



# Pourquoi reconnaître un syndrome d'activation macrophagique ?

Dr Emmanuelle Tavernier-Tardy  
MCUPH Hématologie  
ICLN Saint Etienne

Printemps 2014 de la médecine d'urgence  
Lyon, 13/05/2014



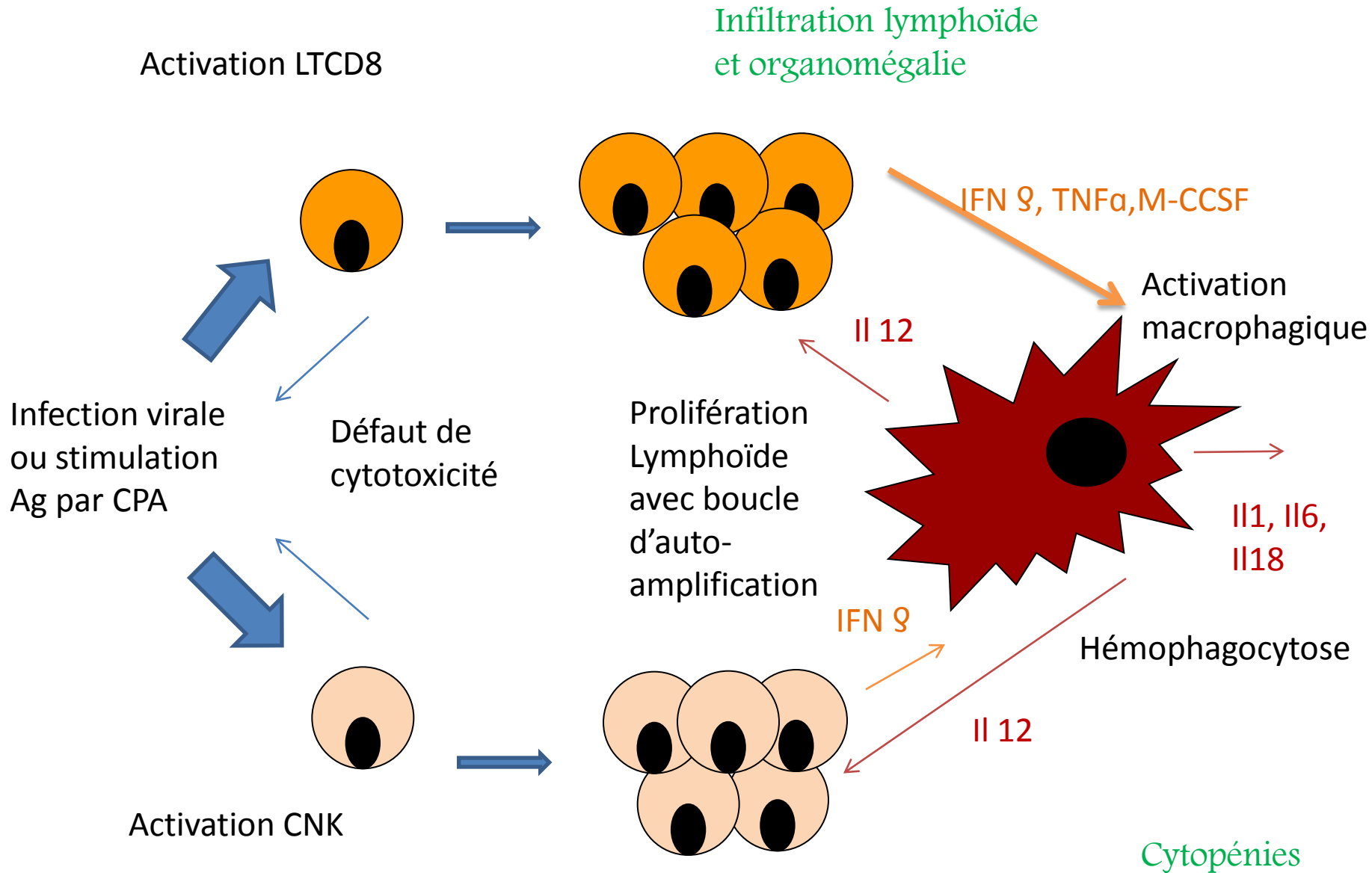
# SAM = Hemophagocytic lymphohistiocytosis

- Pathologie rare mais souvent mortelle
- Deux cadres nosologiques :
  - SAM primaires : Maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique.
  - SAM secondaires (affections néoplasiques, infectieuses, auto-immunes) : Risdall et al 1979 : prolifération histiocytaire non maligne incontrôlée chez 19 patients dans un contexte de virose

# Physiopathologie

- SALH primaires/génétiques
- Déficit de cytotoxicité des lymphocytes TCD8 et NK : activation normale mais inefficace laissant persister l'agent causal
- Syndrome hyper-inflammatoire ou orage cytokinique : boucle d'activation Th1 avec production de cytokines pro-inflammatoires stimulant la réponse macrophagique. Auto-amplification incontrôlée

# Physiopathologie



# Epidémiologie

- Rare, mais prévalence sous-estimée
- Incidence:
- 0,8% (adultes, Hopital de Baltimore 1982-1987) Reiner, Medecine 1988
- 4% de prélèvements médullaires Shirono, Eur J Haematol, 1995
- Patients de réanimation thrombopéniques en choc septique: 60% Stephan, Clin Inf Dis,1997

# Diagnostic

- Présentation clinique
  - Fièvre > 7 jours, avec pics > 38°5 °C
  - Syndrome tumoral : Adp, HSMG
  - Eruption cutanée de type rash non prurigineux
  - Atteinte hépatique avec cytolyse
  - Atteinte rénale
  - Atteinte neurologique avec Sd confusionnel
  - Atteinte pulmonaire pouvant évoluer vers le SDRA



Défaillance multiviscérale

# Diagnostic

- Présentation biologique
  - Cytopénies : anémie, thrombopénie, leucopénie plus tardive. Mauvais rendement transfusionnel
  - Augmentation LDH
  - Hyperferritinémie
  - Hypertriglycémie
  - Troubles de l'hémostase : fibrinopénie, CIVD
  - Anomalies du bilan hépatique : cytolyse, cholestase, ictère
  - Insuffisance rénale aiguë

# Méta-analyse des 8 plus grandes séries de SAM.

Karras et al 2005.

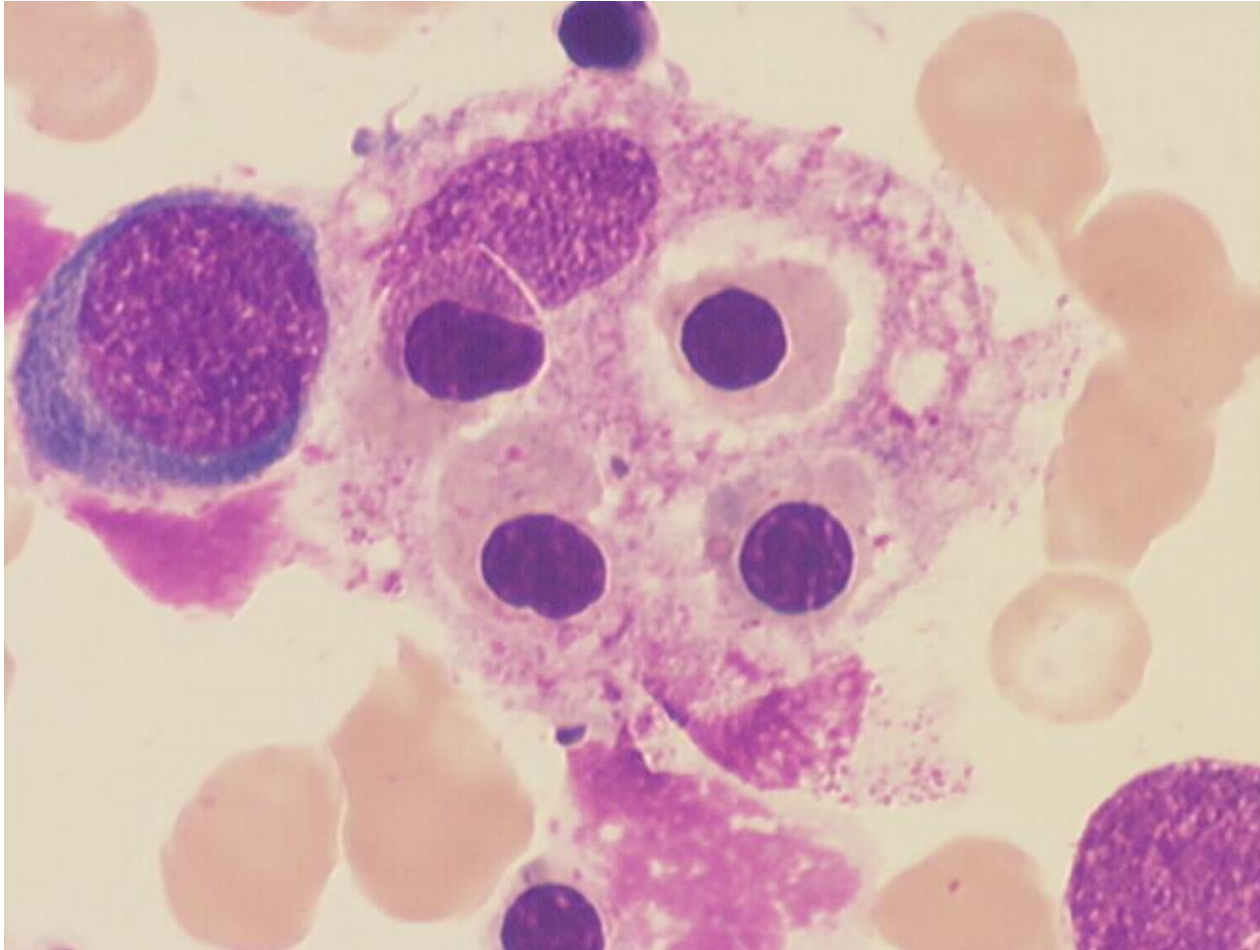
<b>CLINIQUE</b>	<b>FREQUENCE DES SIGNES (%)</b>
Fièvre	81,4
Hépatomégalie	44,8
Splénomégalie	42,8
Adénopathies	34,9
Signes neurologiques	4,2
Signes pulmonaires	1
Signes cutanés	8,2
<b>BIOLOGIQUE</b>	<b>FREQUENCE DES SIGNES (%)</b>
Leucopénie	67,7
Thrombopénie	86,8
Anémie	81,4
Hypofibrinémie	34,9
Atteinte hépatique	67,1



# Diagnostic

- Présentation cyto-histologique : prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose dans le système réticulo-endothélial (MO, Foie, Rate, gg)
- Examen de référence : myélogramme
- Biopsie hépatique : rentable
- Biopsie gg

# Diagnostic



MO riche. Savoir répéter le myélogramme !

# Critères diagnostiques (essai HLH 2004) :

## 5/8 requis

1. Fièvre  $\geq 38^{\circ}5$  C
2. Splénomégalie
3. Bi-cytopénie : Hb  $< 9$ g/dl, Plaq  $< 100$  G/l, PNN  $< 1$  G/L
4. Hypertriglycéridémie  $> 3$  mmol/l ou hypofibrinémie  $< 1,5$  g/dl
5. Hyperferritinémie  $> 500$  ng/ml
6. Image d'hémophagocytose (MO, rate, gg, foie)
7. Diminution de la cytotoxicité des cellules NK
8. Taux élevé de CD25 soluble (  $> 2400$  UI/ml)

# Etiologies

- Chez l'enfant : HLH primaire
  - Lymphohistiocytose familiale
  - Syndrome XLP : syndrome de Purtilo
  - Syndrome de Chediak-Higashi et de Griscelli
- Chez l'adulte : HLH réactionnels
  - Infections 45% : Hémocultures, sérologies et PCR herpès virus, recherche de mycobactéries
  - Lymphoprolifération 30% : TDM, biopsies gg
  - Maladies auto-immunes 7% : ACAN..
  - Idiopathiques 18%

# Etiologies infectieuses

- Infections virales : 50%
  - Groupe herpès : CMV+++, EBV+++, VZV, HSV, VIH, HHV6
  - Autres : rougeole
- Infections bactériennes : pyogènes, germes intracellulaires
- Mycobactéries
- Infections parasitaires et fongiques

# Etiologies malignes

- Lymphome malin non hodgkinien et en particulier le lymphome T associé à l'EBV
- Autres cancers solides et leucémies aiguës : rare

# Etiologies : maladies de système

	Nombre de Cas	Pourcentage
Lupus	14	53,8
Maladie de Still	4	15,3
Polyarthrite rhumatoïde	2	7,6
Sarcoïdose	2	7,6
Scérodermie	1	3,8
Connectivites mixtes	1	3,8
Gougerot Sjögren	1	3,8
Syndrome de Kawasaki	1	3,8

# Facteurs pronostiques et mortalité

- Pronostic réservé : mortalité de 22 à 62% selon les études
- Décès précoce : dans les 4 à 8 semaines, par défaillance multiviscérale, hémorragie, sepsis
- Pronostic : Etiologie sous-jacente: EBV, hémopathie. Délai d'administration d'un traitement par Etoposide



# Traitement

- Prise en charge globale = soins de support
  - Pallier aux défaillances multi-viscérales :
    - soutien transfusionnel,
    - correction des troubles hydro-électrolytiques,
    - ventilation assistée si SDRA,
    - antibiothérapie et/ou antifongiques en traitement des complications infectieuses surajoutées

# Traitement

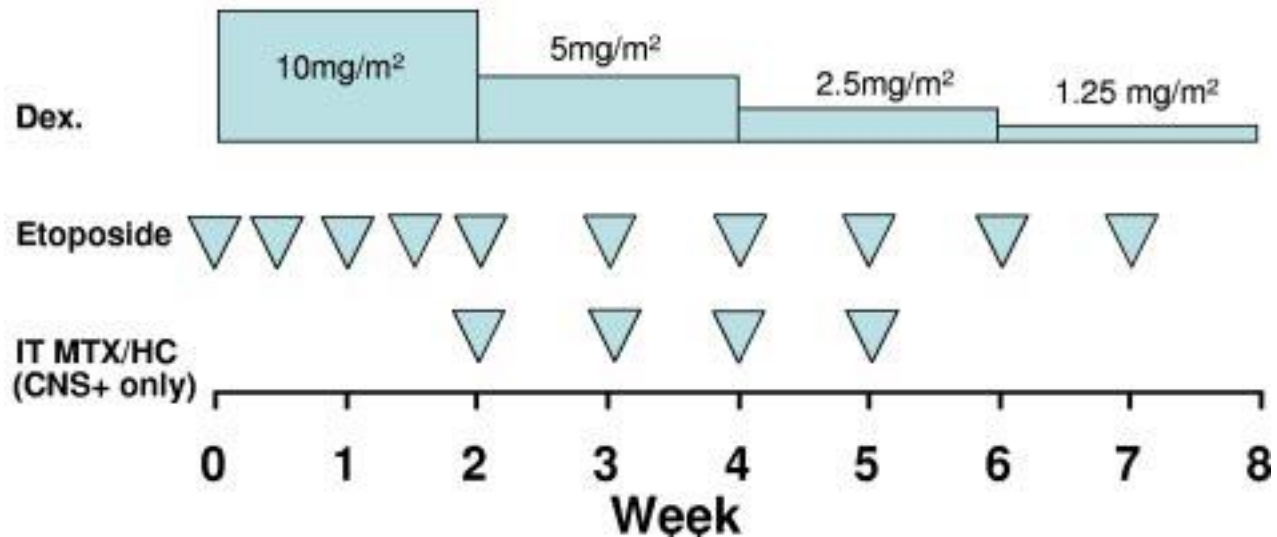
- Traitement de la pathologie causale :
  - Antiviraux si infection HSV, VZV,CMV
  - Mabthera si infection EBV
  - Immunoglobulines IV si infection virale
  - Corticothérapie si maladie de système, anti-TNF si maladie de Still
  - Chimiothérapie si lymphome

# Traitement

- Formes sévères = urgence thérapeutique
- Ne pas attendre les résultats du bilan étiologique et traiter les HLH réactionnels comme les familiaux
- Etoposide = VP16
  - Imashuku S et al 2000. OS 90% en cas d'administration précoce vs 56% en cas d'administration retardée

# Traitement

Protocole HLH-94. Protocole HLH-2004 avec ciclosporine : Induction  
Allogreffe de moelle osseuse



HLH familiale non traitée : OS = 2 mois

Protocole HLH-94 : OS = 55% à 3 ans

# Conclusion

- Pourquoi reconnaître un SAM ?
  - Diagnostic sous-estimé
  - Pronostic sévère
  - Thérapeutique urgente

- Fièvre
- Bi ou pancytopénie
- Ferritine et triglycérides ↑↑
- Image d'hémophagocytose (myélogramme, PBH...)

SALH

Enfant ou adulte jeune ?

Adulte

SALH  
Secondaire/réactionnel

SALH  
primaire/génétique ?

Pas d'atcd notable

Maladie auto-immune connue et/ou ttt immunosuppresseur

VIH ?

Maladie auto-immune (MAI)

Infection opportuniste

Néoplasie

- Poussée EVOLUTIVE ?
1. SALH spécifique (Lupus, Still)
  2. SALH associé à une infection opportuniste au cours d'une MAI

- Poussée INAUGURALE ? = SALH spécifique
1. Lupus
  2. Still

- Lymphomes +++
- Castleman multicentrique (HIV+HHV8+)
- Autre néoplasie

Défaut de cytotoxicité d'origine génétique (LHF, XLP, Griscelli, SCH)

Recherche d'auto-anticorps

Prélèvements infectieux :

- Virus (groupe Herpès +++)
- Mycobactéries - g. intracellulaires
- Toxoplasme / histoplasmose / aspergillus / pneumocystis / plasmodium ...

Histologie : ganglion / BOM / PBH / Peau / Splénectomie ...

**NE PAS ATTENDRE LES RESULTATS POUR DEBUTER LE TRAITEMENT**  
 Dans tous les cas = Avis spécialisé + réanimateur  
 1 défaillance d'organe = traitement urgent

Traitement symptomatique en urgence

ETOPOSIDE (VP 16) 150 mg/m<sup>2</sup> IV

ETOPOSIDE (VP 16)  
OU CORTICOÏDES OU CICLOSPORINE

Traitement étiologique dès que possible

CORTICOIDES +/- ENDOXAN

TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX adaptée  
Diminuer le traitement immunosuppresseur

Immunochimiothérapie adaptée comprenant du VP16

Centre immuno-pédiatrique spécialisé  
Enquête génétique