

Enseignement Théorique de Réanimation
Module : Réanimation en Hémato-oncologie
7 Octobre 2017

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE (SAM)

Dr Olfa TURKI
Réanimation Polyvalente-Sfax
Pr Mounir BOUAZIZ

SAM



INTRODUCTION

INTRODUCTION

SAM = Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Syndrome d'hémophagocytose
Syndrome d'activation lympho-histiocytaire

L'état **hyperinflammatoire** suite à la **dérégulation** de la
réponse immunitaire **cytotoxique**.

- Pathologie rare et sous-estimée.
- Pronostic est sévère.
- Le traitement encore mal codifié.

INTRODUCTION

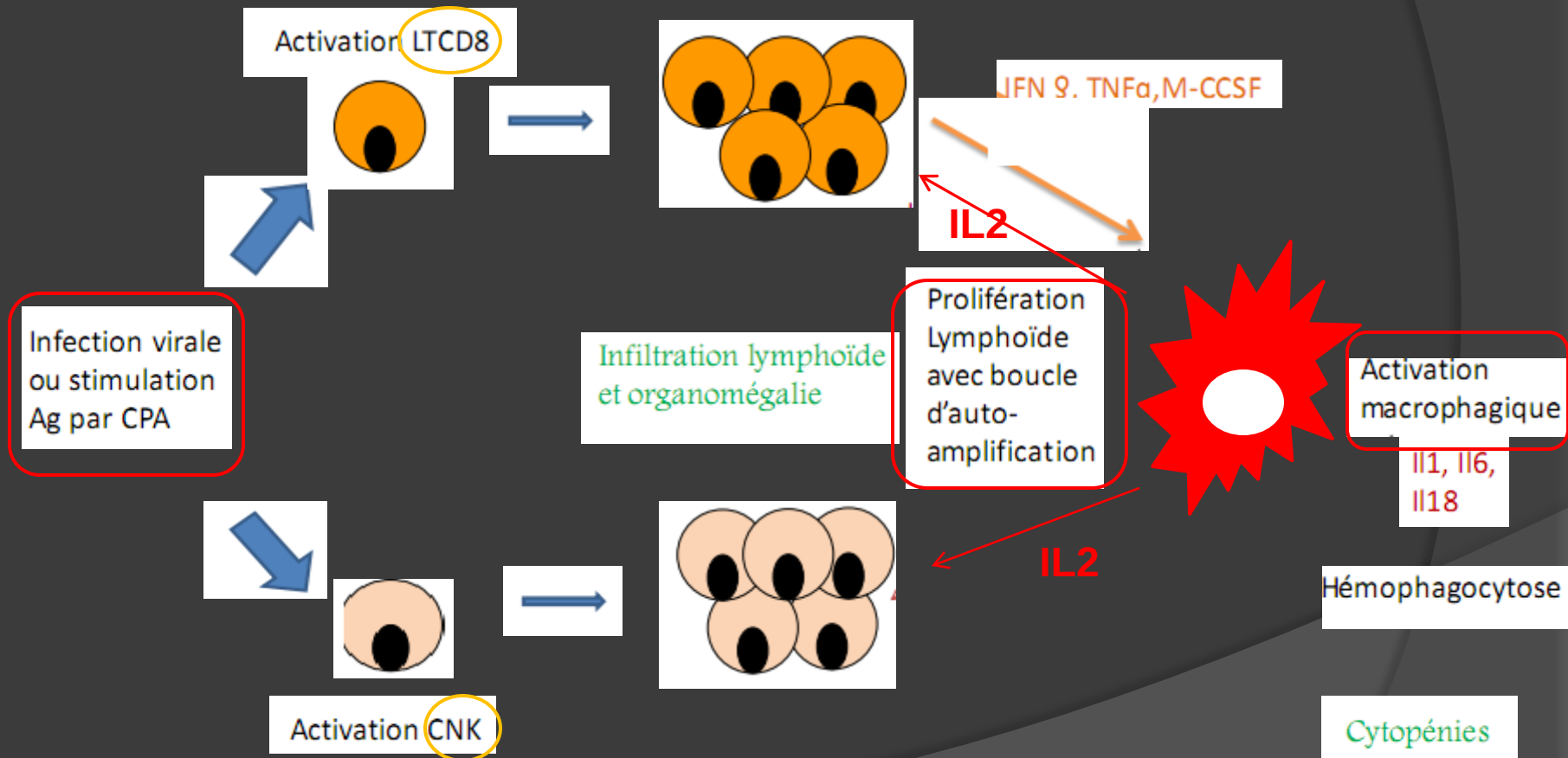
En 1979, Risdall et al:

- **clinico-biologique:** Fièvre+ viséromégalie+ pancytopenie
- La **moelle osseuse** et **les ganglions** infiltrés par des Macrophages normaux, qui **phagocytèrent** des éléments figurés de sang.
- L'autopsie : une infiltration méningée et hépatique + une Nécrose hépatocytaire.



PHYSIOPATHOLOGIE

PHYSIOPATHOLOGIE





ORAGE CYTOKINIQUE !

HEMOPHAGOCYTOSE

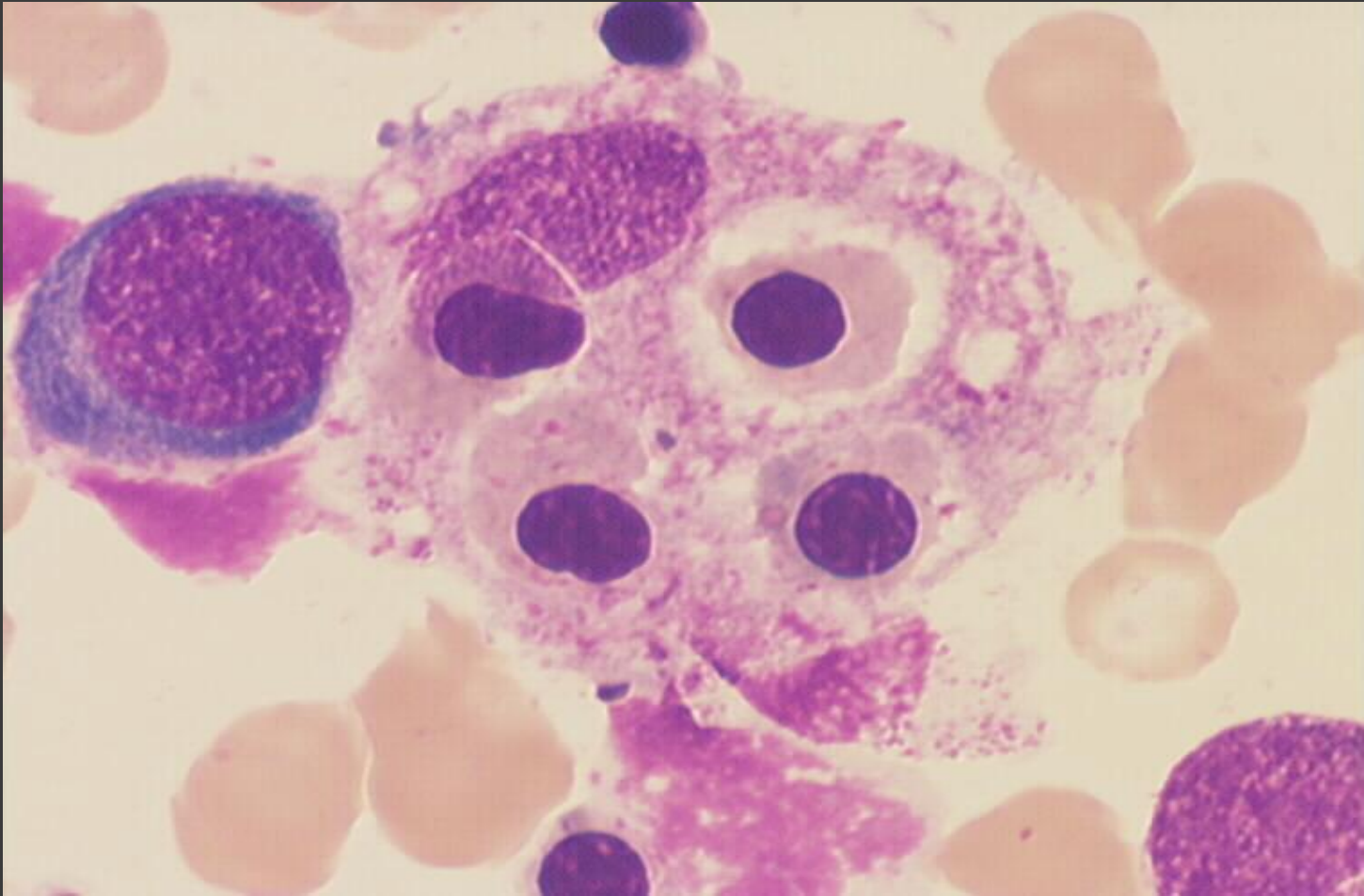


TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

Les manifestations cliniques découlent
de **2 paramètres** :

- l'infiltration tissulaire par les macrophages activés.
- Le contexte étiologique.

TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

● Présentation clinique:

- Fièvre > 7 jours, pics > 38,5 °C ➤ **TNF- α , IL-1, IL-6**
- Syndrome tumoral : Adénomégalie, HSMG
- Eruption cutanée de type rash ,nodules hypodermiques
- Atteinte neurologique avec Sd confusionnel ➤ **IL-1, IL-6**
- Atteinte pulmonaire pouvant évoluer vers le SDRA

 **Défaillance multi viscérale**

TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

● Présentation biologique:

- Cytopénies :
 - ↘ HG (<10g/dl)
 - ↘ PLQT(<150000elts/mm³)
 - ↘ GB plus tardive(4000elts/mm³)

Mauvais rendement transfusionnel

- ↗ LDH
- ↗ Ferritinémie
- ↗ TG
- Troubles de l'hémostase : fibrinopénie, CIVD
- Anomalies du bilan hépatique : cytolyse,cholestase, ictère
- Insuffisance rénale aiguë

TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

Signes cliniques	Fréq KARRAS (%)*	Fréq donnees récentes(%)**
Fièvre	81,4	98
SMG/HMG	43	65
Adénomégalie	34,9	55
Signes Cutanés	8,2	NR
Signes Neurologiques	4,2	NR
Signes Pulmonaires	1	NR

**Karras, revue de médecine interne 2002*

***Rivière et al, Am J Med 2014*

TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

Signes paracliniques	Fréq KARRAS (%)*
Thrombopénie	86,8
Leucopénie	67,7
Anémie	81,4
Hypofibrinémie	34,9
Atteinte hépatique	67,1

Karras, revue de médecine interne 2002

TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

● Présentation cyto-histologique :

prolifération histiocyttaire et/ou macrophagique
avec des images d'**hémophagocytose** dans le
système **Réticuloendothélial** (MO, Foie, Rate, gg).

Examen de référence : Myélogramme

Biopsie hépatique

Biopsie gg



Rentables

CYTOLOGIE

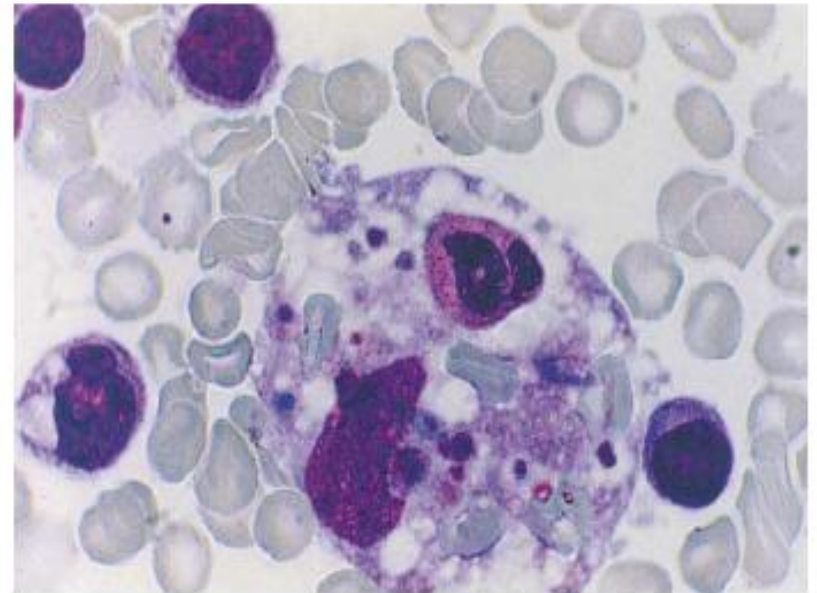
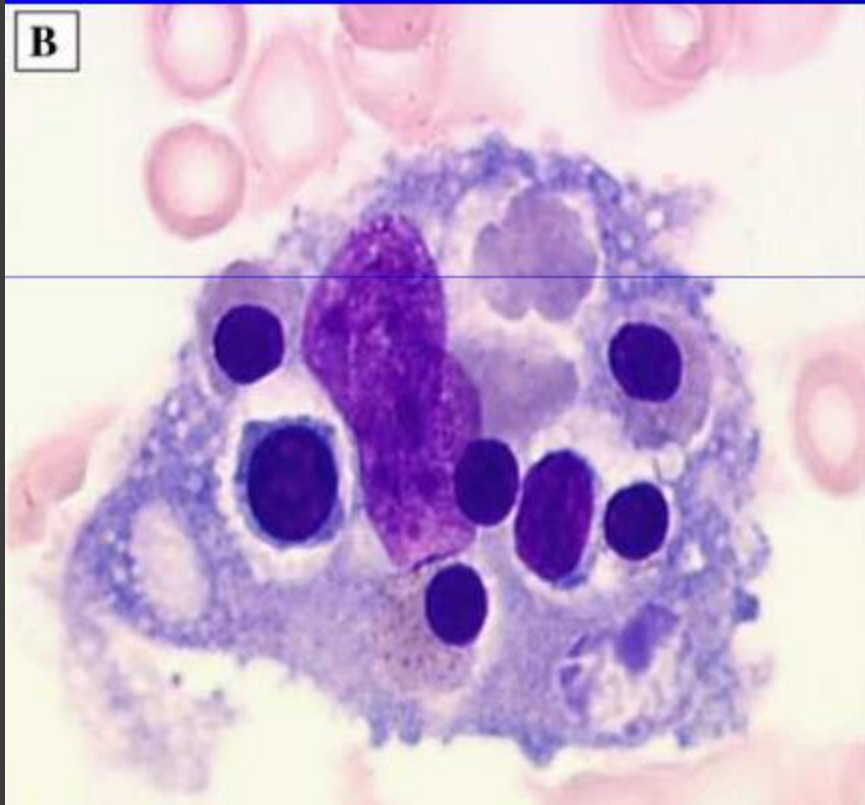


Fig. 1. Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme. On aperçoit un macrophage phagocytant un polynucléaire neutrophile et plusieurs hématies.

CRITERE HLH

CRITERE DIAGNOSTIC HLH

● HLH-94: 1ere étude prospective

5 critères:

- fièvre
- SMG
- bicytopenie
- HyperTG / Hypofg
- hémophagocytose

CRITÈRES HLH 2004

1. Fièvre
2. SMG
3. Cytopénie: -Hg < 9g/dl
-Plqt < 100000/mm³
-PNN < 1000/mm³
4. $\nearrow$ TG ou $\searrow$ Fb: -TG > 3mmol/l
-Fb < 1,5 g/l
5. Hémophago: MO/ Rate/Gg
6. Activité NKC $\searrow$ ou 0
7. Ferritinémie $\geq$ 500ug/L
8. Récep Soluble IL2 $\geq$ 2400UI/l

5/8 POSITIF

Pas de néoplasie

HSCORE 2014

- Fardet et al. Arthritis Rheum 2014
 - Equation prenant en compte 12 critères pondérés évalués sur 312 patients suspicion de SAM
 - Probabilité SAM $< 1\%$ si HScore < 90
 $> 99\%$ si Hscore > 250

HSCORE 2014

- ID connue
- Fièvre
- Hep-splénomégalie
- Leucopenie
- Anémie
- Thrombopenie

- Feritinémie
- TG
- Fibrinogene
- LDH
- Transaminase
- Hémophagocytose

p*

0.03

<0.0001

<0.0001

<0.0001

0.004

0.02

0.05

0.02

<0.0001

<0.0001

<0.0001

<0.0001

0.004

0.0005

0.0004

0.14

HSCORE 2014

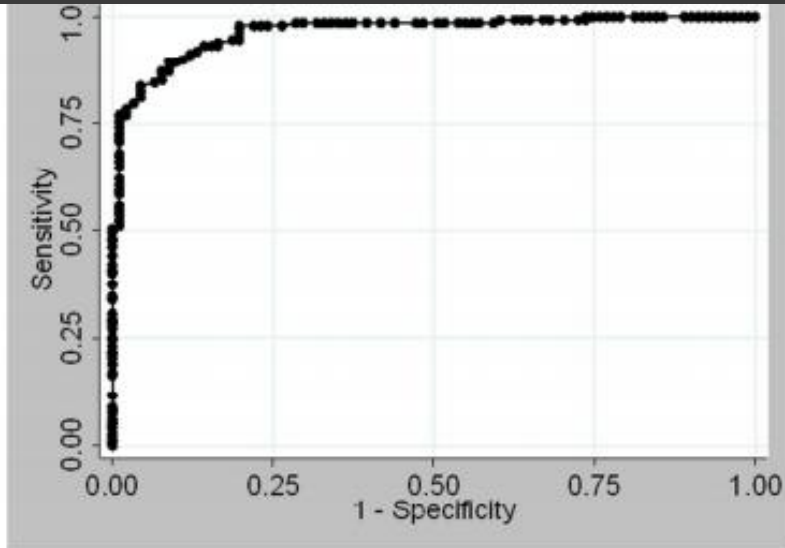
Table 4. The HScore

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature (°C)	0 (<38.4), 33 (38.4–39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias†	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000)
Triglyceride (mmoles/liter)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (gm/liter)	0 (>2.5) or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/liter)	0 (<30) or 19 (≥30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

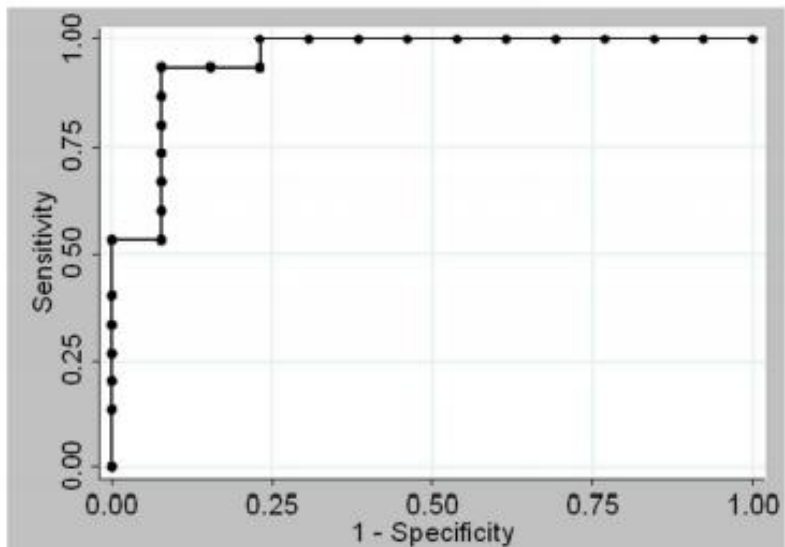
* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive therapy (i.e., glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

† Defined as a hemoglobin level of ≤9.2 gm/dl and/or a leukocyte count of ≤5,000/mm³ and/or a platelet count of ≤110,000/mm³.

HSCORE 2014



**Proba: SAM < 1% si HScore < 90
> 99% si Hscore > 250**



CRITÈRES HLH 2004

1. Fièvre
2. SMG
3. Cytopénie: -Hg<9g/dl
-Plqt<100000/mm³
-PNN<1000/mm³
4. $\nearrow$ TG ou $\searrow$ Fb: -TG>3mmol/l
-Fb<1,5 g/l
5. Hémophago: MO/ Rate/Gg
6. Activité NKC $\searrow$ ou 0
7. Ferritinémie $\geq$ 500ug/L
8. Récep Soluble IL2 $\geq$ 2400UI/l

5/8 POSITIF

Pas de néoplasie

CYTOLOGIE

- La cytologie: un des éléments du diagnostic.
- Peut manquer ++++ car difficile à voir

Présent dans - 70% à 85% des myélogrammes
- 64% des BOM

(Rivière et al. Am J Med 2014, Ramos-Casals et al. Lancet 2014)

La faut-il absolument pour traiter ?

CYTOLOGIE

● A l'inverse...

Image d'hémophagocytose sans SAM

- poly transfusion
- hémopathie
- infection aigue

● Malades DCD en réanimation « tout venant »
65% Ont des images d'hémophagocytose dans la moelle

Se80% Sp 60%

TYPES SAM

TYPES

SAM PRIMAIRES	SAM SECONDAIRE
activation lymphocytaire T et macrophagique.	
les nouveau-nés et les nourrissons	enfants plus âgés ou des adultes.
avec antécédents familiaux	aucune notion d'atteinte familiale
la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, Le syndrome de Griscelli le syndrome de Purtilo,	Pathologies néoplasiques Pathologies auto-immunes Pathologies infectieuses

SAM SECONDAIRE

ETIOLOGIES

ETIOLOGIES	POURCENTAGES(%)
Infectieuses	48,4
Néoplasie	29,7
Maladie systémique	7,2
Sans étiologies	18
Héréditaires	6,2

INFECTIEUSES

Infection virale		28,4
HSV	2,9	
EBV	6,9	
CMV	10,5	
VIH	8,8	
Autres infections		20,6
Bactérie	13,1	
Mycobactérie	2,3	
Parasite/champignon	5,2	

INFECTIEUSES

◎ EBV:

- Affections malignes .
- Plus fréquents chez l'enfant. .
- LDH et ferritine plasmatiques  .
- La charge virale EBV est plus élevée.
- le traitement: antiviral +l'étoposide (VP-16)

INFECTIEUSES

- ◎ Le CMV

- adulte sain

- transplantaté d'organes

- maladies rhumatologiques ou la maladie de Crohn.

- aggrave le pronostic

- ◎ parvovirus B19

- Une faible mortalité et une guérison spontanée

- ◎ Les virus de l'hépatite A+++, B ou C

- Une hépatite fulminante est parfois difficile à distinguer du SAM et le diagnostic est alors rendu plus complexe

INFECTIEUSES

● le VIH

-le VIH lui-même peut induire un SAM..

Néanmoins, il se voit essentiellement à un stade d'immunodépression avancé ($CD4 < 200$):

- aux infections opportunistes
- Lymphomes (LMNH et Maladie de Hodgkin)

INFECTIEUSES

- leishmaniose viscéral:

- Le diagnostic en est rendu difficile
- la similitude des signes cliniques et biologiques

- SAM et autres parasites

- Plasmodium falciparum ou Plasmodium vivax .
- La persistance de la fièvre ou d'anomalies hématologiques malgré un traitement antipaludéen adapté doit alors faire évoquer le diagnostic de SAM .

INFECTIEUSES

● Les infections fongiques:

- Très rares.
- L'histoplasmosse, les candidoses invasives ,la Cryptococcose..
- le plus souvent chez des patients présentant une ID

INFECTIEUSES

- Des germes bactériens dits banals

- staphylocoque
- pneumocoque
- E. coli
- autres bacilles à gram négatif

- Un syndrome septique

Une fièvre

Une atteinte des lignées hématologiques

Une hypertriglycérémie

Une hyperferritinémie

ÉVOQUER

SAM

ETIOLOGIES

ETIOLOGIES	POURCENTAGES(%)
Infectieuses	48,4
Néoplasie	29,7
Maladie systémique	7,2
Sans étiologies	18
Héréditaires	6,2

NEOPLASIES

● Néoplasies

- une hémopathie, qui devra systématiquement être recherchée. Les hémopathies :les lymphomes Non hodgkiniens (LNH), notamment les lymphomes T ou NK agressifs.
- le SAM survient généralement à un stade avancé, souvent métastasé.
- il faudra parfois s'aider des techniques de biologie moléculaire (recherche de clonalité dans les tissus ou le sang)

ETIOLOGIES

ETIOLOGIES	POURCENTAGES(%)
Infectieuses	48,4
Néoplasie	29,7
Maladie systémique	7,2
Sans étiologies	18
Héréditaires	6,2

MALADIES DE SYSTÈME

- LES
- ACJ
- Maladie de Still

Inaugural ou à l'occasion de complications infectieuses.

AUTRE ÉTIOLOGIES

Communication

Médecine et Santé Tropicales 2012 ; 22 : 210-212

Mucormyose rhinocérébrale compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique : une observation tunisienne

*Rhinocerebral mucormycosis complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis:
case report from Tunisia*

Bahloul M., Tounsi A., Chaari A., Ben Aljia N.
Service de Réanimation médicale, Hôpital Habib B



ELSEVIER

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation

Volume 30, Issue 11, November 2011, Pages 844-

847



Cas clinique

Le syndrome d'activation macrophagique :
une cause possible de défaillance
multiviscérale chez le traumatisé du crâne ?
Haemophagocytic lymphohistiocytosis
syndrome: A possible cause of multi-organ
failure in severe head trauma?

A. Chaari ^a, I. Jedidi ^b, H. Chelly ^a, M. Bahloul ^a, M. Bouaziz ^a

SAM PRIMAIRE

LES SAM PRIMAIRES

- ⦿ un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et/ou des cellules natural killer (NK) .
- ⦿ l'enfant ou l'adulte jeune
- ⦿ souvent à l'occasion d'une infection intercurrente.
- ⦿ L'évolution est fatale sans traitement.

LES SAM PRIMAIRES

- ◎ La lymphohistiocytose familiale
- ◎ Le syndrome de Chediak-Higashi
- ◎ Le syndrome de Griscelli
- ◎ Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X
ou syndrome de Purtilo

TRAITEMENT

TRAITEMENT

- Prise en charge symptomatique
 - Transfusion en GR et plaquettes
 - Correction troubles hydro-électrolytiques
 - Antibiothérapie si neutropénie fébrile
- Suppression de l'agent causal
 - Chimiothérapie si hémopathie
 - Anti-infectieux si infection
- Suppression de l'activation T
 - Immunosuppresseur / agent cytotoxique

TRAITEMENT

une charge de soins importante
+
une surveillance étroite

- L'équilibre hydroélectrolytique doit être optimisé.
- Traitement des défaillances d'organes.
- Les troubles de coagulation: Les transfusions
- L'utilisation de facteurs de croissance pour lutte contre la neutropénie G-CSF est controversée.
- les complications infectieuses.

TRAITEMENT

◎ CORTICOÏDES :

- Forte dose : Solumedrol : Bolus :15mg/kg (3jours)
puis 1mg/kg (3semaines)
- Intérêt si maladie auto-immune.
- Efficacité rapide mais transitoire.
- Délétère si CMV +++++.
- Problème de l'histologie après corticothérapie.

TRAITEMENT

● IMMUNOGLOBULINE IV

- Intérêt si forme « post-infectieuse » ou auto immune ?? (pas d'efficacité SAM lupus et néoplasie)
- Action transitoire ++++ et imprévisible
- 1g/kgx2 : J1J2
- !!! Tolérance rénale

N'est plus recommandé depuis 2014

TRAITEMENT

● CYCLOSPORINE

- Intérêt si maladie auto-immune
- Efficacité moins rapide mais durable
- Attention si att hépatique ou rénale
- Expérience importante pédiatrie et Japon

● CYCLOPHOSPHAMIDE

- maladie systémique grave

● BIOTHÉRAPIES

- Formes réfractaires
- anti IL-6 pour Still, Rituximab pour maladies EBV+

TRAITEMENT

- **ETOPOSIDE VP16** : agent cytotoxique

- VP16 (-) synthèse EBNA

- VP16 élimine sélectivement les LT CD8 activés

- Expérience études prospectives pédiatriques

- Action rapide ++++ (24-48h)

- Pas d'effet secondaire immédiat

- immunosuppression modérée (leucopénie J10)

- Dose: 150mg/m² J1 IV, peut être renouveler H48

- Dose adaptée si l.rénale ou hépatique

Le VP16 est le traitement spécifique du SAM en 2014

TRAITEMENT

Plasmaphérèse

?

TRAITEMENT



la plupart des auteurs s'accordent :

les corticoïdes (au moins 1mg/kg par jour)

+

l'étoposide (VP-16) (100 à 150mg/m²)

- son administration doit être précoce .

- L'administration d'immunoglobulines IV n'est actuellement pas recommandée dans le SAM.

PRONOSTIC

PRONOSTIC

- sévère avec environ 50 % de mortalité.
Il dépend:- du délai de prise en charge
- de la pathologie sous-jacente
- Les SAM compliquant une infection, excepté par l'EBV, sont souvent de meilleur pronostic que ceux survenant au cours d'une hémopathie, où la mortalité peut atteindre 80%.
- L'existence d'une immunosuppression sous-jacente est un facteur de mauvais pronostic.

PRONOSTIC

- Biologiquement:-Cytopénies Profondes (++thromb)
 - une CIVD
 - une ferritinémie $> 500 \mu\text{g/l}$
 - une cholestase,
 - des taux élevés de $\text{TNF}\alpha$, d' $\text{IFN}\gamma$.
 - l.hépto-cellulaire et Rénale



Facteur de mauvais pronostic

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

- Pathologie rare (sous-estimée)
- Primaire ou secondaire (infectieuse++).
- Tableau : clinico/Biologico/cytologique.

CL:-fièvre

-organomégalie

Bio: -Bicytopénie (++thrombopénie)

-TG>3mmol/l

-Fb<1,5 g/l

-Férritinémie>= 500ug/L

Hémophago: MO/ Rate/Gg

- Pas seulement Hemophagocytose
- Pronostic dépend essentiellement de l'étiologie
- Moyens thérapeutiques :
 - étiologique
 - symptomatique
 - corticothérapie+étoposide

MERCI