause du syndrome lymphohistiocytaire, l'attitude thérapeutique initiale doit être la même.

Le traitement spécifique d'une infection déclenchante, si elle est retrouvée et lorsqu'il est possible, est bien sûr utile et fondamental.

La rémission complète est définie par une formule sanguine normale et l'absence de signe clinique du syndrome hémophagocytaire.

### **1. Traitement symptomatique.**

Qu'elle que soit l'affection sous jacente, le traitement symptomatique des SAM est de règle et doit être mis en œuvre rapidement.

Ce traitement vise à palier l'hémodilution, les troubles de l'hémostase, l'anémie et les infections associées.

Il consiste en :

- Des antipyrétiques.
- Une restriction des apports hydriques.
- Un traitement anti-infectieux, large, probabiliste.
- Des transfusions d'érythrocytes, de plaquettes, de fibrinogène.

La splénectomie, en dernier recours, surtout lorsqu'il existe un hypersplénisme, peut être parfois transitoirement efficace sur la cytopénie sanguine, voire sur l'évolutivité du syndrome hémophagocytaire.

Les mesures à visée étiopathogénique doivent faire l'objet de discussions au cas par cas, en raison de l'association possible de plusieurs affections générant parfois des situations problématiques.

## **2. Traitement étiologique.**

Le traitement étiologique est fondamental.

Dès que l'affection sous-jacente est connue, elle doit être traitée.

Le traitement du ou des facteurs étiologiques inducteurs du SAM va alors consister en :

- Un traitement antiviral lorsqu'il est disponible.

Dans les SAM liés à l'EBV, l'Aciclovir ( ZOVIRAX\*) à fortes doses (1500 mg / m<sup>2</sup> /j) permet parfois d'obtenir la guérison.

- Une chimiothérapie antituberculeuse dans l'infection à mycobactéries.

- Une antibiothérapie spécifique dans les infections bactériennes documentées ;une chimiothérapie dans certaines proliférations malignes.

En raison de l'absence de spécificité des symptômes du SAM, des possibles complications infectieuses liées au SAM lui-même, l'enquête étiologique est souvent d'interprétation difficile et l'établissement d'une stratégie thérapeutique est souvent problématique.

Par ailleurs, la coexistence SAM-pathologie sous-jacente complique singulièrement le pronostic.

De plus, le traitement étiologique est parfois problématique en raison de la contre indication classique des immunosuppresseurs lorsque la pathologie sous-jacente est d'origine infectieuse.

### **3. Traitement pathogénique.**

Les mesures thérapeutiques à visée pathogénique ont pour objet de s'opposer à la dysrégulation lymphocytaire T et/ou à l'activation macrophagique et/ou à l'excès de cytokines circulantes.

Plusieurs traitements sont proposés, selon l'étiologie retrouvée :

- L'utilisation de bolus de corticoïdes qui inhiberaient la production de TNF.

*Posologie* : 1 à 3 mg / kg de Methylprédnisolone par voie intra veineuse.

*Indication* : elle semble efficace, en particulier dans le cas où le SAM est associé à une pathologie à médiation immune.

En l'absence de toute étiologie, une évolution favorable a été observée par certains auteurs sous corticothérapie à fortes doses.

- L'administration à fortes doses d'immunoglobulines intraveineuses, actives sur la dysrégulation lymphocytaire T.

*Posologie* : 1 mg / kg en une perfusion.

*Indication* : elle est proposée dans le cas des SAM associés à une infection virale.

- La ciclosporine A.

*Indication* : elle semble très efficace dans les cas de SAM associés à une arthrite juvénile.

- L'étoposide (VP16\* :VEPESIDE\*) actif sur les macrophages activés.

*Posologie* : 200 mg / m<sup>2</sup> / j en perfusion pendant 3 jours, à renouveler une ou deux fois jusqu'à disparition des signes cliniques.

Puis 200 mg / m<sup>2</sup> en perfusion, une fois par semaine.

Puis diminution progressive jusqu'à 200 mg / m<sup>2</sup> en une perfusion, une fois par mois, pendant un an.

Puis 150 mg / m<sup>2</sup> trois fois par semaine par voie per os.

*Indication* : il est surtout proposé dans le traitement de la lymphohistiocytose familiale, et des SAM graves associés à une infection à EBV.

L'étoposide est actuellement la drogue la plus étudiée au cours de ce syndrome et la plus régulièrement efficace.

La 2-chlorodésoxyadénosine (2-CDA) a été proposée et utilisée avec succès dans le contexte de syndromes hémophagocytaires.

- Les échanges plasmatiques ou les plasmaphéreses actifs sur l'hypercytokinémie qu'ils peuvent atténuer et sur la dysrégulation immunologique.

- Enfin, l'allogreffe de moelle trouve sa place dans les formes infantiles de déficit immunitaire d'origine génétique comme la lymphohistiocytose familiale, la maladie de CHEDIAK-HIGASHI ou d'autres formes plus rares.

Il apparaît cependant que l'emploi conjugué de ces différentes thérapeutiques est souvent nécessaire afin d'obtenir une rémission complète, notamment dans les formes génétiques de syndrome d'activation macrophagique et, dans une moindre mesure, ceux associés à une maladie inflammatoire.

Le traitement peut associer deux versants : le traitement visant à réduire l'activation monocyttaire et le traitement du ou des facteurs favorisants.

Réduire l'activation monocyttaire apparaît souvent difficile.

Si la corticothérapie est toujours utilisée à fortes doses, dans cette optique, elle n'est pas toujours suffisante.

Les indications thérapeutiques nécessitent donc une analyse aussi exhaustive que possible du contexte de survenue du syndrome hémophagocyttaire et du rôle potentiel d'une activation lymphocytaire T en amont de l'activation macrophagique inappropriée .

## K. PRONOSTIC

Sous traitement , une rémission, affaiblissement temporaire des symptômes, ou une guérison, terminaison heureuse du processus pathologique avec retour à l'état antérieur à la maladie, du SAM peut être obtenue dans plus de la moitié des cas et dans un délai de 1 à 8 semaines, en moyenne 35 jours (1).

Mais, comme il a été signalé plus haut, l'évolution est très différente d'une étiologie à l'autre et pour un même type d'affection, d'un malade à l'autre.

Les récurrences sont possibles, contemporaines d'une nouvelle infection ou de poussées évolutives d'une maladie inflammatoire.

Des évolutions chroniques sont également possibles, en particulier, a cours du SIDA (49).

La gravité des syndromes hémophagocytaires est attestée par une mortalité propre de 30 à 45%.

Ce pronostic, particulièrement péjoratif, paraît influencé par la pathologie sous-jacente et par l'intensité du tableau clinico-biologique du SAM.

La mortalité des SAM associés à une pathologie maligne est deux ou trois fois plus fréquente que celle des SAM associés à des pathologies infectieuses.

De même, la mortalité de 20% chez l'immunocompétent passe à 40% chez l'immunodéprimé (1).

## IV. DISCUSSION

### A. SYNTHÈSE ET DISCUSSION DES DEUX OBSERVATIONS

#### 1. Observation n°1.

##### a) Synthèse.

Il s'agit de l'observation d'un enfant de 10 mois, sans antécédent particulier qui présente une hyperthermie et une altération de l'état général d'installation rapide.

L'examen clinique retrouve une hépatosplénomégalie, et de multiples adénopathies dans les aires cervicales, axillaires et inguinales.

Le bilan biologique objective :

- Une pancytopénie d'aggravation progressive (leuconéutropénie, anémie, thrombopénie).
- Des troubles de la coagulation ( un taux de fibrinogène effondré).
- Une perturbation du bilan hépatique ( cytolyse).
- Une élévation importante du taux des LDH et de la ferritine.
- Un taux de triglycérides élevé.
- Un syndrome inflammatoire biologique modéré.

Le bilan immunologique retrouve une inversion du rapport T4/T8.

Le bilan infectieux est négatif, en dehors de la sérologie spécifique de l'infection à EBV.

Aucun argument ne peut être retenu en faveur d'une affection néoplasique.

Le myélogramme retrouve des lignées hématopoïétiques normales pour l'âge avec une population macrophagique modérément augmentée et quelques images d'hémophagocytose.

Il élimine l'hypothèse diagnostique d'une histiocytose maligne par absence de caractères de malignité des histiocytes.

La démarche thérapeutique a donc consisté en un traitement symptomatique de la cytopénie fébrile.

Le traitement étiopathogénique du patient, très rapidement instauré, a consisté en une corticothérapie d'abord intra-veineuse puis per os.

Le traitement instauré a permis d'obtenir une rémission partielle, avec obtention rapide de l'apyrexie, une nette diminution de la splénomégalie, une disparition du débord hépatique, une amélioration progressive des troubles biologiques, dans un délai de 1 mois.

Cependant, une récurrence a eu lieu 6 mois plus tard, suspectée devant un tableau clinico-biologique identique et confirmée par la mise en évidence d'une moelle riche avec quelques macrophages et monocytes activés sur le nouveau myélogramme.

Une nouvelle corticothérapie a été instaurée permettant une amélioration partielle.

Un mois après l'arrêt de ce traitement, l'enfant a présenté une nouvelle récurrence conduisant à instaurer un traitement symptomatique associé à un traitement étiopathogénique par CICLOSPORINE.

Ce nouveau traitement n'a pas empêché une nouvelle récurrence, de même que la splénectomie réalisée ultérieurement.

L'enfant, malgré les différentes thérapeutiques essayées, présente régulièrement de nouvelles poussées de son syndrome d'activation macrophagique, pour lequel nous n'avons aucune orientation diagnostique à ce jour.

b) Discussion.

Le diagnostic de SAM a pu être évoqué ici sur des arguments cliniques et biologiques :

- La fièvre.
- L'organomégalie avec une splénomégalie, une hépatomégalie et des adénopathies périphériques multiples.
- Une pancytopenie d'aggravation rapide.

Par ailleurs, l'association de ces symptômes à la dégradation du bilan de la coagulation avec hypofibrinogénémie, à la perturbation du taux sérique des LDH, de la ferritine et des triglycérides, plaide également en faveur du diagnostic du SAM.

Le diagnostic de SAM peut être affirmé, dans ce cas, par la mise en évidence au myélogramme d'images d'hémophagocytose.

Le degré de gravité du SAM, chez Lucien, peut être évalué sur plusieurs arguments :

- L'altération de l'état général est très importante, mais néanmoins, survient chez un enfant qui, au départ, ne présente aucune tare et dont le terrain clinique n'était pas fragilisé.
- Il n'existe aucun trouble neurologique.
- L'imagerie ne retrouve aucun épanchement des séreuses.
- La pancytopenie n'est pas majeure : l'anémie est modérée entre 8 et 9 g / mL, ainsi que la leuconéutropénie et la thrombopénie qui reste supérieure à 85 000 / mm<sup>3</sup>.

- Le bilan de la coagulation est perturbé avec une hypofibrinogénémie à 1,2 g/L. Toutefois on ne note aucun signe de CIVD.

- La ferritinémie est élevée à 100 fois la normale, ce qui témoigne d'une activation macrophagique intense.

- A noter que le facteur de mauvais pronostic que représente l'hyponatrémie est ici absent.

Aux vues de ces différents arguments pronostiques, ce SAM peut être qualifié de moyennement grave.

L'enquête étiologique, à la recherche d'une pathologie sous jacente, potentiellement inductrice du SAM, retrouve ici :

- Une sérologie de l'infection à EBV positive, témoignant d'une infection récente, pouvant être suspectée comme déclencheur du syndrome d'activation macrophagique.

Néanmoins, le caractère multirécidivant de ce SAM, dans le cas de Lucien, ne semble pas en faveur d'un simple syndrome d'activation macrophagique EBV induit.

En effet, dans un tel cas, nous aurions probablement obtenu une guérison avec les traitements mis en place, ce qui n'est pas le cas de ce patient qui récidive régulièrement.

## **2. Observation n°2.**

### a) Synthèse.

Il s'agit de l'observation d'une enfant de 6 ans, sans antécédent particulier qui présente une hyperthermie et une altération de l'état général.

L'examen clinique retrouve une hépatosplénomégalie et de multiples adénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

Le bilan biologique retrouve :

- Une pancytopénie.
- Une perturbation du bilan de coagulation avec une hypofibrinogénémie.
- Une dégradation du bilan hépatique.
- Une élévation importante du taux de LDH et de la ferritinémie.
- Une augmentation du taux de triglycérides et de cholestérol.
- Un syndrome inflammatoire biologique modéré.

Le bilan immunologique est négatif.

Le bilan infectieux retrouve des résultats en faveur d'une infection à EBV récente.

Le myélogramme retrouve une augmentation de la population macrophagique avec des signes francs d'activation et des signes d'hémophagocytose des 3 lignées médullaires.

Il élimine l'hypothèse diagnostique d'une histiocytose maligne par absence de caractères de malignité des histiocytes.

Le diagnostic de SAM a alors été retenu.

La démarche thérapeutique a consisté en un traitement symptomatique de la cytopénie fébrile.

Le traitement étiopathogénique par corticoïdes per os a été instauré rapidement. Ce traitement a permis d'obtenir une rémission du SAM, en quelques semaines. A l'arrêt du traitement, 4 mois plus tard, l'enfant présente un excellent état général.

On n'observe par la suite aucune reprise ni clinique ni biologique du SAM.

## b) Discussion.

Le diagnostic de SAM est évoqué, dans ce cas, devant les arguments suivants :

- La fièvre.
- Une organomégalie avec une splénomégalie, une hépatomégalie et des adénopathies multiples.
- Une pancytopénie.

L'association de ces symptômes à la dégradation du bilan de coagulation avec hypofibrinogénémie, à la perturbation du bilan hépatique et à l'élévation du taux sériques des LDH, de la ferritine et des triglycérides, est également en faveur du diagnostic de SAM.

Le diagnostic est affirmé par le myélogramme qui met en évidence des images d'hémophagocytose.

Le SAM peut être qualifié, dans ce cas clinique, de moyennement grave sur les arguments suivants :

- L'altération de l'état général est importante mais survient néanmoins sur un terrain au départ non fragilisé et sans tare.
- Il n'existe pas de signe neurologique.
- L'imagerie retrouve un épanchement ascitique ainsi qu'un épanchement pleural.
- La pancytopénie est modérée.
- Le bilan de coagulation se perturbe rapidement, mais cependant sans signe de CIVD.
- La ferritinémie est très élevée à plus de 100 fois la valeur normale, témoignant d'une activation macrophagique intense.
- Le bilan biologique ne retrouve pas d'hyponatrémie.

L'enquête étiologique retrouve une infection récente à l'EBV qui peut être à l'origine du SAM.

Par ailleurs, cette enquête ne retrouve aucune autre anomalie.

Aucun déficit immunologique ne pré existait.

Aucun argument n'a été retrouvé en faveur d'une affection néoplasique.

Aux vues de l'ensemble de ces résultats, nous avons conclu au diagnostic de SAM EBV induit, de gravité modérée.

Les modalités thérapeutiques ont donc consisté en un traitement symptomatique associé à un traitement à visée pathogénique par corticoïdes.

Sous traitement, une rémission a été obtenue de façon complète après plusieurs semaines d'évolution.

A ce jour, 4 mois après l'arrêt du traitement, aucune récurrence ne peut être observée.

Une rémission ou guérison du SAM est décrite dans la littérature dans plus de la moitié des cas.

Cette rémission survient habituellement dans un délai de 1 à 8 semaines.

## **B. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS A EVOQUER DEVANT UNE FIEVRE PROLONGEE.**

Comme nous l'avons décrit précédemment la fièvre, dans le syndrome d'activation macrophagique, est constante, élevée supérieure ou égale à 38,5°C, parfois oscillante et pouvant s'accompagner de frissons.

Cette fièvre, qui domine le tableau clinique, persiste, en général, plus de 7 jours. Son absence doit faire remettre en cause le diagnostic.

La fièvre prolongée peut être paradoxalement un motif fréquent de consultation urgente, liée à l'anxiété familiale, notamment chez le nourrisson.

### **1. Définition.(5-13)**

La fièvre, température centrale supérieure à 38°C, est généralement considérée comme prolongée quand elle dépasse 5 jours chez le nourrisson, 7 à 10 jours chez l'enfant plus grand.

La définition même de la fièvre prolongée implique la continuité ( fièvre quotidienne), éliminant ainsi les causes de fièvres à répétition (séparées par des intervalles d'apyrexie de plusieurs jours ou plusieurs semaines), les plus fréquentes chez le nourrisson, et liées à des infections des voies respiratoires hautes ( rhinopharyngites, otites) ou basses ( bronchites).

## **2. Principales étiologies.**

Le véritable challenge est la recherche d'une étiologie à ces fièvres dites inexpliquées ou d'origine inconnue, prolongées.

La démarche est alors guidée par l'anamnèse, les examens cliniques successifs et les examens complémentaires hiérarchisés.

Cette démarche est dictée par la connaissance des principales étiologies que l'on peut classer pour la majorité en trois grands groupes :

- Causes infectieuses ( 25 à 35 % des cas).
- Causes tumorales ( 10 à 30 % des cas).
- Maladies inflammatoires ( 15 à 25 % des cas).
- Il existe un quatrième groupe qui concerne des pathologies très diverses ( 5 à 15 % des cas) (13).

Le tableau 4 suivant résume les principales étiologies d'une fièvre prolongée chez l'enfant

**Tableau 4 :Principales causes de fièvres prolongées**

Causes infectieuses	Causes néoplasiques	Maladies inflammatoires
<p>➤ Généralisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bactériennes Typhoïde Tuberculose Brucellose Rickettiose Maladie des griffes du chat Maladie d'Osler Maladie de Lyme</li> <li>• Virales Epstein Barr Cytomégalovirus Hépatite B VIH</li> <li>• Parasitaires Paludisme</li> <li>• Fongiques Candidose aspergillose</li> </ul> <p>➤ Localisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORL Otite, amygdalite ou adénoïdite chronique</li> <li>• Urinaires</li> <li>• Pulmonaires Mycoplasma, Chlamydia, Légionella, Pneumocystis</li> <li>• Système nerveux central Méningite, abcès du cerveau</li> <li>• Os Ostéomyélite</li> <li>• Abcès occulte Rein, foie</li> </ul>	<p>Leucémie aiguë</p> <p>Lymphome</p> <p>Symphoblastome</p> <p>Lymphoblastome</p> <p>Néphroblastome</p> <p>Phéochromocytome</p> <p>Tumeurs de la région diencephale</p>	<p>Arthrite chronique juvénile</p> <p>Syndrome de KAWASAKI</p> <p>Lupus érythémateux disséminé</p> <p>Dermatomyosite</p> <p>Périartérite noueuse</p> <p>Sclérodermie</p> <p>Maladie de Crohn</p> <p>Rectocolite hémorragique</p>
	Divers	
	<p>Fièvre médicamenteuse</p> <p>Hématome sous-dural</p> <p>Hyperthyroïdie</p> <p>Diabète insipide</p>	

a) Fièvres prolongées d'origine infectieuse.

◆ Les infections généralisées.

➤ Les infections bactériennes.

**Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes** peuvent se réduire à une fièvre isolée, sans signe digestif.

Il faut y penser systématiquement chez tout enfant de retour d'une zone d'endémie non vacciné (13).

**La tuberculose** fait partie des causes à envisager systématiquement devant une fièvre prolongée. Cette fièvre peut, alors, revêtir tous les types.

Il faut toujours vérifier la vaccination par le BCG, rechercher un contage, faire une radiographie du thorax et une IDR à la tuberculine.

Il faut néanmoins savoir que les tuberculoses disséminées avec radiographie du thorax normale et réactions tuberculiques négatives sont possibles (13).

En ce qui concerne nos 2 cas, il n'a pas été retrouvé de signes de tuberculose : pour le cas n°1( Luc...) la radiographie thoracique est normale et l'IDR négative, pour le cas n°2 (Mar...) la radiographie pulmonaire retrouvait un syndrome bronchique bilatéral et un aspect infiltré des 2 champs pulmonaires ; l'auscultation était normale et l'IDR n'a pas été faite en raison d'un contrôle antérieur confirmant la vaccination.

Dans les 2 cas les enfants étaient vaccinés

**La brucellose**, exceptionnelle avant 5 ans, voit sa fréquence s'élever avec l'âge.

La contamination peut être directe, par contact avec des produits animaux infectés, ou plus souvent indirecte par ingestion de lait, de crème, ou de fromage contaminés.

Cette éventuelle contamination doit être recherchée en présence d'une fièvre prolongée, à fortiori lorsqu'elle s'accompagne de sueurs et de douleurs avec parfois hépatomégalie, splénomégalie et adénopathies (13).

Dans notre cas n°1, le tableau clinique évoque effectivement cette description mais la sérologie Brucellose est négative.

Dans notre cas n°2, cette sérologie n'a pas été recherchée.

**La maladie des griffes du chat** (5-13) fait partie des causes à discuter en présence d'une fièvre prolongée.

Cette maladie atteint essentiellement l'enfant et l'adulte jeune. C'est une maladie infectieuse caractérisée habituellement par une atteinte ganglionnaire régionale apparaissant dans le territoire de drainage d'une griffure, d'une morsure de chat, ou d'une piqûre de rosiers.

Ces adénopathies sont le plus souvent uniques ( 50%), parfois multiples dans le même territoire ou des territoires différents.

Les signes associés sont la fièvre, l'asthénie, les céphalées et les douleurs abdominales.

Dans nos 2 cas présentés, l'interrogatoire ne retrouvait pas la notion de contagé et la sérologie de griffe du chat était négative, permettant ainsi d'éliminer le diagnostic.

**La maladie de Lyme (5-13);** il s'agit d'une maladie multisystémique liée à une infection due à un spirochète ( *Borrelia Burgdoferi*), transmis à l'homme par une morsure de tique.

Le tableau clinique se présente en trois phases : la phase primaire avec un érythème chronique migrant, siégeant volontiers au niveau des membres inférieurs et d'évolution centrifuge ; cet érythème s'associe à une fièvre, asthénie, arthralgies et céphalées. Les phases secondaire et tertiaire sont marquées par des atteintes neurologiques, rhumatologiques et cardiaques.

Ainsi devant toute fièvre prolongée, la maladie de Lyme doit être évoquée.

Dans nos 2 cas décrits, il n'était retrouvé aucune notion de morsure de tique et la sérologie de Lyme était négative. Par ailleurs, en dehors de la fièvre, le tableau clinique ne correspondait pas à celui de la maladie de Lyme.

#### ➤ Les infections virales.(13)

Elles sont responsables de fièvre, le plus souvent de durée brève. Quelque virus peuvent cependant être responsables d'une fièvre prolongée.

**Dans les infections à Epstein Barr Virus ( EBV),** la mononucléose infectieuse (MNI) peut être responsable d'une fièvre prolongée.

Le tableau typique de la MNI associe une fièvre habituellement élevée, une dysphagie, des adénopathies, une splénomégalie.

La certitude diagnostique est apportée par les résultats des examens sérologiques spécifiques de l'EBV.

Dans notre cas n°1, ces examens sérologiques ont permis de mettre en évidence la présence d'IgG anti-VCA, l'absence d'anticorps anti-EBNA et la positivité ultérieure au fil des contrôles des IgG anti-EA. Ces résultats témoignent donc d'une infection récente à EBV.

Dans notre cas n°2, la présence d'IgG anti-VCA, d'IgG anti-EA et d'IgG anti-EBNA conclut également à une infection à EBV récente.

**Dans les infections à cytomégalovirus (CMV)**, une fièvre prolongée peut se voir et tout particulièrement chez les sujets immunodéprimés (13).

Dans le cas n°1 et dans le cas n°2 la sérologie CMV est négative.

**Dans les virus des hépatites**, la fièvre peut résumer la phase pré ictérique. Elle peut être le seul élément d'une forme anictérique surtout chez le jeune enfant.

L'ensemble des sérologies des hépatites était négatif dans nos 2 cas.

**L'infection à VIH** n'est pas responsable, en elle même, de fièvre prolongée, mais la succession et/ou l'association de diverses infections opportunistes ou non doit faire envisager systématiquement ce diagnostic (13-32).

La sérologie HIV est négative dans nos 2 cas.

➤ Les infections parasitaires.

**La toxoplasmose** doit être évoquée devant toute fièvre persistante, surtout en présence d'adénopathies cervicales, rétro occipitales ou d'autres localisations (13-32).

**Le paludisme**, bien qu'il soit souvent responsable de fièvre récurrente, doit être envisagé chez tout enfant ayant séjourné récemment en zone d'endémie.

La prophylaxie est le plus souvent incorrecte, mal prise ou insuffisante (13).

➤ Les infections fongiques.

Elles peuvent être responsables de fièvre prolongée essentiellement chez les sujets immunodéprimés (13).

◆ Les infections localisées.

➤ Les infections de la sphères ORL (5-13).

**Les otites suppurées** peuvent être source de fièvre prolongée chez le nourrisson dans certaines situations : infections décapitées par un traitement antibiotique insuffisant ou inadapté, bactéries résistantes, otite séreuse qui fait le lit des surinfections, toute otite traînante fait craindre une suppuration de l'oreille interne à type d'anthrite ou d'anthromastoïdite.

**Les adénoïdites chroniques** peuvent être responsable d'une fièvre prolongée chez le nourrisson et le petit enfant. Celle-ci est classiquement plus importante le matin que le soir. Seule l'adénoïdectomie permet d'établir leur réelle responsabilité.

**Les sinusites** peuvent être en cause chez le grand enfant. Le danger est ici d'attribuer la fièvre prolongée à une simple hyperplasie en cadre visualisée sur les radiographies.

Il en est de même des infections amygdaliennes chroniques.

➤ Les infections pulmonaires (13).

La radiographie pulmonaire est justifiée devant toute fièvre prolongée. Elle peut mettre en évidence une opacité localisée, avec ou sans signe de rétraction.

**La suspicion d'un corps étranger et/ou d'une tuberculose** doit faire pratiquer des clichés en inspiration et en expiration forcée.

Une pneumopathie interstitielle peut faire évoquer une **pneumocytose** révélant un déficit immunitaire.

Certains germes comme les mycoplasmes, légionnelles, chlamydia, peuvent être responsables d'atteintes respiratoires associées à une fièvre plus ou moins prolongée.

➤ Les infections urinaires(5-13-32).

C'est une cause classique de fièvre isolée du nourrisson.

Son diagnostic est facilité par un examen des urines à la bandelette et par la pratique systématique d'un ECBU devant toute fièvre isolée prolongée.

Dans nos 2 cas, l'ECBU est stérile.

- Les infections du système nerveux central.

Les méningites décapitées par un traitement antibiotique inadapté et la méningite tuberculeuse seront évoquées en présence de tout signe neurologique anormal.

- Les infections osseuses.

L'ostéomyélite peut se présenter occasionnellement comme une fièvre isolée. La scintigraphie permet de visualiser cette localisation et sa sensibilité est supérieure à celle de la radiographie, au début de l'atteinte.

- b) Les fièvres prolongées dues aux maladies inflammatoires.

- Arthrite chronique juvénile.

Dans sa forme systémique ou maladie de STILL, elle est de diagnostic difficile ; il en existe des formes très précoces, dès la première année de vie.

L'atteinte articulaire peut ne se développer que plusieurs mois, voire plusieurs années plus tard.

Les réactions du latex et de WALLER-ROSE sont en général négatives.

Il faut accorder de la valeur à une éruption érythémateuse fugace, survenant lors d'un clocher fébrile et disparaissant avec lui en quelques heures, surtout s'il s'y associe des adénopathies, une splénomégalie ou plus encore une péricardite.

- Maladie de KAWASAKI (5-13).

C'est une maladie multisystémique du jeune enfant caractérisée par une vascularite d'étiologie inconnue, atteignant préférentiellement les vaisseaux de petit et moyen calibre.

Le diagnostic implique habituellement l'association d'une fièvre de durée supérieure à 5 jours et de quatre des critères suivants :

- Conjonctivite.
- Atteinte buccopharyngée.
- Atteinte des extrémités palmo-plantaire.
- Atteintes tégumentaires variées.
- Adénopathies de diamètre supérieur à 1,5 cm.

L'âge moyen est de 3 ans et 85% des enfants atteints de cette affection ont moins de 5 ans (13).

La fièvre est élevée, résistante aux antipyrétiques et antibiotiques.

Il faut savoir reconnaître cette vascularite suffisamment tôt, dans la mesure où un traitement par les immunoglobulines par voie intra veineuse peut prévenir l'apparition d'anévrismes en particuliers coronariens.

➤ Maladies systémiques.

Le lupus érythémateux aiguë disséminé, la dermatomyosite, une péri artérite noueuse sont beaucoup plus rare.

Ces maladies systémiques peuvent se présenter au moins pendant un certain temps, sous l'aspect d'une fièvre isolée prolongée.

➤ Maladie de CROHN.

Il convient également d'évoquer certaines maladies digestives pouvant être inaugurées par une fièvre prolongée : maladie de CROHN et colite ulcéreuse.

A cette fièvre s'associent des douleurs abdominales et/ou des troubles du transit

Une anémie hypochrome de type inflammatoire et un ralentissement de la croissance staturo-pondérale sont fréquents dans ces cas.

- c) Les fièvres prolongées dues aux maladies hématologiques et tumeurs (5-13).

**Une leucémie aiguë ou un lymphome** peuvent revêtir, au moins à leur début, l'aspect d'une fièvre prolongée plus ou moins isolée. La leucémie aiguë est identifiée sur le myélogramme et le lymphome est suspecté sur l'échographie abdominale et/ou la tomодensitométrie visualisant des adénopathies intra ou rétro péritonéales, et affirmé sur la biopsie.

**Les sympatoblastomes** peuvent se révéler par des fièvres prolongées, accompagnées ou non de douleurs osseuses ou articulaires et d'altération de l'état général.

**Le néphroblastome** est plus une maladie tumorale que fébrile, contrairement au cancer du rein de l'adulte.

**Des tumeurs de la région diencéphalique** et certaines tumeurs bénignes peuvent se révéler par de la fièvre : phéochromocytome, tumeur de Castelman, myxome de l'oreille.

- d) Autres causes rares ou exceptionnelles à évoquer devant un fièvre prolongée (13).

➤ Les atteintes du système nerveux central.

Un hématome du système nerveux central peut être révélé par une fièvre, de même que certaines encéphalopathies chroniques acquises ou congénitales, dans lesquelles la fièvre peut résulter d'une atteinte des centres thermorégulateurs hypothalamiques.

➤ Les atteintes endocriniennes.

L'hyperthyroïdie mais la fièvre n'y est pas isolée.

Le phéochromocytome peut, exceptionnellement, ne se traduire, pendant des mois, que par une fièvre isolée avec tachycardie et syndrome inflammatoire.

Le diabète insipide qu'il soit d'origine centrale ou néphrogénique, peut s'accompagner de fièvre parfois révélatrice.

Chez le nourrisson, polydipsie et polyurie sont parfois difficile à reconnaître.

La présence d'une hyperélectrolytémie sur le ionogramme sanguin doit le faire évoquer.

➤ Les fièvres médicamenteuses.

Leur diagnostic repose sur un interrogatoire minutieux portant sur :

- Le terrain : la fièvre médicamenteuse se voit plus chez les sujets allergiques.

- La chronologie : disparition de la fièvre dans les 24 à 48 heures après l'arrêt du produit en cause et non réapparition de celle-ci.

Les médicaments en cause sont essentiellement les antibiotiques et tout particulièrement les bêtalactamines. Il faut également citer les barbituriques, les anticholinergiques et les phénotiazines.

Comme nous venons de le voir, les étiologies des fièvres prolongées sont nombreuses. Pour nos deux observations, parmi toutes ces étiologies ci-dessus répertoriées, compte tenu de l'âge des enfants et des tableaux cliniques, seules quelques-unes d'entre elles étaient fortement suspectées : les causes infectieuses, la maladie de Kawasaki, une leucémie aiguë.

En fait, le diagnostic différentiel principal était avec la maladie de Kawasaki, mais pour les deux enfants, la biologie en mettant en évidence un syndrome inflammatoire avec une accélération de la vitesse de sédimentation et une augmentation de la CRP, associée à une sérologie EBV positive d'une part, et une hypofibrinogénémie et hypercholestérolémie d'autre part, a permis de rapidement faire le diagnostic différentiel et conclure à une origine infectieuse virale à Epstein Barr.

## **C.STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE D'UNE FIEVRE PROLONGEE (5-13-32)**

La première étape de prise en charge d'une fièvre prolongée est l'enquête clinique.

Elle a deux objectifs essentiels : apprécier la tolérance de la fièvre et orienter la recherche étiologique.

Un interrogatoire et un examen clinique méthodiques et répétés permettent souvent de s'orienter, voire même de faire un diagnostic.

### **1. L'interrogatoire.**

Il fera préciser :

- Les caractéristiques de la fièvre : date de début, durée, degrés, aspect de la courbe.
- Les signes d'accompagnement : frissons, sueurs, arthralgies, céphalées, éruptions.
- Les traitements éventuels entrepris et leurs effets.
- Les antécédents médico-chirurgicaux.
- L'état des vaccinations.
- L'origine ethnique du patient.
- La notion d'un voyage à l'étranger plus ou moins récent.
- La notion de contact, d'une griffure, ou d'une morsure par un animal.
- L'ingestion de certains aliments (fromages frais, viande de cheval ou de porc).
- L'existence d'un contage familial ou dans l'entourage proche.

Cet interrogatoire doit être répété et doit s'adresser à des interlocuteurs différents susceptibles d'apporter un élément nouveau ou oublié.

## 2. L'examen clinique.

Il n'a pas de particularité en soi. Il doit être complet, appareil par appareil, méthodique, sans oublier l'examen des tympans, des yeux, des organes génitaux externes et de l'anus.

L'examen cutané doit être particulièrement attentif : cuir chevelu, cou, paumes, plantes, fesses, ongles.

Il est important de pouvoir examiner le patient lors des pics fébriles.

Tous les paramètres mesurables seront notés : pouls, fréquence respiratoire, tension artérielle, poids taille, périmètre crânien.

Au terme de cette étape, il existe deux éventualités :

➤ Il existe une orientation étiologique.

- L'infection causale peut alors n'impliquer aucun examen complémentaire. Le diagnostic repose sur la sémiologie, le contexte et l'évolution.

- Ou alors, l'affection suspectée requiert des examens complémentaires qui viennent soit confirmer soit récuser le diagnostic.

➤ Il n'existe pas d'orientation étiologique.

Même si l'état de l'enfant n'inspire aucune inquiétude, il est nécessaire de recourir à un minimum d'examens complémentaires dits de « débrouillage » :

- Trois hémocultures.
- Numération formule sanguine (NFS) avec plaquettes.
- Vitesse de sédimentation (VS).
- Fibrine.
- C réactive protein (CRP).
- +/-pro calcitonine.
- Transaminases.
- Examen cyto bactériologique des urines ( ECBU).
- IDR à la tuberculine.
- Radiographie du thorax.

Il est justifié de proposer une hospitalisation qui s'impose si l'état de l'enfant n'est pas totalement satisfaisant.

Si les premiers examens, la reprise de l'interrogatoire et de l'examen clinique n'ont pas permis de retrouver la cause de cette fièvre, d'autres examens sont nécessaires. Ils seront orientés chaque fois que possible :

- Echographie abdomino – pelvienne (adénopathies, abcès, tumeurs).
- Ponction lombaire avec examen du liquide céphalo rachidien.
- Radiographie du cavum, des sini, panoramique dentaire en fonction de l'âge et du contexte.
- Sérologies spécifiques orientées :
  - Widal (typhoïde).
  - Whright (brucellose).
  - Toxoplasmose.
  - Rickettsiose.
  - Martin et Petit ( leptospirose).
  - Lyme.
  - Bartonella henselae ( griffes du chat).
  - Virus d'Epstein Barr (EBV).
  - Cytomégalovirus (CMV) (et CMV urines).
  - Sérologies des hépatites.
  - Avec accord du patient sérologie HIV.
- Dans certains cas : coprocultures, BK tubages, anticorps anti nucléaires et anti tissus.

Dans un second temps, au delà du 10<sup>e</sup> jour, si l'évolution clinique et l'ensemble de cette première série d'examens n'ont pas permis de porter un diagnostic probable ou certain, la poursuite d'une fièvre prolongée peut conduire, selon le niveau d'atteinte de l'état général ou l'apparition de nouveaux signes cliniques, à pratiquer d'autres examens :

- Dosage des catécholamines urinaires (neuroblastome, phéochromocytome).
- Scintigraphie osseuse au technétium (ostéite, tumeurs) voire scintigraphie au gallium ou à l'indium.
- Ionogramme et osmolarité sanguins et urinaires à la recherche d'un diabète insipide.
- Echographie cardiaque pour mettre en évidence une endocardite ou un myxome de l'oreillette.
- Fond de l'œil et examen à la lampe à fente recherchant une uvéite.
- Biopsie ganglionnaire, hépatique, salivaire.
- Scanner cérébral, scanner corps entier.
- Opacification ou/et endoscopie digestives.

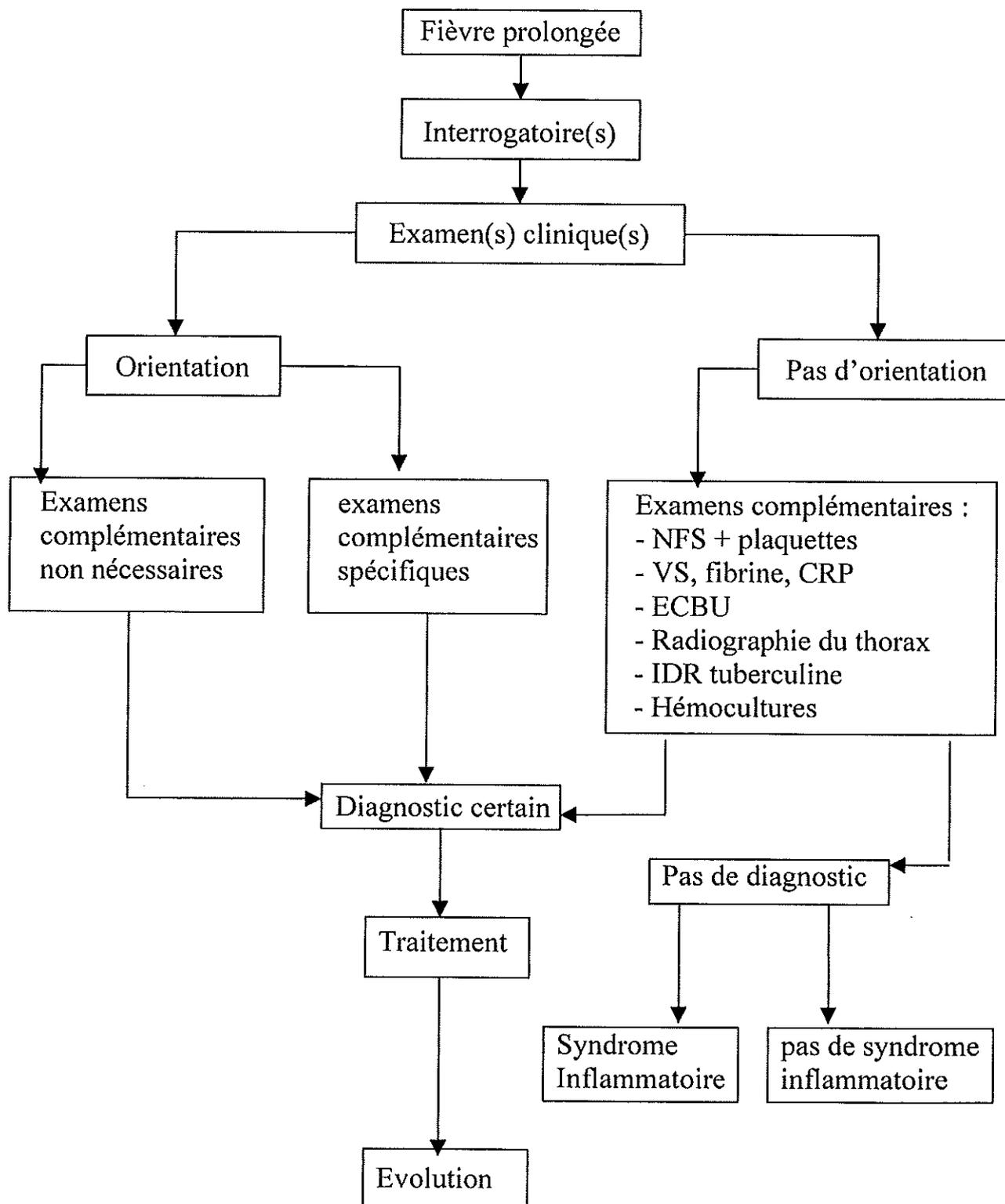
Ainsi donc, au terme de ces investigations, il peut être secondairement mis en évidence une étiologie appartenant à l'un des quatre grands groupes cités précédemment :

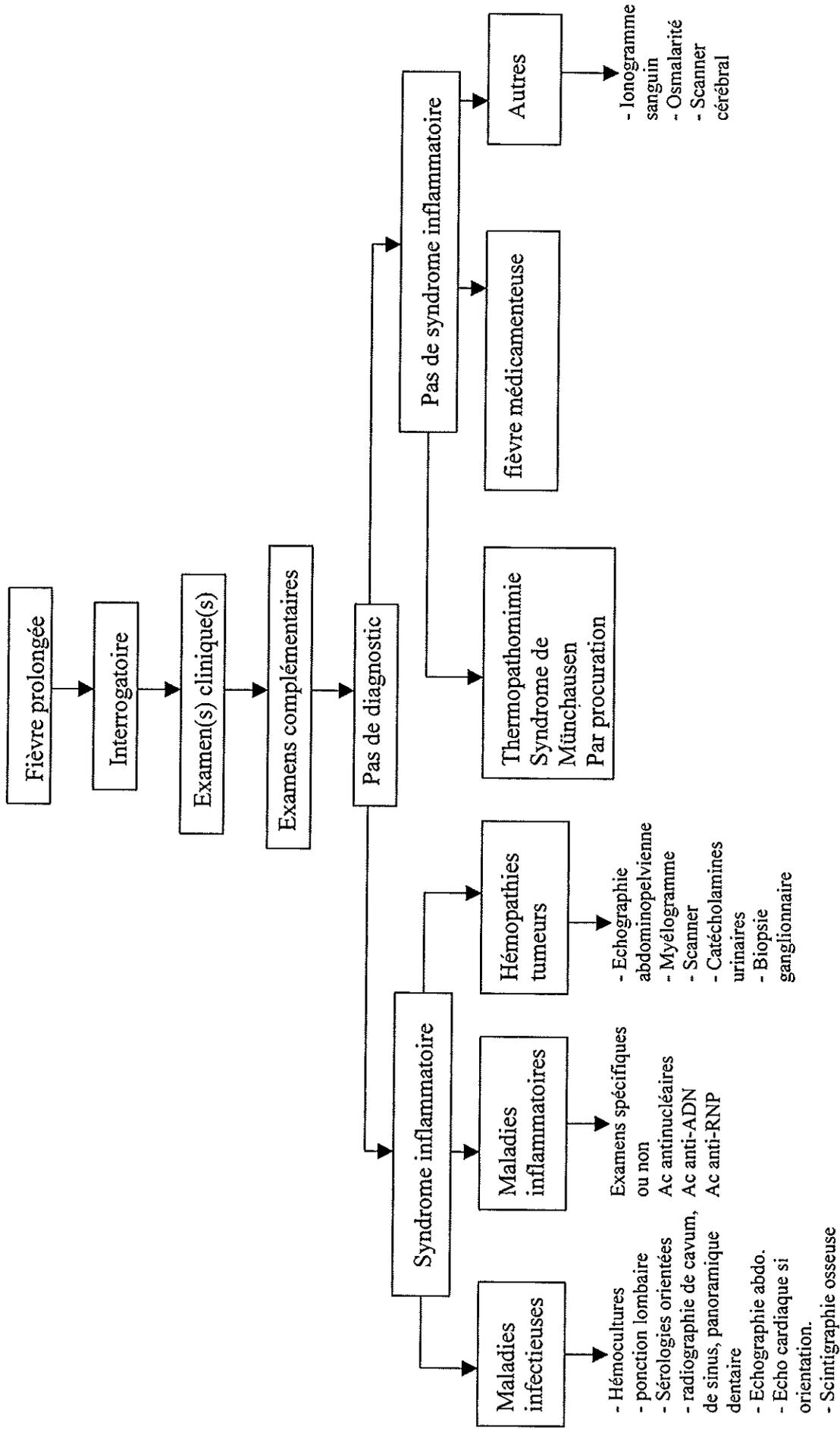
- Maladies infectieuses.
- Maladies systémiques inflammatoires.
- Les affections malignes.
- Autres affections diverses.

La figure 1 schématise la stratégie de prise en charge d'une fièvre prolongée.

Par la suite, la figure 2 fait la synthèse des différentes catégories diagnostiques à envisager devant une fièvre prolongée.

**Figure 1 :Stratégie de prise en charge d'une fièvre prolongée (13)**





**figure 2 : Principales catégories diagnostiques à envisager (13).**

Au terme de ce travail, il nous a semblé intéressant de proposer le schéma d'une conduite pratique à adopter face à un syndrome d'activation macrophagique.

## **D CONDUITE PRATIQUE DEVANT UN SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.**

### **1. Suspecter le diagnostic de SAM.**

Le diagnostic doit être suspecté devant l'association de :

- Fièvre.
- Organomégalie.
- Bi ou pancytopénie d'apparition plus ou moins rapide et d'évolution souvent agressive.

Lorsque ces symptômes sont associés aux suivants, le diagnostic de SAM doit être fortement évoqué :

- Une perturbation du bilan de coagulation avec hypofibrinogénémie.
- Une perturbation du bilan hépatique avec élévation du taux des LDH sériques.
- Une hyperferritinémie.
- Une hypertriglycémie, sans hypercholestérolémie.

## **2. Affirmer le diagnostic de SAM.**

Pour affirmer le diagnostic de SAM, il est indispensable qu'il existe une complémentarité et une cohérence entre le tableau clinico – biologique et l'étude anatomopathologique.

Toutefois, l'étude anatomopathologique reste indispensable à l'établissement du diagnostic.

Il est important d'avertir l'anatomopathologiste de la suspicion diagnostique, la rareté et la fragilité des éléments macrophagiques pouvant obliger à une recherche attentive.

L'image caractéristique du SAM est la mise en évidence dans la moelle osseuse de macrophages bien différenciés, sans anomalies cytologiques notables, mais présentant de façon anormale des images d'hémophagocytose active.

Pour cela, le myélogramme est plus sensible que la biopsie ostéo-médullaire. L'étude cytologique d'autres tissus peut également confirmer le diagnostic (biopsie ganglionnaire, biopsie hépatique, splénectomie).

## **3. Evaluer le degré de gravité du SAM.**

D'un point de vue clinique et biologique, certains symptômes pourront être considérés comme facteurs de mauvais pronostic et pourront permettre d'évaluer le degré de gravité du SAM :

- Le SAM sera d'autant plus grave qu'il survient sur un terrain fragilisé ( personne âgée, état général précaire, antécédents lourds, tares...).

- Cliniquement, l'atteinte des séreuses (épanchement pleural, épanchement intrapéritonéal, syndrome oedémato-ascitique), l'existence de signes d'hémorragies viscérales, d'un syndrome de détresse respiratoire, de signes septicémiques ou de signes neurologiques sont des facteurs de gravité.

- Sur le plan biologique, l'intensité de la pancytopenie et la sévérité des troubles de la coagulation seront également le reflet de la gravité du SAM. Ainsi la neutropénie sera le témoin de la déplétion médullaire progressive observée lors de l'évolution du SAM.

L'existence de signes de CIVD sera de signification particulièrement péjorative.

Des stigmates d'insuffisance hépato-cellulaire seront le signe d'un degré d'évolution avancé du SAM.

La ferritinémie sera un témoin direct de l'intensité de l'activation macrophagique : plus la ferritinémie est élevée, plus le SAM est intense.

Une hypoalbuminémie sera également signe de gravité.

#### **4. Mener l'enquête étiologique.**

Cette enquête doit être systématique et exhaustive.

Elle doit être poursuivie même lorsqu'un facteur étiologique a été mis en évidence.

Elle doit donc porter systématiquement sur quatre versants :

- Rechercher un déficit immunitaire acquis (traitement chimiothérapique, antinéoplasique, traitement immunosuppresseur, splénectomie, SIDA ).

- Réaliser un bilan à la recherche d'une dysimmunité et d'une maladie inflammatoire (recherche d'ACAN, électrophorèse des protéines sanguines, test du latex, réaction de WALLER-ROSE).

- Mener une enquête microbiologique complète ( virale, bactérienne, fongique et parasitaire).

- Rechercher une pathologie néoplasique.

Le myélogramme et la biopsie médullaire, réalisés pour poser le diagnostic de SAM, joueront simultanément un rôle important pour le diagnostic étiologique en recherchant des signes d'hémopathies sous-jacentes.

L'imagerie et le dosage des marqueurs tumoraux participeront à la recherche d'une néoplasie profonde.

### **5. Faire une synthèse des informations et traiter rapidement.**

Le diagnostic de SAM affirmé, son degré de gravité évalué et l'enquête étiologique menée, les différents éléments recueillis devront être discutés afin de pouvoir décider de la stratégie thérapeutique à mettre en œuvre.

Le traitement symptomatique sera systématique et précoce. Il sera adapté à la sévérité des troubles clinico-biologiques.

Le traitement étiologique sera fondamental et devra être mis en œuvre rapidement.

Toutes les pathologies sous-jacentes potentiellement responsables et leurs thérapeutiques respectives devront être répertoriées.

Il faudra tenter de déterminer le mécanisme de déclenchement de l'activation macrophagique inapproprié, afin d'envisager un traitement à visée pathogénique adéquat.

En raison de l'absence de spécificité des symptômes (en particulier chez l'immunodéprimé), de possibles complications infectieuses liées au SAM lui-même et d'éventuelles intrications, l'enquête étiologique est souvent d'interprétation difficile et les indications thérapeutiques étiopathogéniques sont donc difficiles à établir.

Cependant, rappelons que de la mise en œuvre précoce du traitement dépend un meilleur pronostic.

## V. CONCLUSION.

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomo-clinique issue de la redéfinition récente des pathologies histiocytaires.

Il s'agit de l'ensemble des manifestations cliniques biologiques et anatomo-pathologiques des histiocytes hémophagocytaires.

Ce syndrome est encore souvent méconnu du fait d'un tableau clinique non univoque et de la diversité des étiologies.

A partir des données de la littérature et de la description de deux cas pédiatriques, nous avons tenté de résumer les connaissances actuelles concernant le SAM chez l'enfant.

Le diagnostic est suspecté devant toute fièvre prolongée associée à une altération de l'état général et à une organomégalie.

Deux examens paracliniques simples, rapides et sensibles doivent être pratiqués :

- Une triglycémie à jeun
- Et une fibrinogénémie

Ensuite, dans un deuxième temps, un examen cytologique, le myélogramme, doit être réalisé.

Cet examen confirme le diagnostic de SAM en mettant en évidence une infiltration tissulaire par des macrophages hémophagocytaires.

Le diagnostic de SAM impose la recherche rapide d'une affection sous-jacente, en particulier d'un immunodéficit, d'une maladie auto-immune, d'une pathologie inflammatoire, d'une maladie infectieuse et d'une pathologie néoplasique.

Cette enquête étiologique peut s'avérer négative dans 10 % des cas.

Les mesures thérapeutiques associent un traitement symptomatique à un traitement étiopathogénique.

Si elles sont rapidement mises en route, elles permettent d'observer une évolution favorable dans la moitié des cas.

L'intrication possible de plusieurs affections sous-jacentes et le degré de gravité du SAM limitent cependant l'efficacité de ces mesures.

## Bibliographie

- 1-ALBERT A., AZGUI Z., BUISINE J., CIAUDO M., FENNETEAU O., FILLOLA G., LASSERRE M., MERLE-BERAL H., MIELOT F. , RAPHAEL M.  
Macrophage activation syndromes  
Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1992;34 :435-441.
- 2-BEJAOUI M., VEBER F., GIRAULT D., GAUD C., BLANCHE S., GRISCELLI C., FISCHER A.  
Phase accélérée de la maladie de Chédiak-Higashi.  
Arch. Fr. Pediatr.,1989;46 :733-736.
- 3-BLANCHE S., CANIGLIA M., FISCHER A., GRISCELLI C.  
Epstein Barr Virus associated hemophagocytic syndrome :Clinical presentation and treatment.  
Pediatr. Hematol. Oncol., 1989 ;6 :233-235.
- 4-BOAKE W.C., CARD W.H., KIMMEY J.F.  
Histiocytic medullary reticulosis :concurrence in father and son.  
Arch. Intern. Med., 1965 ;116 :245-252.
- 5-BOURILLON A.  
Fièvres prolongées de l'enfant.  
Urgences pédiatriques ;Masson,Paris,2000 :61-64.
- 6-BREMOND J.L., CAHEREC A.  
Qu'est-ce que le syndrome d'activation lymphocytaire ? Quand faut-il y penser ?  
Revue de Médecine de Tours et du Centre –Ouest,1999 ;33 (1) :21-22.
- 7-DALLE JH., DOLLFUS C., LEVERGER G., LANDMAN-PARKER J., TABONE MD., ADAM M., COURPOTIN C., LASFARGUES G.  
Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant infecté par le VIH.A propos de trois cas.  
Arch. Pediatr. 1995 ;2 :442-446.

8-DAO C., SCHMITT T., DIELBOD J., BILSKI-PASQUIER G., BOUSSER J.  
Histiocytose de Scott et Robb-Smith.  
Nouv. Press. Méd.,1975 ;4 :1725-1727.

9-EMMENEGGER U., REIMERS A.,FREY U.,FUX CH., BIHL F., SEMELA D., COTTAGNOUD P., CERNY A., SPAETH P.F., KLAUS A. NEFTEL.  
Reactive Macrophage activation syndrome : a simple screening strategy and its potential in early treatment.  
Swiss Medecine Weekly,2002 ;132 (17-18) : 230-236.

10-FISCHER A., LE DEIST F., BLANCHE S.  
Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire.  
Journées parisiennes de pédiatrie, 1994.

11-FLECHAIRE A., COLLE B., BERNARD P., DUPUY O., PHILIPPE P.  
Les syndromes hémophagocytaires.  
Rev. Med. Interne, 1996 ; 17 : 157-162.

12-FRANCOIS B., GOURAUD F., GARBARG-CHENON A., DESPRETZ P., LEVERGER G.  
Syndrome d'activation macrophagique et dysgammaglobulinémie. Rôle du virus d'Epstein Barr.  
Annales de Pédiatrie, 1992 ; 39 (4) : 245-247.

13-GAUDELUS J.  
Fièvres prolongées de l'enfant.  
Encycl. Méd. Chir.(Elsevier, Paris) AKOS Encyclopédie, Pratique de médecine, 1-0590 , 1998, 6 p.

14-GREENBERG E., COHEN D.M., PEASE G.L., KYLE R.A.  
Histiocytic medullary reticulosis.  
Proc. Mayo. Clin.,1962 ; 37 : 271-283.

15-GROM A.A., PASSO M.  
Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis.  
J. Pediatr. 1996 ; 129 : 630-632.

16-GUILLAUD R.,SCHVED JF., GRIS JC., CHAPUIS H., MARTY-DOUBLE C., ASTRUC J., LESBROS D.

Infection à virus Epstein-Barr et syndrome d'activation macrophagique inappropriée.

Pédiatrie, 1993 ; 48 : 459-462.

17-HADDAD E.

Le syndrome de Purtilo.

Médecine thérapeutique pédiatrie vol.1 N°6 novembre-décembre 1998.

18-HADDAD E., LE DEIST F., BLANCHE S., BENKERROU M., ROHRLICH P., VILMER E., GRISCELLI C., FISCHER A.

Treatment of Chediak-Higashi Syndrome by allogenic bone marrow transplantation : report of 10 cases.

Blood, 1995 ; 85 : 3328-3333.

19-HENTER J.L., ELINDER G., SODERO et al.

Hypercytokinemia in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Blood, 1991 ; 78 (11) : 2918-2922.

20-JACCARD A.

Le syndrome d'activation macrophagique.

Viral, 1995 ;8 :20-25.

21-KIKUTA H., SAKIYAMA Y., MATSUMOTO S., OH-ISHI T., NAKANO T., NAGASHIMA T., OKA T., HIRONAKA T., HIRAI K.

Fatal Epstein Barr Virus-Associated hemophagocytic Syndrome.

Blood, 1993 ; 82 (11) : 3259-3264.

22-LAYADI M.

Syndrome d'activation macrophagique. A propos d' un cas.

Mémoire pour l'obtention du DIU d'immuno-hématologie pédiatrique.Faculté de médecine Grenoble 1,2000.

23-MALONE M.

The histiocytosis of children.

Histopathology, 1991 ; 19 : 105-119.

24-MARSHALL A.H.E.

Histiocytic medullary reticulosis.  
J Pathol. Bacter.,1956 ; 71 : 61-71.

25-MAZINGUE F.

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire.  
Journées parisiennes de pédiatrie,1994.

26-MECHINAUD, LACROIX F., GAILLARD F., HARROUSSEAU J.L.

Syndrome d'activation monocytomacrophagique.  
Encycl. Méd. Chir. Hématologie (Elsevier Paris), 1996 ; 13-012-G-10 : 1-10.

27-MUSTAPHA MM., MC CLAIN KL.

Diverse hematologic effects of Parvovirus B 19 infection.  
Pediatr. Clin. North Am., 1996 ; 43 : 809-821.

28-PAPO T.

Syndrome d'activation des macrophages.Syndromes hémophagocytaires.  
Encycl. Méd. Chir. Hématologie (Elsevier Paris) ,2000 ; 4-0300, 3 p.

29-PELLEGRIN J.L., MERLIO J.P., LACOSTE D., BARBEAU P.,  
BROSSARD G., BEYLOT J., LENG B.

Syndrome d'activation macrophagique avec hémophagocytose au cours de  
l'infection par VIH.  
Rev. Med. Interne, 1992 ; 13 (6) : 438-440.

30-PHILIPPE P.

Les syndromes d'activation macrophagique.  
In Communication « 12<sup>o</sup> journée de réanimation de Franche Comté. ».Belfort,  
28-29 sept. 1995 ; 61-76.

31-PIERART F., SLACMEULDER M., NINANE J.

Une fièvre éruptive de cause rare : la lymphohistiocytose hémophagocytaire  
familiale.  
Archives de pédiatrie, 1994 ; 1 : 723-726.

32-PIETTE AM.

Fièvre prolongée.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier Paris), Encyclopédie Pratique de médecine, 1-0590, 1998, 3 p.

33-PILLY E.

Maladies Infectieuses. La Madeleine : Editions C et R, 1990 : 656.

34-PRIEUR A.M., STEPHAN J.L.

Syndrome d'activation du macrophage au cours des maladies rhumatismales chez l'enfant.

Revue du rhumatisme, 1994 ; 61 (6) : 447-451.

35-RAPPAPORT H.

Tumors of hematopoietic system.

In Atlas of Tumor pathology, 966 ; 3 (8) Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology, 49-63.

36-RAVELLI A.

Macrophage activation syndrome.

Current Opinion in Rheumatology, 2002 ; 14 : 548-552.

37-RAVELLI A., DE BENEDETTI F., VIOLA S., MARTINI A.

Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis succesfully treated with cyclosporine.

J. Pediatr., 1996 ; 128 : 275-278.

38-REYES F., BERNAUDIN J.F.

Différenciation monocytaire : origine, morphologie et fonctions des macrophages.

In « L'hématologie de Bernard Dreyfus. », 1992 ; 138-145.

39-RISDALL R.J., BRUNING R.D., HERNANDEZ J.L et al.

Bacteria associated hemophagocytic syndrome.

Cancer, 1984 ; 54 : 2968-2972.

40-RISDALL R.J., MC KENNA R.W., NESBIT M.E et al.  
Virus associated hemophagocytic syndrome. A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis.  
Cancer, 1979 ; 44 : 993-1002.

41-SCOTT R.B., ROBB-SMITH A.H.T.  
Histiocytic medullary reticulosis.  
Lancet, 1939 ; 2 : 194-198.

42-SOULT RUBIO J.A., GARCIA BERNABEU V., SANCHEZ ALVAREZ M.J., MUNOZ SAEZ M., LOPEZ CASTILLA J.D., TOVARUELA SANTOS A.  
Macrophage activation syndrome : A diagnostic challenge.  
Anales Espanoles Pediatria, 2002 ; 56 (2) : 165-167.

43-STEPHAN J.L.  
le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (Syndrome XLP ) : De la clinique au gène.  
Archives de pédiatrie.

44-STEPHAN J.L., GALAMBRUN C.  
Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant.  
Archives de pédiatrie, 2000 ; 7 : 278-286.

45-STEPHAN J.L., KONE-PAUT I., GALAMBRUN C., MOUY R., BADER-MEUNIER B., PRIEUR A.M.  
Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients.  
Rheumatology, 2001 ; 40 : 1285-1292.

46-TIAB M., MECHINAUX F., HAMIDOU M., GAILLARD F., RAFFI F., HAROUSSEAU J.L.  
Syndromes hémophagocytaires. Une série de 23 observations.  
Ann. Med. Interne, 1996 ; 147 : 138-144.

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION.</b>	p11
<b>II. OBSERVATIONS.</b>	p13
A. OBSERVATION N°1.	p13
B. OBSERVATION N°2.	p24
<b>III. LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.</b>	
A. DEFINITION.	p32
B. HISTORIQUE.	p33
C. PHYSIOPATHOLOGIE.	p37
D. CLASSIFICATION.	p49
E. EPIDEMIOLOGIE.	p55
F. MANIFESTATIONS CLINIQUES.	p56
G. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES.	p59
H. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE.	p64
I. ETIOLOGIES.	p70
J. TRAITEMENT.	p101
K. PRONOSTIC.	p105

<b>IV. DISCUSSION.</b>	p106
A. SYNTESE ET DISCUSSION DES DEUX OBSERVATIONS.	p106
B. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS A EVOQUER DEVANT UNE FIEVRE PROLONGEE.	p112
C. STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE D'UNE FIEVRE PROLONGEE.	p123
D. CONDUITE PRATIQUE DEVANT UN SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.	p129
<b>V. CONCLUSION.</b>	p133
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	p135

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

SCHEMA 1 : L'origine des macrophages	p39
SCHEMA 2 : Les étapes de la phagocytose	p42
SCHEMA 3 : Boucle de stimulation réciproque entre macrophages et lymphocytes	p45
TABLEAU 1 : classification des pathologies histiocytaires	p54
PHOTOGRAPHIE 1 : Myélogramme	p66
PHOTOGRAPHIE 2 : Myélogramme	p67
PHOTOGRAPHIE 3 : Myélogramme	p68
TABLEAU 2 : Infections associées au SAM	p79
TABLEAU 3 : Critères diagnostiques de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale d'après le Writing Group of the Histiocyte Society.	p83
TABLEAU 4 : Principales causes de fièvres prolongées	p114
FIGURE 1 : Stratégie de prise en charge d'une fièvre prolongée	p127
FIGURE 2: Principales catégories diagnostiques à envisager	p128

SAMIT

Virginie

## LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE A PROPOS DE DEUX CAS PEDIATRIQUES

### Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomoclinique née de la redéfinition récente des pathologies à prolifération histiocytaire. Il s'agit de l'ensemble des manifestations cliniques, biologiques et anatomopathologiques des histiocytoses hémophagocytaires.

A partir de données de la littérature et de la description de deux cas pédiatriques nous avons tenté de résumer les connaissances actuelles concernant le SAM chez l'enfant.

Ce syndrome est évoqué devant une fièvre prolongée associée à une hépatosplénomégalie et une pancytopénie, suspecté devant une hypertriglycémie et une hypofibrinogénémie, affirmé par la mise en évidence d'une infiltration tissulaire par des macrophages hémophagocytaires.

Les étiologies sont : lymphohistiocytose familiale, maladies inflammatoires, déficits immunitaires congénital et acquis, et infections virales, bactériennes, et parasitaires.

Le traitement à visée pathogénique doit être débuté précocement simultanément aux thérapeutiques symptomatiques et étiologiques.

Grâce à un diagnostic et un traitement précoce, le pronostic peut être amélioré.

### Mots clés

Activation macrophagique

Enfant

Fièvre prolongée