

# Syndrome d'activation macrophagique

Dr méd. Henri Lu<sup>a</sup>, Dr méd. Federico Simonetta<sup>b</sup>, Dr méd. Kaveh Samii<sup>b</sup>, Dr méd. Christian Juillet<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Service de Médecine interne, CHUV, Lausanne; <sup>b</sup> Service d'Hématologie, HUG, Genève; <sup>c</sup> Service de Médecine interne, Hôpital Pourtalès, H-Ne, Neuchâtel



Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou lympho-histiocytose hémophagocytaire est une pathologie rare dont le pronostic est sévère. On distingue les formes primaires des formes secondaires, réactionnelles à des infections virales, bactériennes, des pathologies hémato-oncologiques et certaines maladies auto-immunes. Nous présenterons dans cet article les formes secondaires du SAM.

## Cas clinique

Patient de 24 ans, en bonne santé habituelle, requérant d'asile d'origine érythréenne, en Suisse depuis deux mois, qui présente un état fébrile avec des pics à 40 °C évoluant depuis six semaines, associé à des céphalées et des myalgies. Il avait déjà consulté dans un autre hôpital pour le même motif: des sérologies extensives (bartonella, brucella, coxiella, salmonella, syphilis, HIV, HCV, HBV, dengue, leptospirose), un test au quantiféron et un examen en goutte épaisse à la recherche d'une malaria étaient négatifs; une échographie cardiaque trans-thoracique de bonne qualité ne montre pas de signe d'endocardite.

L'examen clinique révèle une hépatosplénomégalie sans autre anomalie. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire majeur, une pancytopenie, des paramètres d'hémolyse altérés avec un test de Coombs négatif, une cytolyse hépatique sans cholestase associée. En raison d'une suspicion initiale de fièvre typhoïde, une antibiothérapie par ceftriaxone est introduite, rapidement arrêtée devant des prélèvements bactériologiques sanguins et des selles négatifs. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est normal mises à part l'hépatomégalie et une splénomégalie majeure. L'évolution est marquée par la persistance de l'état fébrile, l'aggravation des perturbations biologiques sus-citées. Une électrophorèse des protéines sériques retrouve des anomalies compatibles avec un état inflammatoire chronique (augmentation des alpha-1 et alpha-2 globulines, hypo-albuminémie, diminution des bêta-1 globulines).

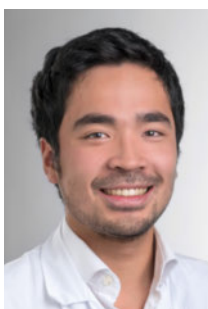
Au vu de l'état clinique, le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique (SAM) est évoqué, avec la mise en

évidence d'une hyperferritinémie majeure (11900 µg/l) et d'une hypertriglycéridémie (3,35 mmol/l). Un myélogramme montre des images d'hémophagocytose et une moelle hypercellulaire tri-linéaire. 6 éléments sur 8 des critères HLH-2004 (cf. texte) sont présents et le HScore est à 299 (probabilité d'avoir un SAM supérieure à 99%), confirmant le diagnostic. Le bilan étiologique est complété par une recherche de leishmaniose viscérale, non faite jusqu'alors: l'examen direct sanguin est non contributif mais les sérologies sont positives, ainsi qu'une PCR leishmaniose sur le prélèvement de myélogramme: le diagnostic final de leishmaniose viscérale avec un SAM secondaire est retenu.

Notons que dans le cas clinique décrit, la leishmaniose ne présente pas la triade pathognomonique habituellement décrite: seule la splénomégalie majeure est retrouvée, l'hyper-gamma globulinémie polyclonale et la positivité du test de Coombs n'étant pas présentes. De même, le diagnostic de la leishmaniose n'a pas été fait avec la méthode communément décrite de recherche de *Leishmania* intra-cytoplasmique au niveau des macrophages avec la coloration spécifique du PAS («Periodic acid-Schiff»), mais par PCR. Un traitement d'amphotéricine B est administré (pendant 5 jours, puis à J-7 et à J-14), avec une évolution clinique et biologique rapidement favorable.

## Introduction

Décrit pour la première fois en 1939 sous le nom de réticulose médullaire histiocytaire par Scott et Robb-Smith [1], le SAM est caractérisé par un syndrome inflammatoire sévère, causé par une dérégulation de la



Henri Lu

réponse cellulaire cytotoxique. Les formes primaires (ou génétiques), sont principalement rencontrées en pédiatrie tandis que les formes secondaires (ou réactionnelles) peuvent être retrouvées à tout âge. Le pronostic sévère justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique agressive. La plupart des études prospectives et thérapeutiques s'étant intéressées au SAM primaire, les critères de diagnostic et le traitement du SAM secondaire sont encore mal codifiés. Il s'agit d'une maladie rare, dont la prévalence est probablement sous-estimée [2]. Au Japon, l'incidence annuelle est estimée à 1 cas sur 800 000 individus [3]. Des incidences de 3,6 cas pour 1 000 000 adultes par an pour le SAM secondaire à une hémopathie ont été rapportées [4] et 0,9 cas pour 1 000 000 adultes [5] pour les formes compliquant une infection. Le SAM associé aux virus peut survenir à tout âge [6]. Il ne semble pas y avoir d'atteinte préférentielle selon le sexe.

### Physiopathologie

Des progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie du SAM secondaire ont été faits grâce à l'étude de modèles expérimentaux dans les SAM primaires.

Les lymphocytes NK («natural killer») sont des cellules de l'immunité innée, avec une activité cytotoxique spontanée. Elles sont capables d'éliminer les cellules tumorales ou infectées tout en sécrétant des cytokines orientant la réponse des lymphocytes B et T. Quand ces cellules sont activées, elles sécrètent des granules cytotoxiques contenant la perforine [7] et des granzymes, qui permettent respectivement une perméabilisation de la membrane de la cellule cible et le déclenchement de l'apoptose. Les lymphocytes T cytotoxiques jouent un rôle similaire aux cellules NK après reconnaissance d'un antigène peptidique présenté par les cellules présentatrices d'antigènes au sein des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. En cas de réponse immunitaire normale, les cellules NK, les lymphocytes T, et les histiocytes (fonction de phagocytose et de présentation d'antigène) sont activés *via* des cytokines pro-inflammatoires pour détruire l'antigène cible. La disparition de ce dernier entraîne l'arrêt de la réponse immune.

Dans le SAM primaire on observe un déficit de la cytotoxicité des lymphocytes T cytotoxiques et/ou NK en raison d'un déficit de la perforine ou de voies d'adressage des granules cytotoxiques à la membrane non fonctionnelles [8]. Le défaut d'élimination des antigènes entraîne une prolifération des lymphocytes T et NK, qui produisent de façon massive des cytokines pro-inflammatoires (TNF-alpha, IFN-gamma, IL-1b, IL-

6, IL-8, IL-12, IL-18): on parle d'orage cytokinique. Le relargage des cytokines est responsable de l'activation macrophagique et des manifestations cliniques, biologiques et cytologiques. Dans les SAM réactionnels, l'activation soutenue des lymphocytes T et NK peut être liée à une immunodépression préexistante (infection par le VIH, immunosuppression, maladie hématologique), empêchant une réponse immunitaire adéquate et conduisant à la persistance de l'antigène, ou à la présence d'un stimulus externe (infection virale par ex.) activant les cellules présentatrices d'antigènes en stimulant de façon prolongée les «Toll-like receptors 9» (TLR9) ou la voie MyD88 [9, 10].

### Récepteurs de type Toll et la voie MyD88

Les récepteurs de type Toll (ou «Toll-like receptors» en anglais, TLR) sont des récepteurs trans-membranaires retrouvés sur les cellules présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques, macrophages, monocytes, lymphocytes B). Ils jouent un rôle dans le système immunitaire inné en reconnaissant des motifs moléculaires (protéines, acides nucléiques) associés aux pathogènes. Il existe 13 TLR différents chez l'homme. L'activation d'un TLR donné induit une cascade de signalisation intracellulaire spécifique avec comme conséquence la transcription de certains gènes intervenant dans la réponse immunitaire.

La protéine intracellulaire MyD88 (pour «myeloid differentiation primary response 88») intervient dans la voie de signalisation du même nom: elle permet, avec d'autres molécules, de faire le lien entre certains TLR et des facteurs de transcription génétiques, qui à leur tour, codent des gènes spécifiques. Ceci permet d'orienter la réponse immunitaire et la réaction inflammatoire. Une stimulation prolongée du TLR 9 ou de la voie MyD88 dérégulerait ces dernières et interviendrait dans la genèse du SAM [10, 11].

### Etiologies

Imputer la survenue d'un SAM à une infection donnée n'est pas toujours aisé car des infections peuvent compliquer une maladie elle-même pouvant être responsable d'un SAM (infection par le VIH, lymphome, lupus etc...). Plusieurs pathologies potentiellement responsables d'un SAM peuvent être associées, rendant le diagnostic étiologique difficile. Dans ces cas, nous pouvons distinguer des facteurs prédisposants et des facteurs déclenchants (tab. 1).

On distingue, par ordre de fréquence, les étiologies infectieuses, hémato-oncologiques, auto-immunes. La prévalence des étiologies change selon les zones géographiques.

**Tableau 1:** Etiologies du syndrome d'activation macrophagique.

<b>Infections</b>	
Virales	Herpesviridae (EBV, CMV, HSV, VZV), hépatites (A, B, C), Parvovirus B 19, adénovirus, virus influenza A, entérovirus, flavivirus, VIH*
Bactériennes	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Legionella</i> , <i>Fusobacterium</i> , entérobactéries, <i>Rickettsia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , leptospirose, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , autres mycobactéries
Parasitaires	<i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium (vivax, falciparum)</i> , <i>Toxoplasma</i>
Fongiques	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
<b>Néoplasies</b>	
Hémopathies*	Lymphome non hodgkinien (LNH) T, B ou NK, Lymphome de Hodgkin, leucémie aiguë
Cancers solides avancés	Carcinome hépato-cellulaire, cancer prostatique, cancer pulmonaire
<b>Maladies auto-immunes*</b>	Lupus érythémateux disséminé, maladie de Still de l'adulte
<b>Autres</b>	Post-transplantation*, médicamenteux*, grossesse ou post-partum; étiologies non retrouvées

\*Possibles facteurs prédisposants.

Abbréviations: EBV = le virus d'Epstein-Barr, CMV = le cytomegalovirus; HSV = le virus Herpes simplex; VZV = le virus varicelle-zona; VIH = le virus de l'immunodéficience humaine

### SAM infectieux

Les infections seraient la première cause de SAM [11]. L'infection virale serait à l'origine de 62% des cas de SAM secondaire, qu'elle soit une primo-infection chez un adulte sain ou une réactivation chez un patient immunodéprimé [12–14]. Les virus de la famille Herpès prédominant [2] (en particulier le virus d'Epstein-Barr [EBV] et le cytomegalovirus [CMV]). On retrouve fréquemment les adénovirus, l'hépatite A, le Parvovirus B19, les virus influenza A (H1N1 et H5N1) [15]. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), seul ou associé à une infection opportuniste, peut se compliquer d'un SAM [15]. Toute infection bactérienne sévère, en particulier à germes intracellulaires (rickettsiose, fièvre Q, brucellose) peut se compliquer d'un SAM [11]. Des SAM secondaires à des infections à pyogènes sont aussi possibles [16]. La tuberculose est considérée comme une cause classique. L'étiologie bactérienne serait retrouvée dans 9% des cas secondaires [12].

Les infections parasitaires (leishmaniose, toxoplasmose) et fongiques (histoplasmose) sont des étiologies moins fréquentes, bien que leur recherche doit être systématique chez des patients immunodéprimés ou des patients immunocompétents avec une anamnèse récente de voyage à l'étranger.

### Néoplasies

Le SAM peut se développer chez des individus avec une néoplasie sous-jacente (hémopathie au premier plan, les cancers solides étant moins fréquents). Les lymphomes non hodgkiniens agressifs, en particulier les lymphomes à cellules T ou NK [13] sont fréquemment retrouvés et doivent être activement recherchés en cas de SAM sans étiologie claire. Dans le cas d'un cancer, le SAM survient généralement à un stade avancé ou rapidement évolutif.

### Maladies auto-immunes

Le SAM peut être associé à des maladies auto-immunes, les plus fréquentes étant le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Still (et son équivalent chez l'enfant, l'arthrite systémique juvénile), la maladie de Kawasaki [16].

### Autres

Des cas de SAM associés à des prises de médicaments (antibiotiques, anti-épileptiques), un geste chirurgical lourd, des brûlures sévères [12], une transfusion ont été décrits. Dans 15 à 20% des cas, aucune étiologie n'est retrouvée [16].

### Clinique

Les symptômes du SAM sont non-spécifiques, leur installation se fait généralement de manière aiguë ou subaiguë. L'examen clinique met en évidence dans la majorité des cas une fièvre constante (>38,5 °C) [12], une asthénie marquée et une hépatosplénomégalie. On retrouve dans un tiers des cas des adénopathies périphériques et des atteintes neurologiques [20] (déficit focal, encéphalopathie, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma). D'autres atteintes plus rares ont été décrites: dermatologiques [13] (rash maculo-papuleux, pétéchies, purpura), pulmonaires (infiltrats interstitiels pouvant évoluer vers un oedème aigu pulmonaire [17, 18]) et digestifs (douleurs abdominales, diarrhées [17]).

### Biologie

L'atteinte des lignées hématopoïétiques est un élément clef du diagnostic. Une anémie normochrome normo-

cytaire hypo ou arégénérative avec des paramètres d'hémolyse altérés (mais un test de Coombs en général négatif) est constante, elle est associée à une thrombopénie dans 80% des cas [15]. Une pancytopénie peut être retrouvée. Des troubles de l'hémostase sont possibles: une hypofibrinogénémie, une augmentation des D-Dimères sont retrouvés dans 50% des cas adultes; ces troubles peuvent évoluer vers une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Une atteinte hépatique d'intensité variable, avec une cytolysse précoce et une cholestase plus tardive, pouvant s'aggraver en une insuffisance hépatocellulaire est retrouvée dans 60 à

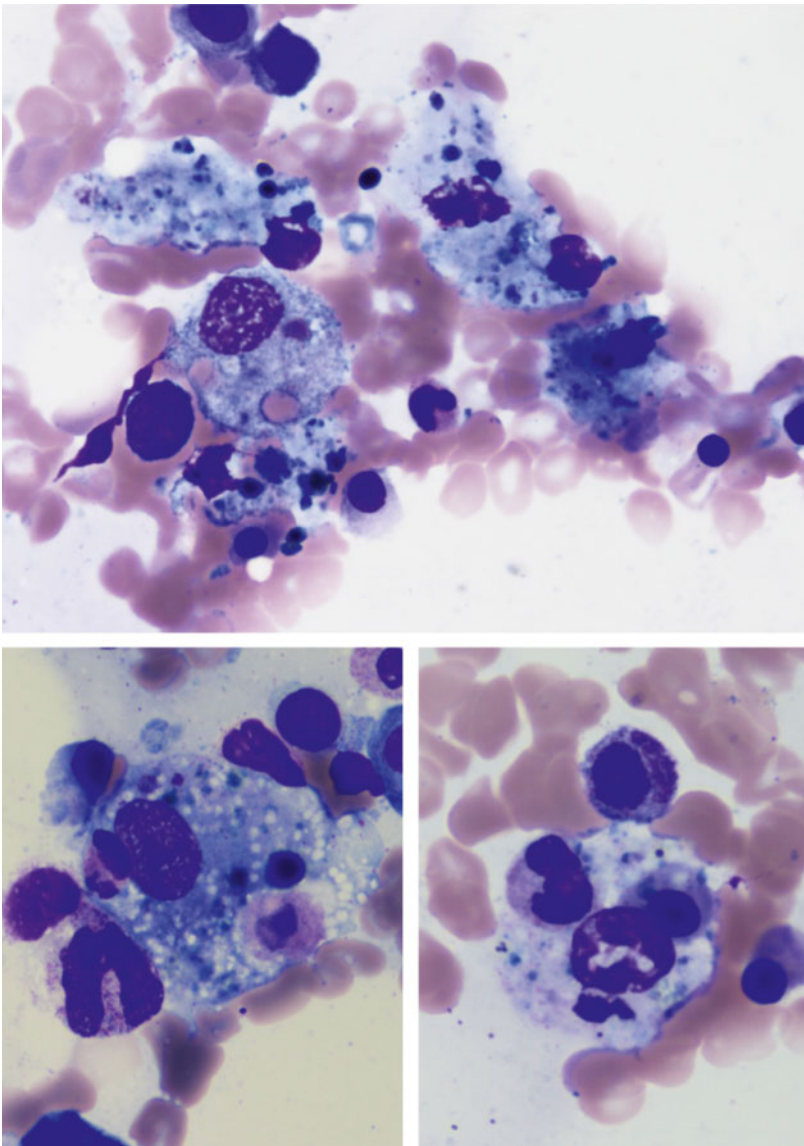
90% des cas [19, 20]. Une augmentation des LDH, une hyponatrémie secondaire à une sécrétion inappropriée d'ADH sont également retrouvées de façon significative [20]. Une hypertriglycéridémie sans hypercholestérolémie, causée par l'inhibition de la lipoprotéine lipase, est retrouvée dans 2/3 des cas [12, 21]. L'hyperferritinémie majeure peut aider à différencier le SAM des autres syndromes inflammatoires systémiques. Elle est causée par le relargage de ferritine par les macrophages et les hépatocytes et lors de la phagocytose des éléments figurés du sang [22]. Une étude a montré qu'une ferritinémie supérieure à 10 000 µg/l aurait une sensibilité de 90% et une spécificité de 96% pour le SAM dans une population pédiatrique [23]. Une autre étude a mis en évidence une différence significative entre les taux de ferritine chez des patients ayant un SAM, par rapport à des patients 'contrôle', sans SAM [24]. Dans les cas où un SAM est suspecté, sans hyperferritinémie majeure (>5000 µg/l), un taux de ferritine glycosylée abaissé (<20%) est un argument en faveur du diagnostic [25]. Le dosage plasmatique de la forme soluble de la chaîne alpha du récepteur pour l'interleukine 2 (IL-2) (sCD25), dont les taux sont élevés, une augmentation de la concentration sérique de CD163 [26] et l'étude de la fonction NK, déprimée, sont des examens spécialisés avec une bonne spécificité [27].

### Histologie/cytologie

La cytologie retrouve dans la majorité des cas une moelle pauvre, avec une augmentation relative des histiocytes d'aspect cytologique bénin et des images d'hémophagocytose: les vacuoles intracytoplasmiques des histiocytes contiennent des éléments figurés du sang et leurs précurseurs (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) (fig. 1). L'hémophagocytose est un élément important du diagnostic de SAM mais doit être interprétée selon le contexte clinique: elle peut être retrouvée en cas de transfusion sanguine, de maladie auto-immune ou de sepsis [28]. Elle peut manquer dans 45% des cas au début des symptômes, des examens successifs permettraient souvent de la mettre en évidence [11].

La moelle osseuse est le site habituellement choisi pour l'étude cytologique, le myélogramme étant plus sensible que la biopsie ostéo-médullaire pour objectiver l'hémophagocytose intra-médullaire [16]. La limite de 2 à 3% de macrophages activés (avec des images d'hémophagocytose) est fréquemment retenue comme critère diagnostique.

D'autres examens cytologiques (cytoponction ganglionnaire, biopsie hépatique, liquide céphalorachidien) peuvent être informatifs.



**Figure 1:** Myélogramme avec coloration au May-Grünwald-Giemsa (grossissement 500×). Image d'hémophagocytose: macrophage phagocytant des éléments figurés du sang (image d'illustration publiée avec l'autorisation du Dr Kaveh Samii, service d'hématologie, HUG, Genève, Suisse).

## Diagnostic

La «Histiocyte Society» a proposé en 1991 des critères diagnostiques, actualisés en 2004 (tab. 2): un SAM est très probable si cinq éléments sur huit sont présents. Ces critères, bien qu'initialement validés chez une population pédiatrique, sont souvent extrapolés chez l'adulte. Par ailleurs, ces critères incluent des analyses, telle que l'étude de l'activité cytotoxique des lymphocytes NK, peu utiles dans les formes secondaires, difficilement disponibles dans les centres non spécialisés et rarement employées dans la pratique courante. Après évaluation, à travers une étude Delphy, des éléments employés par un groupe d'experts dans leur pratique clinique pour établir le diagnostic de SAM chez l'adulte [46], Fardet et collaborateurs ont proposé et validé un nouveau score diagnostique, le HScore [29] (tab. 2, partie inférieure, <http://saintantoine.aphp.fr/score/>). Ce score, qui se base sur des éléments clinico-biologiques universellement disponibles, introduit pour la première fois l'immunodépression connue comme critère diagnostique, soulignant l'importance des facteurs étiologiques prédisposants.

## Traitement

L'évolution du SAM sans traitement est souvent fatale [30] en quelques mois, justifiant une approche thérapeutique rapide et agressive. La prise en charge du SAM doit être triple: le traitement symptomatique, l'élimination de l'agent causal et la suppression de l'activation T et de la réponse inflammatoire.

### L'évolution du SAM sans traitement est souvent fatale en quelques mois, justifiant une approche thérapeutique rapide et agressive.

Le traitement symptomatique comprend, selon les situations: un support transfusionnel, la correction des troubles de l'hémostase et des troubles hydro-électriques, une couverture par une antibiothérapie à large spectre en cas de neutropénie fébrile [31].

Un traitement rapide de l'agent causal est impératif dans le cas d'une étiologie infectieuse ou oncologique retrouvée [32].

Un protocole spécifique (HLH-2004) a été développé pour le traitement des SAM primaires [6], il est basé sur une combinaison de dexaméthasone, d'étoposide, de cyclosporine et de méthotrexate intrathécale, suivie d'une allogreffe de moelle osseuse. Ce protocole n'a pas été validé pour le SAM secondaire.

Il n'existe pas d'étude randomisée prospective pour le traitement de ce dernier [12].

- L'étoposide (VP-16), par son action sélective sur les lymphocytes T CD8 activés [33], constitue un traitement de première ligne pour le SAM [32]. Il s'agit d'un inhibiteur de la topo-isomérase de type 2. Rapidement efficace (habituellement dans les 48 heures) et bien toléré, il est le seul traitement ayant démontré une diminution de la mortalité: d'après Imashuku et al. [34], son utilisation serait associée à un taux de survie de 90% en cas de SAM induit par des infections (en particulier à EBV) ou des cancers, contre 56% sans son utilisation. Les inconvénients éventuels (risque de toxicité hématologique, nécessité d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale) sont compensés par les bénéfices (diminution des atteintes d'organes, amélioration des paramètres inflammatoires) [35].
- Une corticothérapie par la voie intraveineuse à fortes doses est habituellement utilisée dans les SAM d'origines auto-immune [36], auto-inflammatoire et dans les SAM associés aux lymphomes [37], sans pour autant avoir montré de bénéfice sur la mortalité [35]. Dans ces indications, elle peut être associée à l'étoposide [38]. Un traitement par dexaméthasone est également recommandé en cas d'at-

**Tableau 2:** Critères pour le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique.

Critères HLH-2004 (d'après [6])
Fièvre
Splénomégalie
Bi- ou pancytopenie
– Hémoglobine <90 g/l
– Polynucléaires neutrophiles <1 G/l
– Thrombocytes <100 G/l
Hypertriglycéridémie ou hypofibrinogénémie
– Triglycérides à jeun ≥3 mmol/l
– Fibrinogène ≤1,5 g/l
Image d'hémophagocytose (moelle, foie, rate, adénopathie)
Ferritinémie ≥500 µg/l
CD 25 soluble ≥2400 UI/ml
Activité «natural killer» (NK) abaissée ou nulle
Présence d'au moins 5 critères sur 8 pour poser le diagnostic
HScore (d'après [29]; <a href="http://saintantoine.aphp.fr/score/">http://saintantoine.aphp.fr/score/</a> )
Immunosuppression connue (non [0 points]; oui [18 points])
Température (<38,4 °C [0 points], 38,4–39,4 °C [33 points], >39,4 °C [49 points])
Organomégalie (non [0 points], hépatomégalie ou splénomégalie [23 points], hépato-/splénomégalie [38 points])
Cytopenies (mono- [0 points], bi- [24 points], pancytopenie [34 points])
Ferritine (<2000 ng/ml [0 points], 2000–6000 ng/ml [35 points], ou >6000 ng/ml [50 points])
Triglycérides (<1,5 mmol/l [0 points], 1,5–4 mmol/l [44 points], >4 mmol/l [64 points])
Fibrinogène (>2,5 g/l [0 points], <2,5 g/l [30 points])
ASAT (<30 IU/l [0 points], >30 IU/l [19 points])
Hémophagocytose au myélogramme (non [0 points], oui [35 points])
La probabilité d'avoir un SAM varie entre <1% pour un HScore de <90 à >99% pour un HScore de >250
HScore maximal: 337 points

teinte neurologique centrale, en raison de sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique [39]. En dehors de ces situations, l'indication à la corticothérapie est moins claire, au vu du risque infectieux [37].

- La ciclosporine est un inhibiteur puissant de la prolifération lymphocytaire T qui présente un intérêt en cas d'échec de l'étoposide [35] ou de maladie auto-immune [40]: elle serait associée à un taux de survie de 76% [12] dans la deuxième indication. Sa limite principale est un risque de toxicité neurologique et rénale.
- Les anticorps monoclonaux sont utilisés dans les formes réfractaires de SAM ou dans des cas particuliers, sans avoir démontré de bénéfice sur la survie des patients: les anticorps anti-interleukine 1r et les anti-interleukine 6 pour les SAM associés à la maladie de Still, le rituximab pour les SAM induits par les lymphomes diffus à grandes cellules B, le lupus érythémateux disséminé ou par EBV et réfractaires au traitement sus-cité [12]. Un traitement ciblé par anticorps anti-IFN-gamma (NI-0501) est actuellement en phase d'étude clinique dans les formes d'HLH primitive chez l'enfant (NCT01818492) et sera bientôt évalué dans le SAM secondaire aux pathologies néoplasiques. Notons que d'autres traitements visant le TLR9 et la voie de signalisation MyD88 cités plus haut, sont également en cours d'expérimentation sur des modèles animaux [9, 10, 11].
- Les immunoglobulines intraveineuses ont été proposées [41]. Le niveau de preuve est faible. Elles peuvent se discuter en cas de primo-infection virale ou de maladie de Still et en l'absence de signes de gravité [11].

Les indications sont résumées dans le tableau 3.

## Evolution et pronostic

L'évolution est variable: lorsque elle est favorable, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue entre 1 et 8 semaines [19]. Une fois la phase aiguë de la maladie passée, la mortalité est conditionnée par les effets secondaires des traitements immunosuppresseurs et l'apparition d'infections opportunistes. La rechute d'un SAM secondaire après une bonne réponse thérapeutique initiale est possible.

### Les SAM secondaires à une maladie auto-immune ou une infection virale sont de meilleur pronostic que ceux associés à une néoplasie.

Le pronostic du SAM est sévère, avec un taux de mortalité de 40% chez les adultes [12]. Il dépend de la pathologie sous-jacente: les SAM secondaires à une maladie auto-immune ou une infection virale sont de meilleur pronostic que ceux associés à une néoplasie [42]. Les facteurs associés à une plus grande mortalité sont l'âge élevé (>50 ans lors du diagnostic [43]), l'existence de cytopénies profondes, une hyperferritinémie (>50 000 µg/l [43]), l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée, une cholestase hépatique, un taux d'interféron gamma augmenté [44]. La persistance d'un état fébrile, d'une anémie et d'une thrombopénie après initiation du traitement est également un facteur de mauvais pronostic [45].

## Conclusion

Le SAM réactionnel reste une pathologie sous-diagnostiquée, dont l'évolution est fatale en l'absence de traitement. Ce dernier doit être initié le plus rapide-

**Tableau 3:** Traitements spécifiques utilisés dans le syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire chez l'adulte.

Traitements	Indications
Étoposide (VP-16)	Traitement de première ligne – SAM induit par une infection à EBV – SAM avec un tableau clinico-biologique sévère
Corticothérapie à fortes doses	SAM d'origines auto-immune, auto-inflammatoire SAM associés aux lymphomes Dexaméthasone en cas d'atteinte neurologique
Ciclosporine	SAM induit par une maladie auto-immune En cas d'échec de l'étoposide (indication discutée)
Rituximab (Ac anti CD-20)	SAM induit par le LED SAM induit par une infection par EBV SAM induits par les lymphomes diffus à grandes cellules B
Ac anti-interleukine 1r et anti-interleukine 6	SAM associé à la maladie de Still
Immunoglobulines intraveineuses	SAM secondaire à une infection virale (faible niveau de preuve)
Anticorps anti-IFN-gamma	En cours d'évaluation

Abbréviations: EBV = le virus d'Epstein-Barr, Ac = anticorps, LED = Lupus érythémateux disséminé

Correspondance:  
Dr méd Henri Lu  
Médecin-assistant  
Service de Médecine interne  
CHUV, Lausanne  
Rue du Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne  
henri.lu[at]me.com

## L'essentiel pour la pratique

- Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité grave, souvent méconnue, ayant une présentation clinique polymorphe et sans spécificité, pouvant engager le pronostic vital. Il peut être primaire ou secondaire à d'autres pathologies.
- Le SAM est dû à un déficit de cytotoxicité des lymphocytes T cytotoxiques et/ou NK, qui entraîne une production excessive de cytokines pro-inflammatoires et stimule les macrophages. La dérégulation des récepteurs de type Toll-like et de la voie de signalisation MyD88 semble également jouer un rôle dans la genèse du syndrome.
- L'hyperferritinémie majeure (>5000 µg/l) et l'hypertriglycéridémie sont des signes biologiques, qui associés à des perturbations moins spécifiques (bi ou pancytopenie, perturbation du bilan hépatique, anomalies de l'hémostase, augmentation des LDH), doivent faire évoquer le diagnostic.
- La mise en évidence d'une hémophagocytose sur un prélèvement histologique ou cytologique est un élément important du diagnostic. Des scores (critères HLH-2004, score HScore) sont des outils dans la démarche diagnostique.
- Les formes secondaires du SAM sont réactionnelles à des maladies infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes.
- La prise en charge du SAM reste mal codifiée, en l'absence d'études prospectives randomisées. Elle doit être agressive et repose sur un traitement symptomatique, l'élimination de l'agent causal et la suppression de l'activation T et de la réponse inflammatoire. L'étoposide (VP-16), les corticoïdes, la ciclosporine, les anticorps monoclonaux sont des traitements spécifiques qui sont proposés, d'autres molécules ciblées sont en cours d'évaluation.
- Le pronostic du SAM dépend de la pathologie causale, mais la mortalité moyenne chez l'adulte est de 40%.

ment possible, parfois avant d'avoir le diagnostic étiologique. Des progrès restent à faire dans la définition de critères diagnostiques fiables, la mise en place de protocoles de traitement standardisés. La compréhension des mécanismes physiopathologiques, la connaissance de mutations génétiques et de facteurs prédisposant à un SAM constituent les voies de recherche actuelle.

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

### Références recommandées

- Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503–16.
- Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *Am J Med*. 2014;127(11):1118–25.
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–20.

### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)

## Références

- 1 Scott RB, Robb-Smith AH. Histiocytic medullary reticulocytosis. *Lancet*. 1939;2:194–8.
- 2 Karras A, Thaanat O, Noël LH, Delahousse M. Syndrome d'activation macrophagique: implications pour le néphrologue. *Actualités néphrologiques*. 2005;59–80.
- 3 Meki A, O'Connor D, Roberts C, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):e685–7.
- 4 Machaczka M, Vaktnáš J, Klimkowska M, Hägglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:613–9.
- 5 Kelesidis T, Humphries R, Terashita D, et al. Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Los Angeles County. *J Med Virol*. 2012;84:777–85.
- 6 Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
- 7 Lykens JE, Terrell CE, Zoller EE, Risma K, Jordan MB. Perforin is a critical physiologic regulator of T-cell activation. *Blood*. 2011;118:618–26.
- 8 Usmani GN, Woda BA, Newburger PE. Advances in understanding the pathogenesis of HLH. *British Journal of Haematology*. 2013 Jun;161(5):609–22.
- 9 Behrens EM, Canna SW, Slade K, Rao S, Kreiger PA, Paessler M, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2011 Jun 1;121(6):2264–77.
- 10 Krebs P, Crozat K, Popkin D, et al. Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood*. 2011;117:6582–8.
- 11 Canna SW, et al. Interferon-gamma mediates anemia but is dispensable for fulminant toll-like receptor 9-induced macrophage activation syndrome and hemophagocytosis in mice. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1764–75.
- 12 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet*. 2014;383(9927):1503–16.
- 13 Campo M, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2015 Oct;29(5):915–25.
- 14 Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:191–7.
- 15 Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *The Lancet infectious diseases*. 2007;7(12):814–22.
- 16 Lambotte O, Méchai F. Syndrome d'activation macrophagique. *La Lettre de l'infectiologue [Internet]*. 2007;22(3).
- 17 Karras A, Thervert E, Legendre C, and the Groupe Coopératif de transplantation d'Ile de France. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation*. 2004;77:238–43.
- 18 Majluf-Cruz A, Sosa-Camas R, P. rez-Ram. rez O, Rosas-Cabral A, Vargas-Vorackova F, Labardini-M. ndez J. Hemophagocytic syndrome associated with hematological neoplasias. *Leuk Res*. 1998;22:893–8.
- 19 Papo T. Syndromes hémophagocytaires, syndrome d'activation des macrophages. *EMC-AKOS (Traité de médecine)*. 2011;1–8. SAM 2.
- 20 Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, et al. Reactive Hemophagocytic Syndrome in Adults: A Retrospective Analysis of 162 Patients. *The American Journal of Medicine*. 2014 Nov;127(11):1118–25.
- 21 Okamoto M, Yamaguchi H, Isobe Y, Yokose N, Mizuki T, Tajika K, et al. Analysis of triglyceride value in the diagnosis and treatment response of secondary hemophagocytic syndrome. *Internal Medicine*. 2009;48(10):775–81.
- 22 Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev*. 2009;23:95–104.
- 23 Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:1227–35.
- 24 Francois B, Trimoreau F, Vignon P, et al. Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor. *Am J Med*. 1997;103:114–20.
- 25 Wang Z, Wang Y, Wang J, et al. Early diagnostic value of low percentage of glycosylated ferritin in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol*. 2009;90:501–5.
- 26 Schaefer DJ, Schleiffenbaum B, Kurrer M, et al. Soluble hemoglobin-haptoglobin scavenger receptor CD163 as a lineage-specific marker in the reactive hemophagocytic syndrome. *Eur J Haematol*. 2005;74(1):6–10.
- 27 Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2004;89:183–8.
- 28 Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011;118:4041–52.
- 29 Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Sep;66(9):2613–20.
- 30 Li J, Wang Q, Zheng W, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical analysis of 103 adult patients. *Medicine*. 2014;93:100–5.
- 31 Buysse S, Teixeira L, Galicier L, et al. Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med*. 2010;36:1695–702.
- 32 Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015;125(19):2908–14.
- 33 Johnson TS, Terrell CE, Millen SH, Katz JD, Hildeman DA, Jordan MB. Etoposide Selectively Ablates Activated T Cells To Control the Immunoregulatory Disorder Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *The Journal of Immunology*. 2014 Jan 1;192(1):84–91.
- 34 Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol*. 2001;19:2665–73.
- 35 Galicier L, Ce qu'il faut savoir sur le syndrome d'activation macrophagique aux soins intensifs. *Réanimation*. 2014;23:482–90.
- 36 Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1686–91.
- 37 Larroche C. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: Diagnosis and treatment. *Joint Bone Spine*. 2012 Jul;79(4):356–61.
- 38 Tothova Z, Berliner N. Hemophagocytic syndrome and critical illness: new insights into diagnosis and management [published online ahead of print January 8, 2014]. *J Intensive Care Med*. doi:10.1177/0885066613517076.
- 39 Henter JL, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;50:157–74.
- 40 Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:548–52.
- 41 Larroche C, Bruneel F, André MH, et al (2000). [Intravenously administered gamma-globulins in reactive



- hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. *Ann MedInterne (Paris)* 151:533–9.
- 42 Takahashi N, Chubachi A, Kume M, et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol.* 2001;74:209–13.
- 43 Tseng YT, Sheng WH, Lin BH, et al. Causes, clinical symptoms, and outcomes of infectious diseases associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Taiwanese adults. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011;44(3):191–7.
- 44 Otrrock ZK, Eby CS. Clinical characteristics, prognostic factors, and outcomes of adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2015;90:220–4.
- 45 Trottestam H, Berglöf E, Horne A, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):313–8.
- 46 Hejblum G, Lambotte O, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Fardet L. A web-based delphi study for eliciting helpful criteria in the positive diagnosis of hemophagocytic syndrome in adult patients. *PLoS One.* 2014;9(4):e94024.