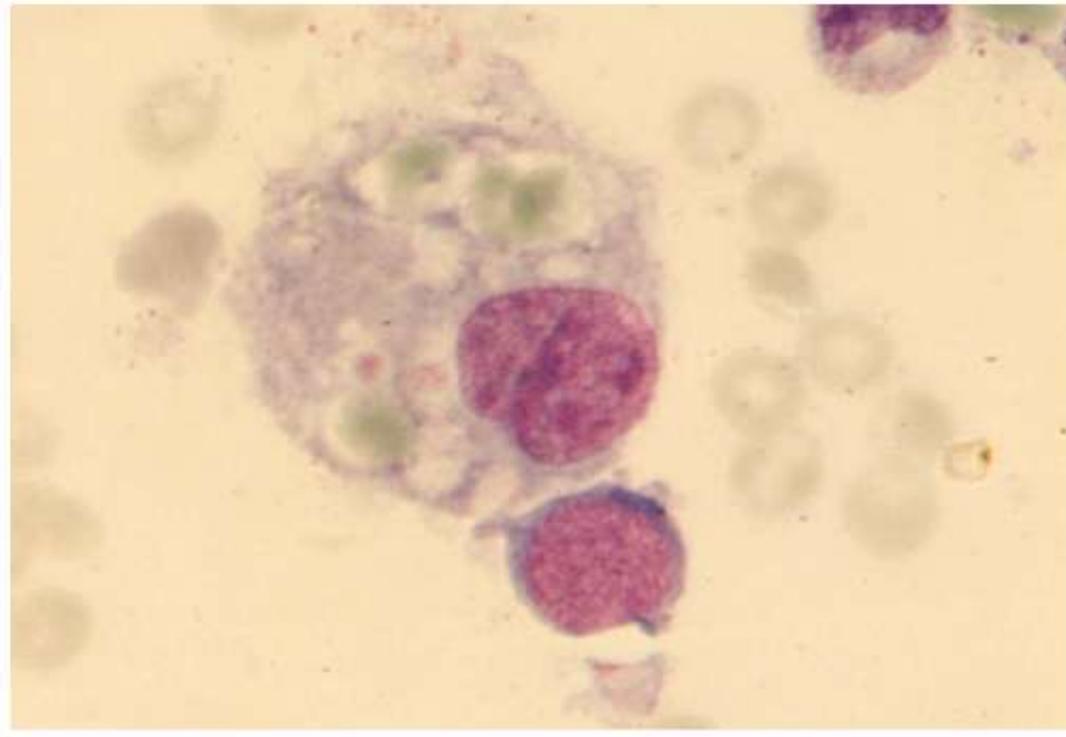


Le Syndrome d'activation macrophagique



Dr BLEL Y
AHU en Réanimation Médicale
Journée di collège de Réanimation 12 Juin 2013

Syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou « Hemophagocytic lympho histiocytosis » (HLH)



- 1939 : « Histiocytic medullary reticulosis » : fièvre, AEG, ADP, pancytopénie, prolifération de macrophages dans la moelle; décès (*Scott R, Lancet 1939*)
- 1979 : « Reactive hemophagocytic syndrome » : réponse immunitaire inappropriée à une infection virale entraînant une prolifération d'histiocytes bénins (*Risdall RJ, Cancer, 1979*)
- Affection grave liée à la prolifération et l'activation excessive de lymphocytes T cytotoxiques, NK et macrophages avec hypersécrétion de cytokines pouvant conduire à une défaillance multi viscérale

Clinique



- Début brutal
- **Fièvre** élevée > 38,5 (90%) , perte de poids rapide
- **Hépatosplénomégalie** (50%)
- **Adénopathies** (35%)
- Ictère, hypertension portale
- Saignements (coagulopathie)
- **Infiltrats pulmonaires** (20-30%)
- Défaillance cardiaque et rénale
- **Manifestations cutanées** (20%): érythème, purpura ,rash
- Manifestations **neurologiques** (rare) : encéphalopathie, méningite, convulsions, syndrome confusionnel
- **Défaillance multiviscérale**

Biologie



- **Hémogramme :**
 - ✦ **Cytopénies:**
 - Anémie arégénérative
 - Thrombopénie
 - Leucopénie
- **Hyperferritinémie**
- **Hypertriglycéridémie**

Biologie

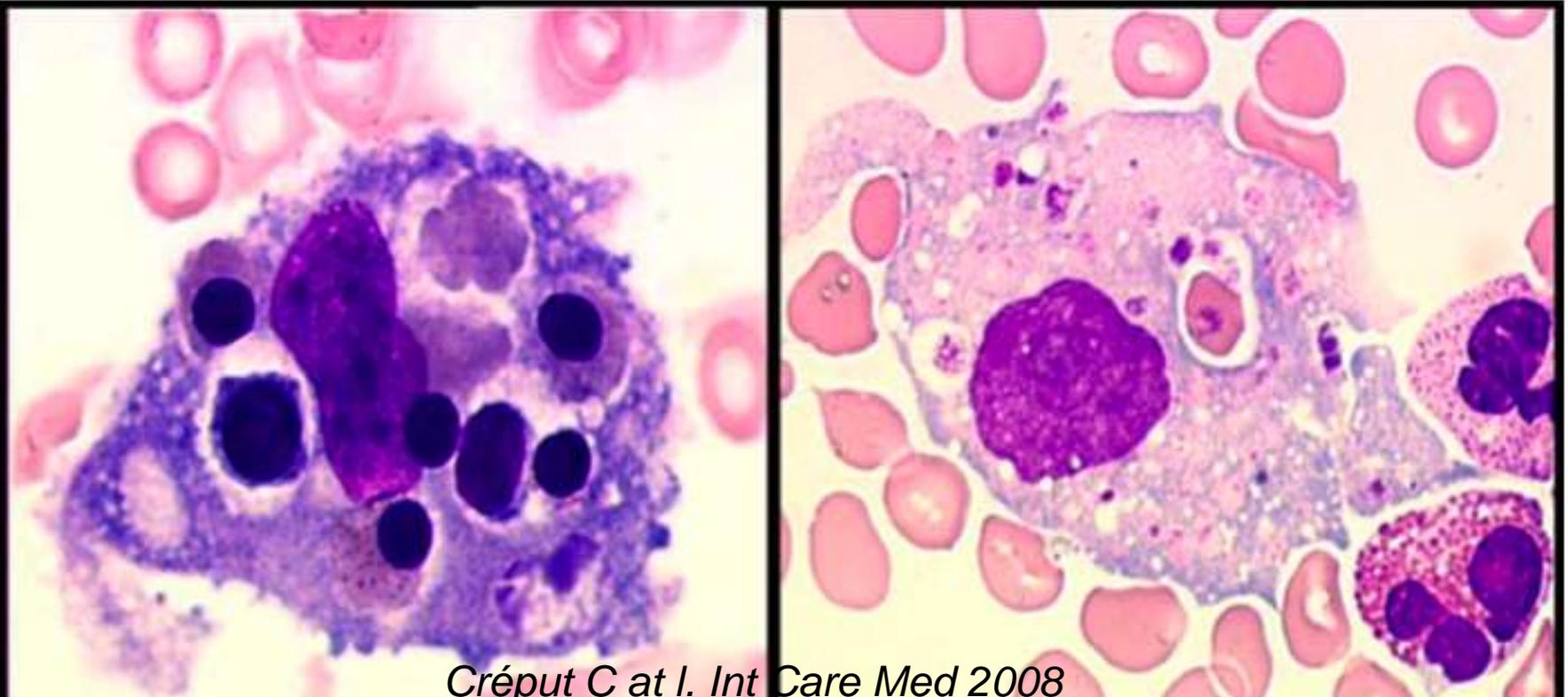


- **Hypofibrinogénémie / CIVD**
- **Cytolyse**, cholestase ; **hyperbilirubinémie**
- ↗ LDH
- hypoalbuminémie
- Insuffisance rénale
- **Syndrome inflammatoire**
- hypo ou hypergammaglobulinémie
- Coombs+
- hyponatrémie sur SIADH

Cytologie/histologie



Myélogramme : hémophagocytose → prolifération de macrophages activés qui phagocytent GR, leucocytes, plaquettes et leurs précurseurs
(*ganglion, foie, rate : infiltration histiocytes+hémophagocytose*)



Etiologies

SAM primaire

Lymphohistiocytose familiale

- Mutation perforine
- Mutation chr 9
- Autres mutations

Déficits immuns

- *Syndrome* Griscelli
- Sd lymphoprolifératif lié à l'X
- Sd Chediak-higashi

SAM secondaire

Infections

Virus

Bactéries

Parasites/Champignons

Maladies auto-immunes

Néoplasies

Lymphomes

Autres hémopathies

Cancers solides

Médicamenteuse

DRESS

SAM

Etiologies



INFECTIONS

VIRUS

CMV
EBV → 50%
HSV des
SAM viraux
HIV
Parvovirus
Adénovirus
Hépatite
Rubéole
VRS
Coxsackie
H5N1

BACTERIES

Mycobactéries
Mycoplasma
Rickettsia
Legionnella
Chlamydia
Brucella
Borrelia

PARASITES/CHAMPIGNONS

Histoplasma
Leishmania
Plasmodium
Babesia
Strongyloidose
Pneumocystis jiroveci
Aspergillus
Toxoplasma
Cryptococcose
Candida

Etiologie

NEOPLASIES

Lymphomes

- Lymphomes T (+/- EBV)
- Lymphomes Hodgkiniens (LH)
- LNH B
- LNH intravasculaires
- LNH EBV induits
- LNH post transplantation
- LNH chez le patient VIH
- LNH associé à HHV8
- **Autres hémopathies**
- **Tumeur solide**

MALADIES AUTO IMMUNES

Lupus

Still

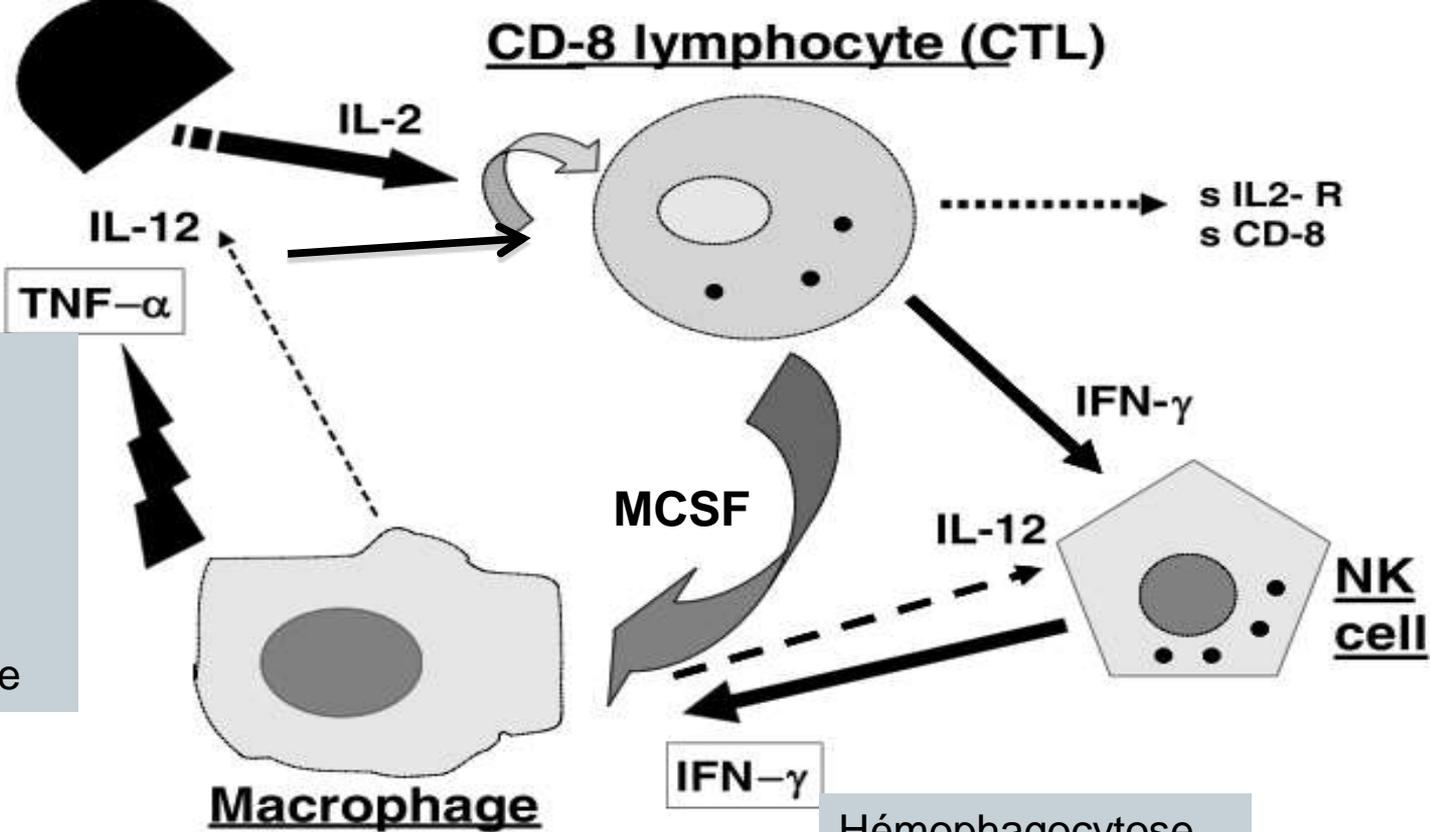
- Polyarthrite rhumatoïde
- Périartérite noueuse
- Kawasaki
- Sarcoïdose
- Gougerot Sjögren
- Sclérodermie

Dhote et al., Arthr Rheum 2003

Facteur déclenchant

CD-8 lymphocyte (CTL)

Fièvre
Cytopénies
Hypertriglycémie
Faible activité NK
Troubles neuro
Cytolyse hépatique
Infiltration lymphocytaire



Hémophagocytose
Cytopénies
Myélosuppression
CIVD
cytolyse

IMMUNODEPRESSION

Insuffisance rénale
fièvre

Fièvre
Cytopénies
cytolyse
Troubles neuro
Hypofibrinogénémie
CIVD

Critères diagnostiques

Diagnostic guidelines for HLH, HLH Study group of the Histiocyte Society, 2004



Soit au moins 5 critères /8 :

- ✦ **Fièvre >7 j**
- ✦ **Splénomégalie**
- ✦ **Cytopénies affectant au moins 2 lignés**
 - Hb <9 g/dl
 - plaquettes <100 G/l
 - PNN <1,0 G/l
- ✦ **Hypertriglycémie (> 3 mol/l) ± hypofibrinogénémie (<1,5 g/l)**
- ✦ **Hyperferritinémie >500µg/l**
- ✦ **Activité NK faible ou absente**
- ✦ **↑Récep IL2 (CD25) soluble (>2400 IU/ml)**
- ✦ **Hémophagocytose médullaire et/ou splénique et/ou ganglionnaire sans signes de malignité**

Mortalité/ Facteurs pronostiques

Reference	No. of cases	Deaths Number	Percentage
[2] Risdall RJ et al.	19	5	26
[14] Dinarello CA et al.	23	7	30
[24] Dinarello CA et al.	40	18	45
[79] Fujinara F et al.	23	5	22
[67] al Eid W et al.	34	20	59
[55] Jaffe ES et al.	26	10	38

Créput et al., Int Care Med 2008

•Facteurs pronostiques

•Âge > 30 ans; maladie sous-jacente

•Biliubine \uparrow ; PAL \uparrow ; TNF α \uparrow IFN γ >30 UI; sIL2R >10000

Kaito et al., Eur J Hematol 1997

•absence d'adénopathie au diagnostic, corticothérapie au moment du diagnostic, thrombopénie

Dhote et al., Arthr Rheum 2003

•Etoposide précocément (EBV)

Imashuku et al., Med Ped Oncol 2003

Traitement = Urgence



- **Traitement symptomatique**
Suppléer les défaillances d'organes
- **Traitement étiologique :**
 - Anti-viraux (HSV, VZV, CMV)
 - Antibiotiques
 - Antifongiques
 - Chimiothérapie

Traitement



- **Traitement spécifique :**

- **Etoposide + corticoïdes** → cause infectieuse (EBV ++), néoplasique

Imashuku et al., J Clin Oncol. 2001

- **Immunoglobulines IV** → cause infectieuse (*Egeler J Ped Hematol, 1996*)

- **Corticothérapie (+/- ciclosporine)** → maladies auto-immunes *Papo T J rheum 1999; Ravelli, Clin exp Rheum 2001*

- **Anti-TNF α** (Etanercept et infliximab) → maladie de Still (*Henzan Am L Hem 2006*)

Prise en charge du syndrome d'activation lymphohistiocytaire

Intensive Care Med (2010) 36:1695–1702
DOI 10.1007/s00134-010-1936-z

ORIGINAL

Sophie Buyse
Luis Teixeira
Lionel Galicier
Eric Mariotte
Virginie Lemiale
Amélie Seguin
Philippe Bertheau
Emmanuel Canet
Adrienne de Labarthe
Michaël Darmon
Michel Rybojad
Benoit Schlemmer
Elie Azoulay

**Critical care management of patients
with hemophagocytic lymphohistiocytosis**

*SEDGHIANI Ines Journée du collège de
réanimation Juin 2013*

SAM et réanimation

Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis

Buyse S Int. care med 2010

- Etude rétrospective (janv 1998-janv 2009)
- Monocentrique (Saint Louis)
- Sur 5027 patients → 75 patients avec SAM (critères diagnostiques HLH 2004) → 56 étudiés (données complètes)

- Hémophagocytose : 78%
- SOFA admission : 6,5 (4-8)
- Déficit immunitaire sous jacent : 95%
- Causes (*72 pour 56 patients*): néoplasie (78%), virus (18%), tuberculose, septicémie, toxoplasmose (23%)

Conclusion



- Pathologie rare
- 3 principales causes : infections, lymphopathies, maladies auto-immunes
- Grave → mortalité élevée
- Urgence diagnostique et thérapeutique

Conclusion



- Si contexte évocateur (immunodépression), fièvre prolongée, cytopénies, défaillances d'organes, aggravation rapide → penser à doser la ferritine et les triglycérides → si élevés, myélogramme
- L'hémophagocytose n'est pas synonyme de SAM : elle peut être absente, surtout au début; et il peut y avoir une hémophagocytose sans SAM (sepsis)
- Suppléance d'organe et traitement de la cause++; et si insuffisant, discuter un traitement immunosupresseur (étoposide; corticothérapie)