



# **Syndrome d'activation macrophagique: Quoi de neuf?**

Dr Saïd Fatma

Pr Smiti Khanfir Monia

Service de Médecine Interne – CHU la  
Rabta - Tunis



# Définition

- Entité clinico-biologique
- État hyper-inflammatoire
- Dérégulation d'une réponse immunitaire cytotoxique hyper-stimulée mais inefficace



# SAM/Réanimation?

- Mortalité **20-40%**

Etude	Cetica J Allergy Clin Immunol 2016	Ramos- Casals Lancet 2014	Li Medicine 2014	Rivière Am J Med 2014	Parikh Mayo Clin Proc 2014
n	500	1109	103	162	62
Pays	Italie	Espagne	Chine	France	USA
survie	30-60%	60%	25%	60%	34%

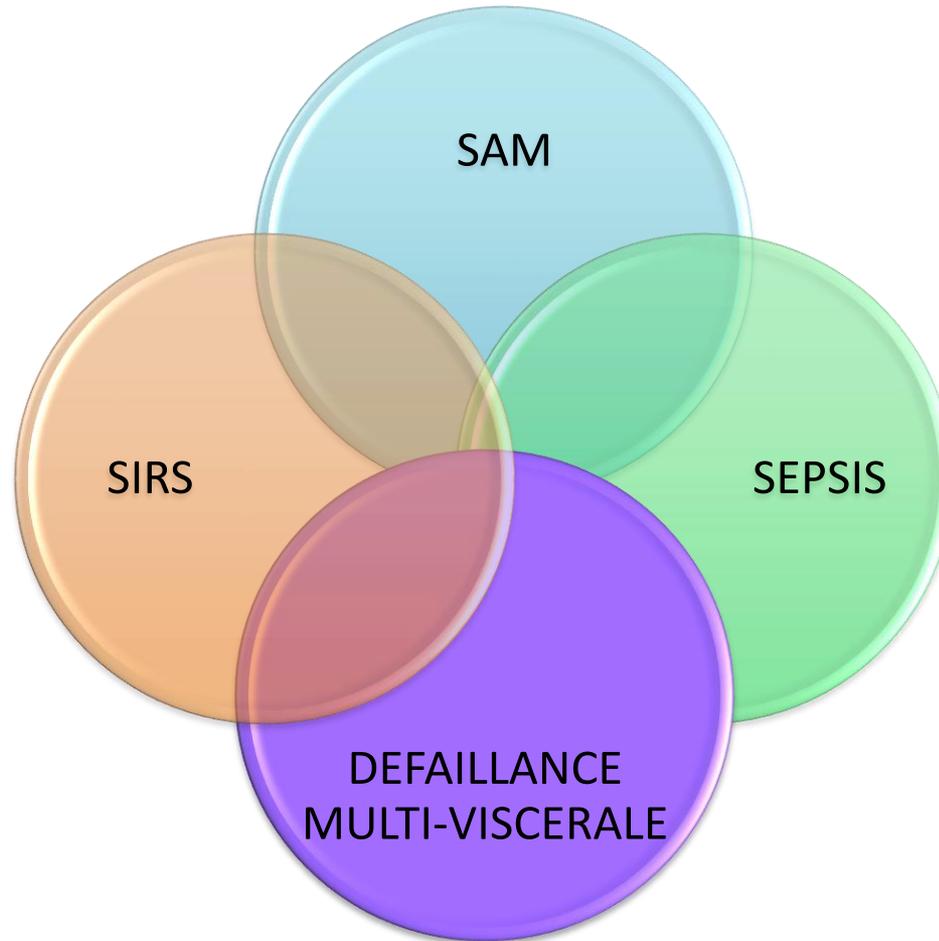


# SAM/Réanimation?

Passage en réanimation: **50%**



# SAM/Réanimation?



# SAM/Réanimation?

- Étude prospective
- Réalisation systématique de myélogramme chez 20 patients répondant aux critères de choc septique ou de syndrome septique et qui avaient une thrombopénie



Hémophagocytose: 60%

- Sous-estimation du SAM au cours du choc septique
- Il peut expliquer les pancytopénies sévères dans ce contexte



# Classification

Primary HLH			Secondary HLH
Subtype	Mutation	Protein	Associated with
Familial HLH type 1	Unknown	Unknown	Infections Viral (EBV, CMV, etc.) Bacterial ( <i>Mycobacterium</i> , etc.) Fungal ( <i>Histoplasma</i> , etc.) Parasitic ( <i>Leishmania</i> , etc.) Malignancy (Lymphoma, leukaemia, etc.) Autoimmune/autoinflammatory diseases “Macrophage activation syndrome” (sJIA, SLE, Kawasaki disease, etc.)
Familial HLH type 2	<i>PRF1</i>	Perforin	
Familial HLH type 3	<i>UNC13D</i>	Munc13-4	
Familial HLH type 4	<i>STX11</i>	Syntaxin-11	
Familial HLH type 5	<i>STXBP2</i>	Munc18-2	
Griscelli syndrome type 2	<i>RAB27A</i>	Rab27a	
Chédiak–Higashi syndrome	<i>LYST</i>	LYST	
Hermansky–Pudlak syndrome type 2	<i>AP3B1</i>	β3A of AP3	
X-linked lymphoproliferative disease			
Type 1	<i>SH2D1A</i>	SAP	
Type 2	<i>XIAP</i>	XIAP	



# Comparaison des 2 formes

**Age de début**

**Sévérité de la maladie**

**Tendance à la distinction  
clinique**

**Différences  
physiopathologiques**



# Etiologies infectieuses

Infections virales	Infections bactériennes	Infections parasitaires et fongiques
HSV	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Babésiose
VZV	<i>Mycobacterium avium</i>	Leishmaniose
EBV	<i>Salmonella typhi</i>	Toxoplasmose
CMV	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Paludisme
HHV6	Leptospirose	Strongyloïdose
HHV8	Brucellose	Pneumocystose
Parvovirus B19	<i>Chlamydia psittaci</i>	<i>Candida albicans</i>
Adénovirus	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
Entérovirus	<i>Coxiella burnetti</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
HAV, HCV	Ehrlichiose	<i>Histoplasma capsulatum</i>
HIV	Rickettsiose	<i>Penicillium marneffeii</i>
Oreillons	Syphilis	
Rubéole	<i>Legionella pneumophila</i>	
Myxovirus parainfluenzae	Pneumocoque	
Dengue	Staphylocoque	
	Bacilles à Gram négatif	



# Etiologies néoplasiques

- Hémopathies malignes:
  - Lymphomes Hodgkiniens et non hodgkiniens T+++ (+/- EBV)
  - Lymphomes non hodgkiniens B
  - Autres hémopathies
- Néoplasies solides



# Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires

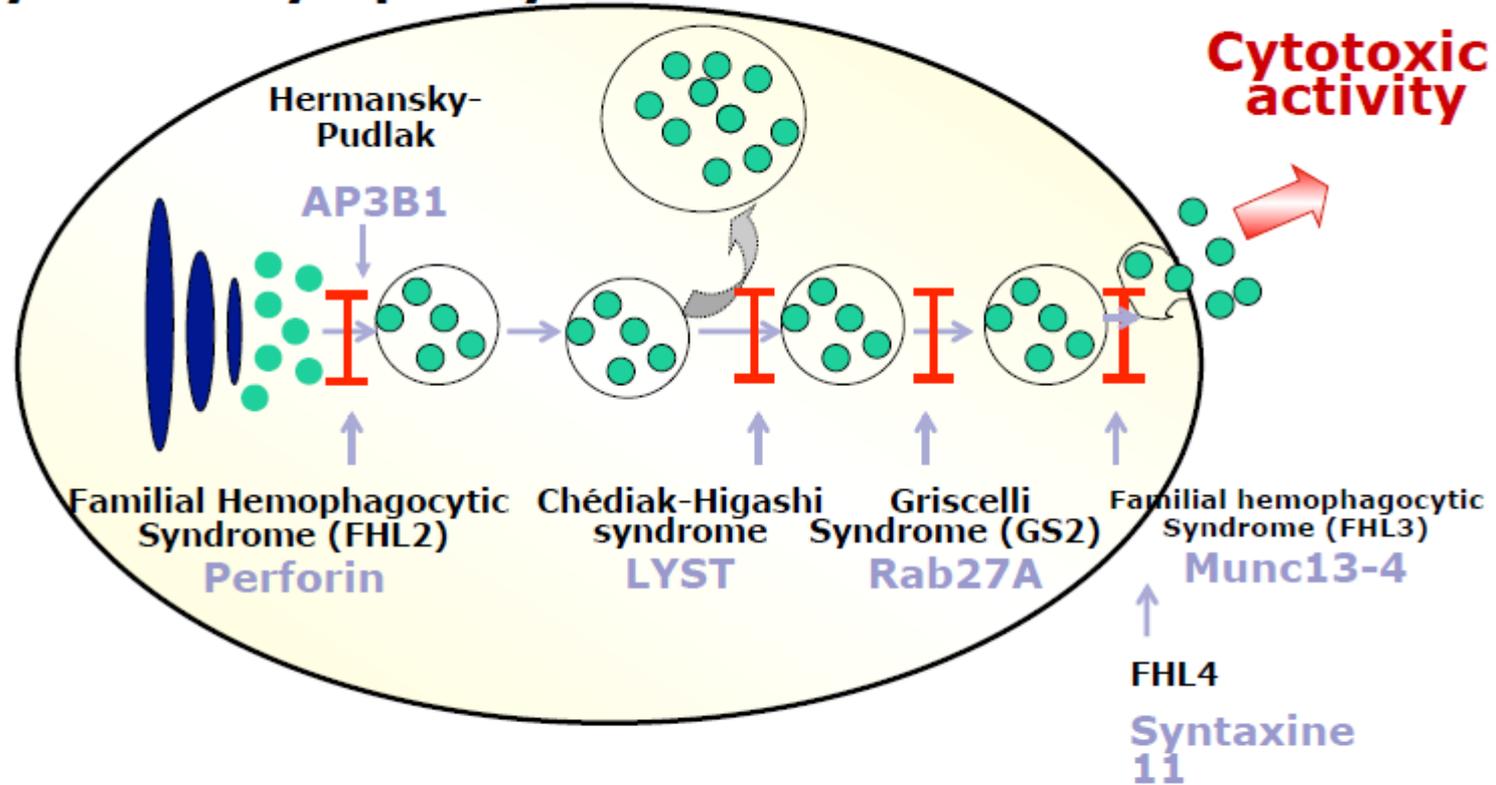
**Table 4.** Autoimmune diseases for which an association with MAS has been reported

Autoimmune diseases	References
Dermatomyositis	85
Kawasaki disease	44, 86, 87
SLE	20, 44, 57, 86, 88–92
Adult-onset Still's disease	93
Ankylosing spondylitis	94
Sarcoidosis	95
Inflammatory bowel disease	96, 97
Enthesitis-related arthritis	31
Undefined autoimmune disease	57
Polyarticular JIA	98
sJIA/Still's disease	8, 14, 15, 31, 33, 40, 44, 50, 53, 57, 75, 93, 99–109



# PHYSIOPATHOLOGIE

## Cytotoxic lymphocyte



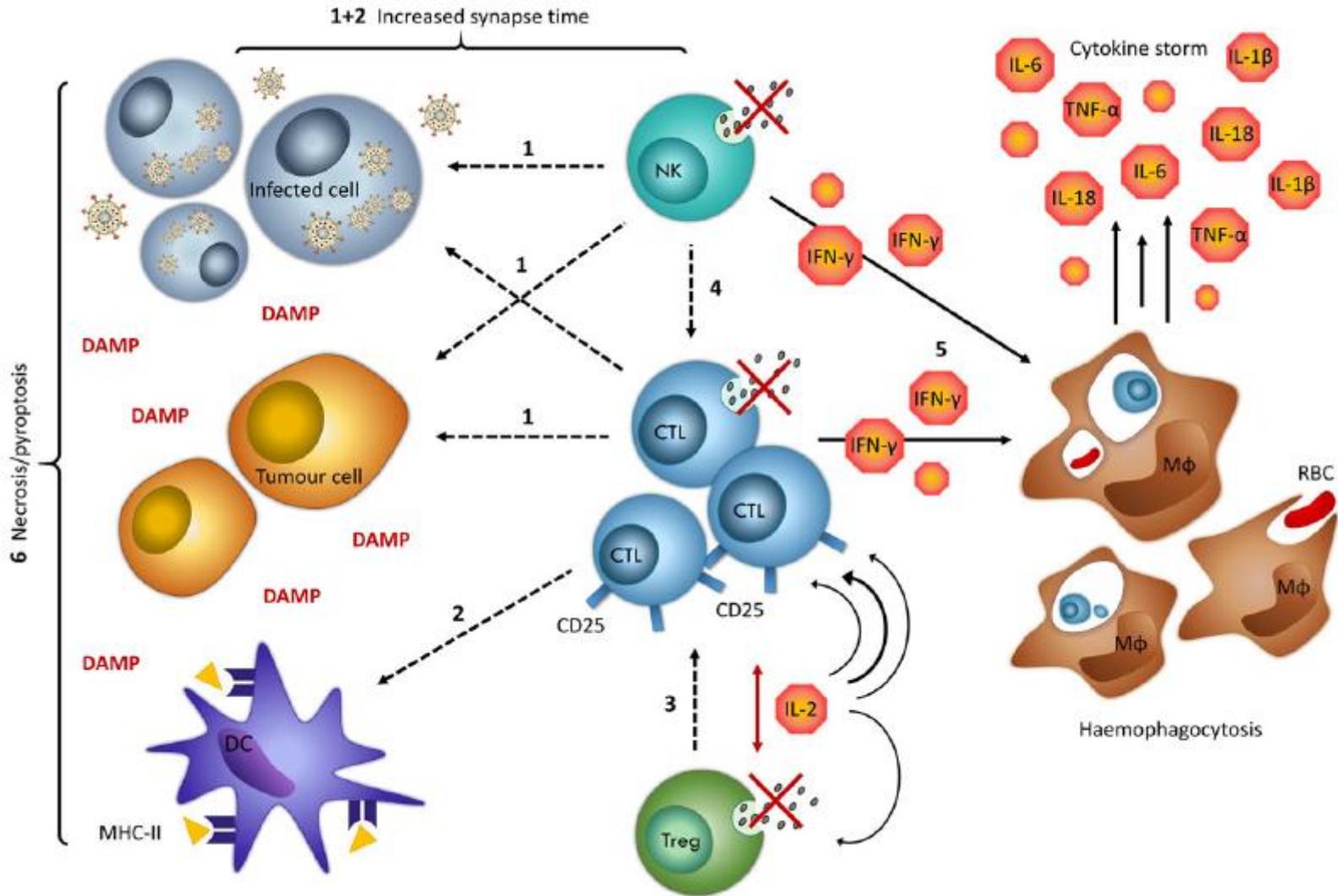
**Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis**

*Gritta Janke and Udo zur Stadt*

*Hematology 2005*



# PHYSIOPATHOLOGIE



« **TRIGGER** »

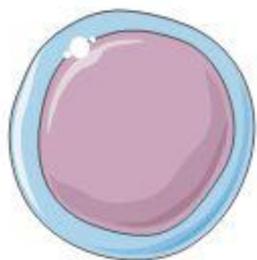
Infection, lymphome, déficit immun, maladie auto-immune...

Activation  
lymphocytes CD4



↓ Th2

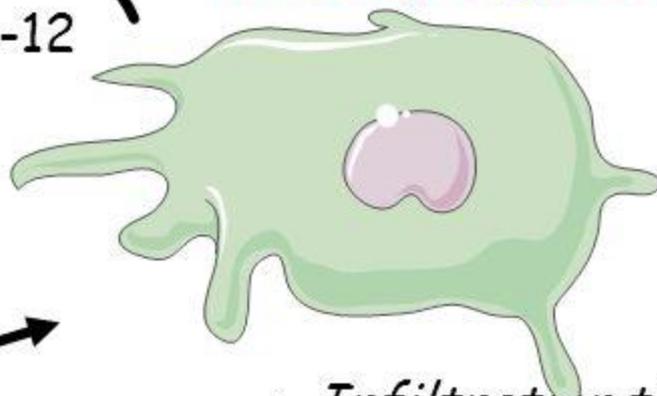
IL-2, IFN $\gamma$



Lymphocytes CD8

TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12  
IL-18

Macrophage activés



M-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$   
Cytokines proinflammatoires

Infiltration tissulaire  
ORGANOMEGALIE

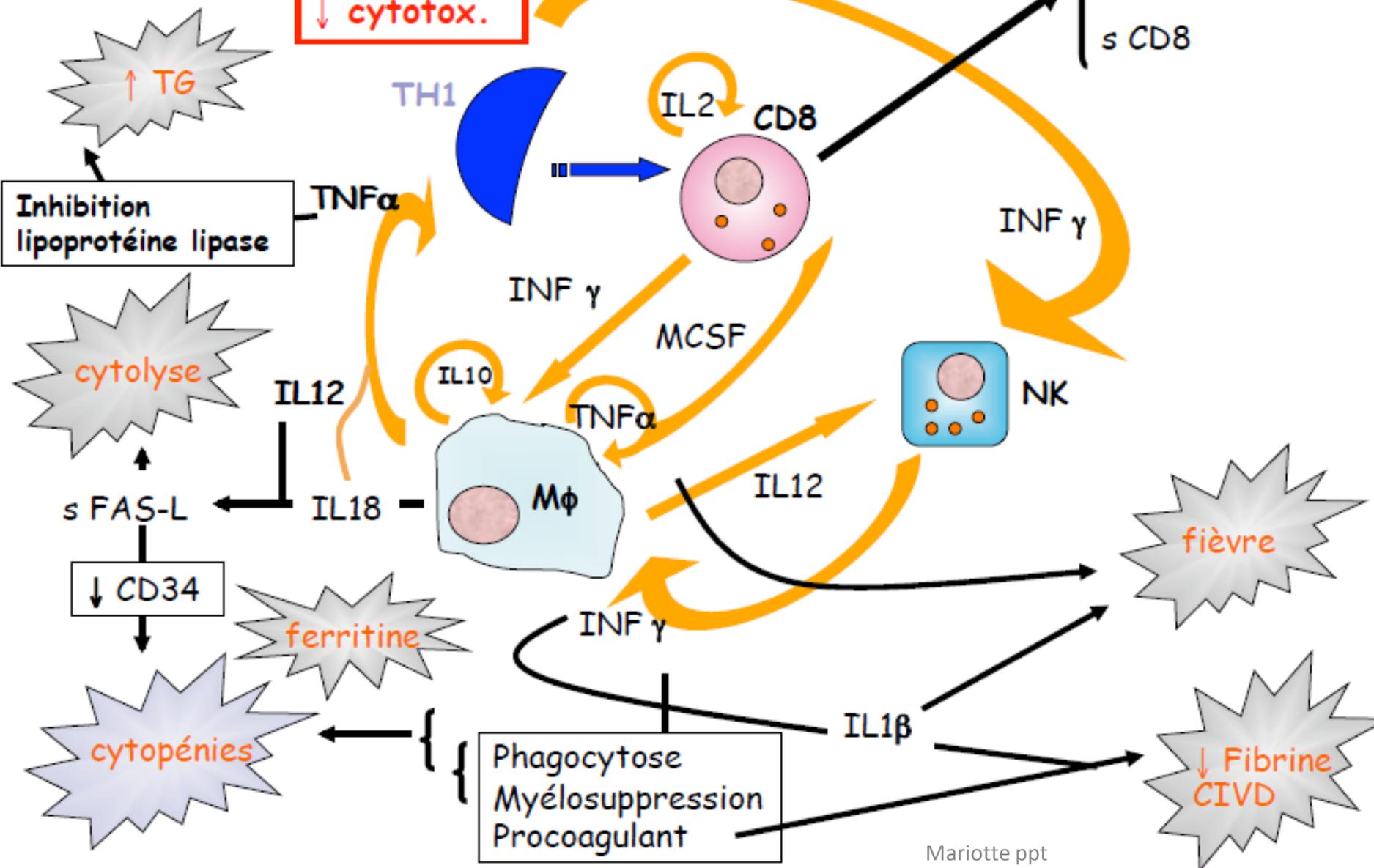
IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , G-CSF  
Fièvre, pancytopénie,  
inflammation

Fas-L  
Apoptose  
Cytopénie  
DMV

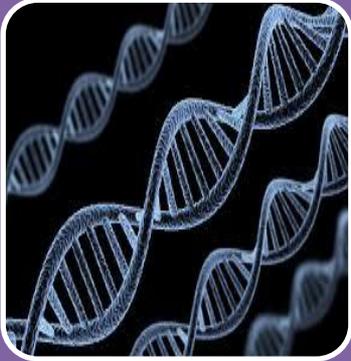
# SALH

↓ NK  
↓ cytotox.

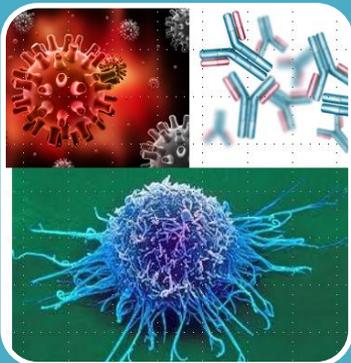
β2micro globuline  
s IL2R  
s CD8



# PHYSIOPATHOLOGIE



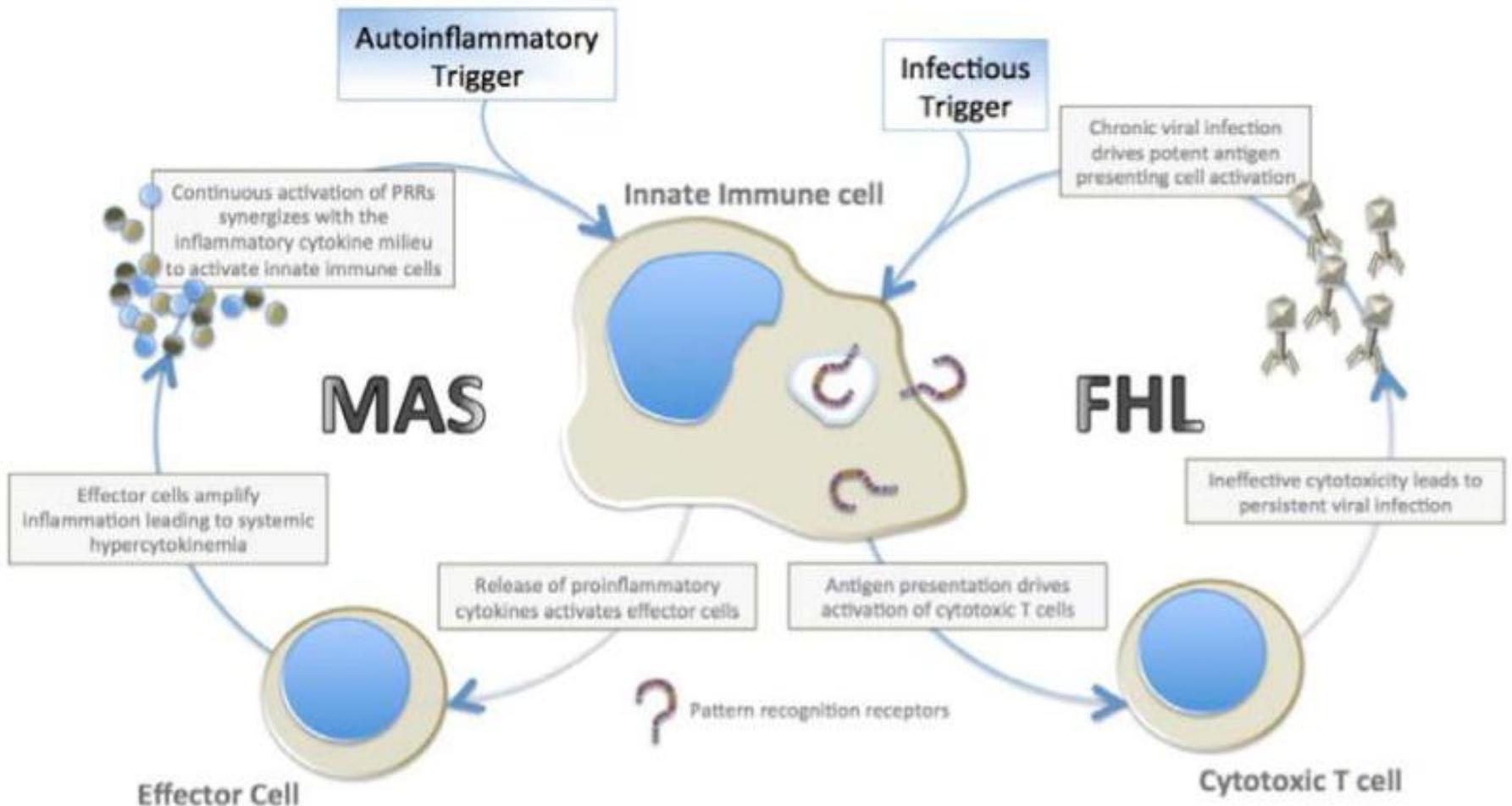
Comment expliquer le SAM en absence de mutations génétiques?



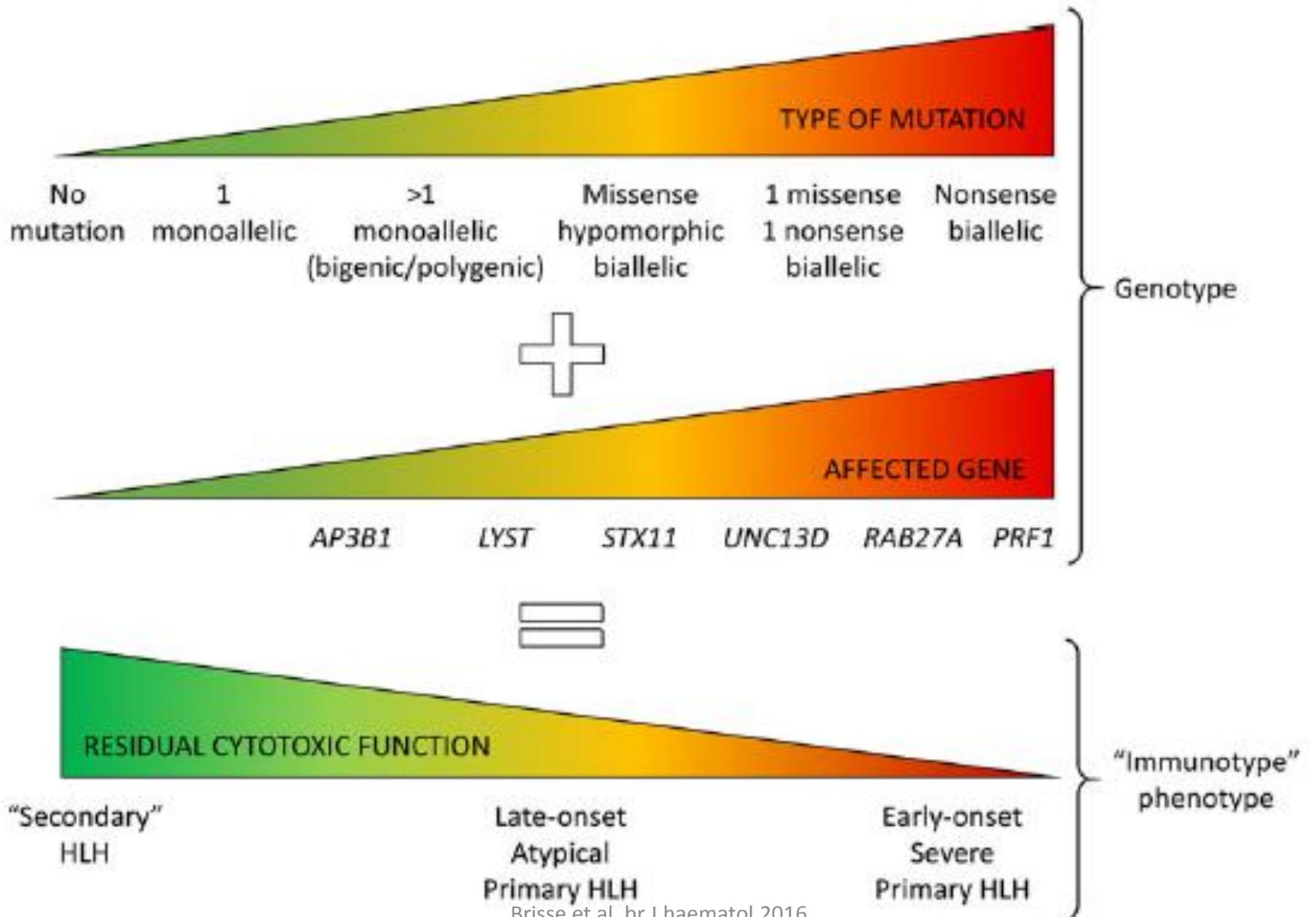
Par quel mécanisme les maladies sous-jacentes vont induire un SAM?



# PHYSIOPATHOLOGIE



Low HLH risk  $\longrightarrow$  High HLH risk



# PHYSIOPATHOLOGIE

## Modèles murins

- Génétiquement déficient en SAM  
stimulation répétée

Behre

- Déficit en performance  
d'anti- $\text{INF}\gamma$ : survie  
et prévention de  
de l'infiltration hépatique  
la cytopénie

Jordan

- Stimulation répétée  
blocage R $\alpha$  II10: formes plus  
graves

Ravelli et al. Genes Immun 2012

## Patients

o hépatique:

nateuse impte par  
crétant  $\text{INF}\gamma$  et les  
gocytes

t  $\text{TNF}\alpha$  et IL6

Billiau et al. Blood 2005

ore entre taux

II10 et celui de ses

inhibiteurs: SAM

Mazodier et al. Blood 2005

### Cytokines:

$\text{INF}\gamma$

II10

II6

II1



# Manifestations cliniques

Fièvre	70–100 %
Splénomégalie	70–100 %
Hépatomégalie	40–95 %
Adénopathies	15–50 %
Rash cutané	5–65 %
Signes neurologiques	20–50 %



# Manifestations biologiques

Anémie	90–100 %
Thrombopénie	80–100 %
Neutropénie	60–90 %
Hypertriglycémie	60–70 %
Hypofibrinogénémié	65–85 %
Elévation des transaminases	35–90 %
Hyperbilirubinémie	35–75 %
Augmentation des LDH	45–55 %
Hyperferritinémie	55–70 %



# Apport de l'Hypertriglycémie

Signes	SAM	Lymphome	Maladie de Still	Infection virale
Fièvre	+++	+++	+++	++
Syndrome tumoral	+	+	-	-
Cytopénie	+	+	+	+
Hyperferritinémie	++	+	++	-
TG > 2,5 g/L	+++	-	-	-



# Apport hyperferritinémie

Principales étiologies des hyperferritinémies, rapportées par Damade et al. [3]

---

## **Hyperferritinémies par surcharge**

### *Surcharges primitives*

- hémochromatose génétique

### *Surcharges secondaires*

- cirrhoses éthyliques
- anémies chroniques, porphyries cutanées tardives, alcoolisme, transfusions érythrocytaires multiples
- syndrome d'hépatosidérose dysmétabolique
- syndrome d'acéculéoplasminémie
- insuffisance rénale chronique dialysée
- SIDA

## **Hyperferritinémies sans surcharge**

### *Les syndromes inflammatoires*

- maladies inflammatoires chroniques
- maladies systémiques et surtout la maladie de Still
- syndromes infectieux (bactériens, viraux, parasitaires, Sida)

### *Les cytolyses*

- hépatopathies aiguës ou chroniques cytolytiques : virales, néoplasiques, médicamenteuses, toxiques, de surcharge, tumorales bénignes
- néoplasies solides
- hémopathies malignes

### *Les syndromes hémophagocytaires*

### *Autres causes*

- syndrome d'hyperferritinémie-cataracte héréditaire
- diabète
- dysthyroïdie
- maladie de Gaucher
- stéatose hépatique non alcoolique



# Maladie de Still de l'adulte

**Critères diagnostiques (Fautrel, 2002)**  
**≥ 4 critères majeurs ou 3 majeurs + 2 mineurs**

## MAJEURS

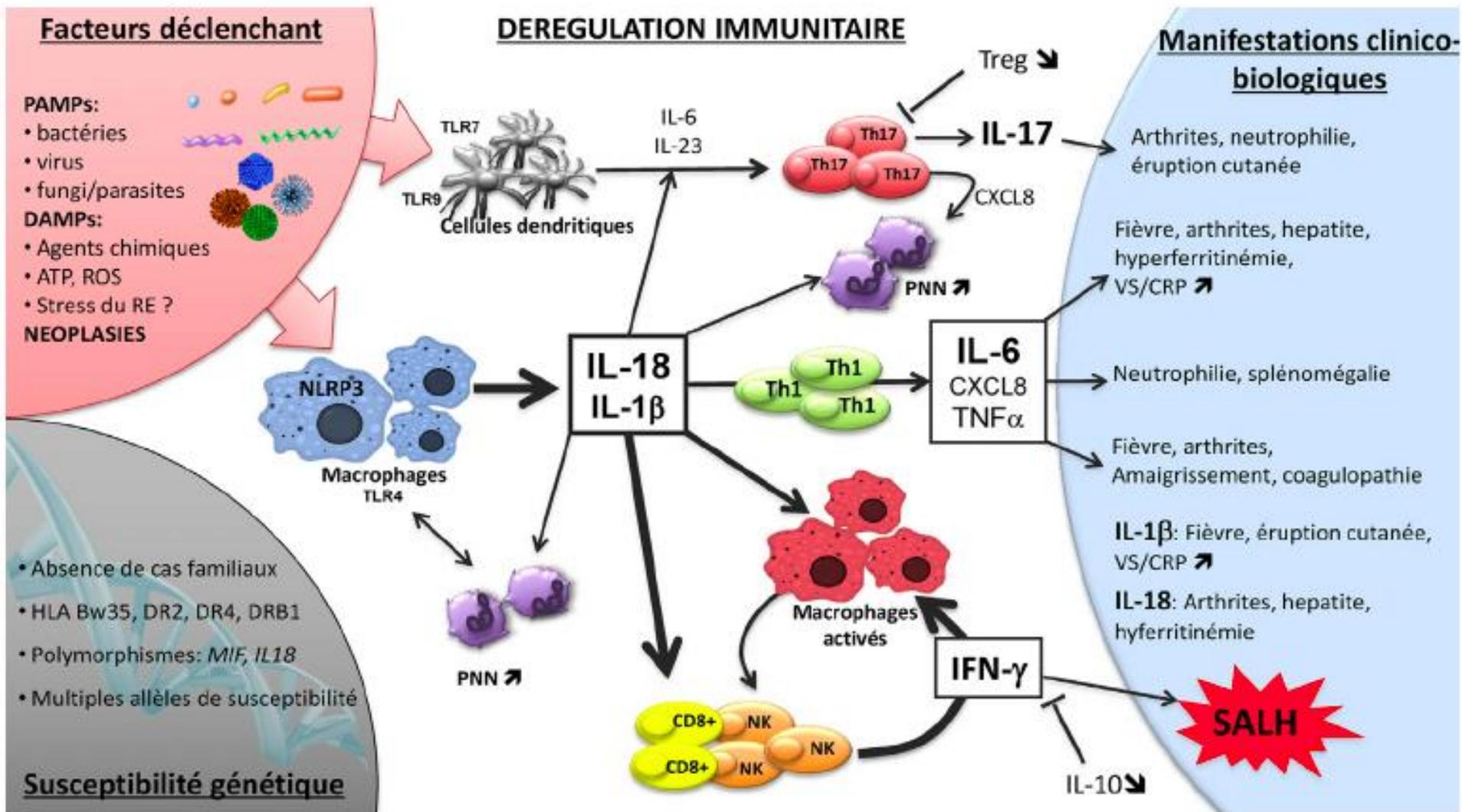
- Fièvre hectique > 39°
- Arthalgies
- Érythème fugace
- Pharyngite
- Neutrophilie > 80%
- **Ferritine glyquée < 20%**

## MINEURS

- Rash maculopapuleux
- Leucocytes > 10 000

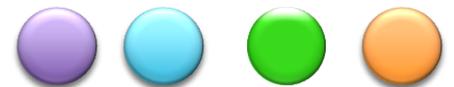
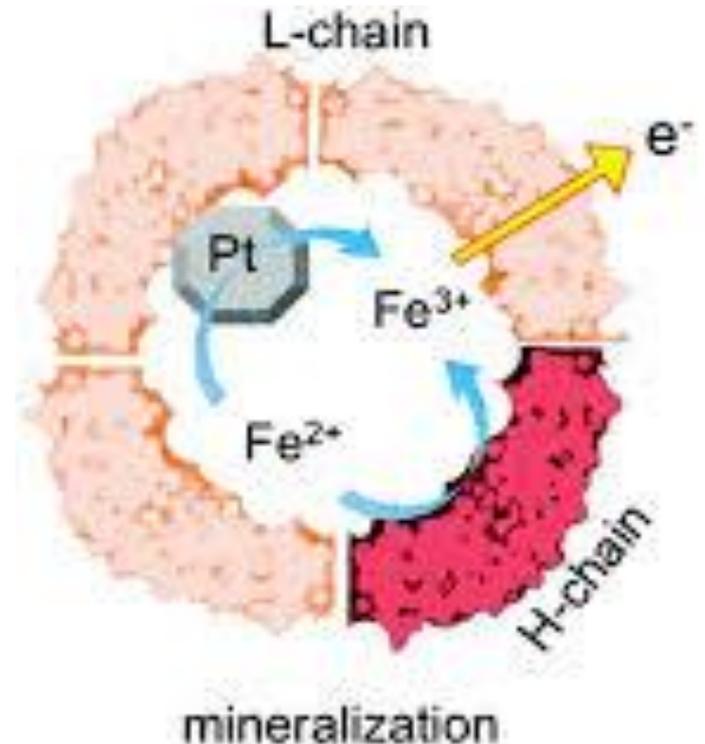
**(sensibilité 81%, spécificité 98% VPP 97%, VPN 90%)**

# Maladie de Still

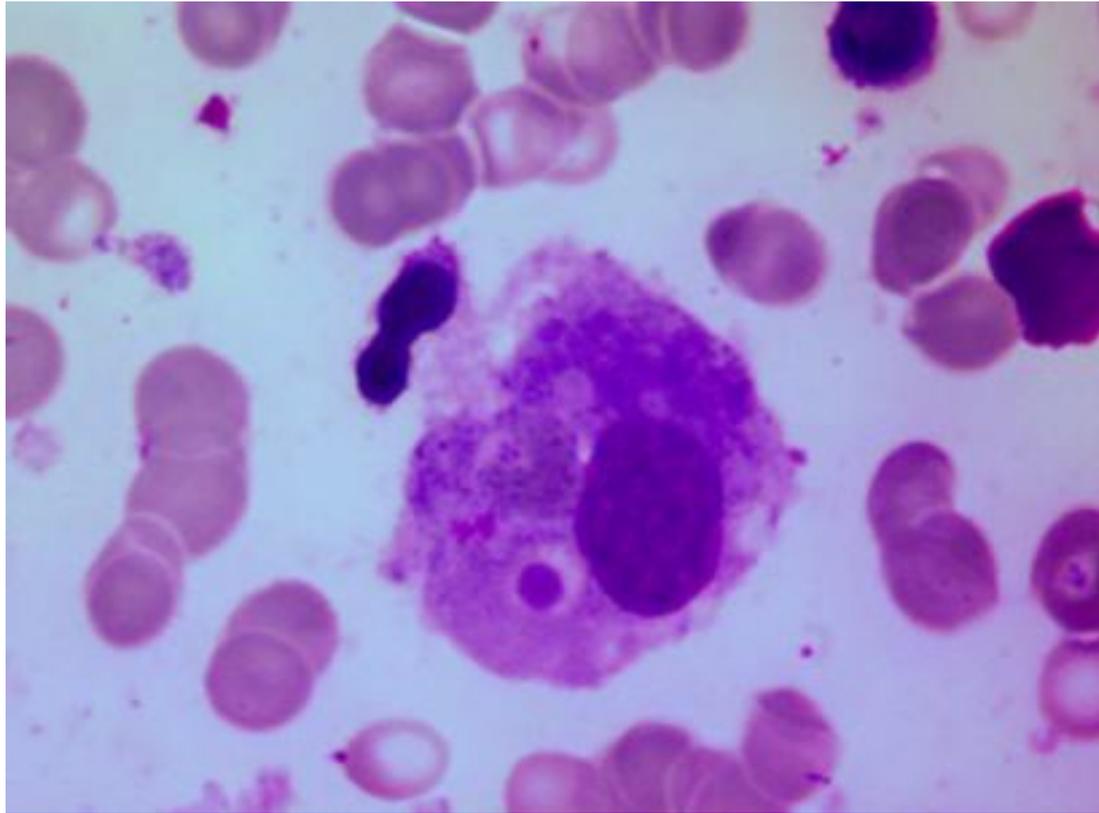


# Apport du rapport L-ferritine/H-ferritine

Diminution du rapport L-ferritine/H-ferritine



# Manifestations histologiques



# SPECIFICITE?

**Table 4**  
Association Between Marrow Aspirate Cellularity and Number of Hemophagocytic Cells With the Probability of HLH Diagnosis<sup>a</sup>

Characteristic	HLH-H (n = 13)	HLH-L (n = 45)	P Value
Aspirate cellularity			.05
Decreased	6 (46.2)	10 (22.2)	
Adequate	5 (38.5)	33 (73.3)	
Increased	2 (15.4)	2 (4.4)	
Hemophagocytic cells/slide			.17
0	3 (23.1)	4 (8.9)	
1-5	8 (61.5)	23 (51.1)	
6-10	2 (15.4)	8 (17.8)	
>10	0	10 (22.2)	

HLH-H, high-risk hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH-L, low-risk hemophagocytic lymphohistiocytosis.

<sup>a</sup> Data from one pathologist are presented as frequency (%). Number of hemophagocytic cells is counted over the entire slides, using two slides if available.

**Table 5**  
Association Between Marrow Aspirate Cellularity and Number of Hemophagocytic Cells With the Probability of HLH Diagnosis, Excluding Cases With No Evidence of Hemophagocytosis<sup>a</sup>

Characteristic	HLH-H (n = 10)	HLH-L (n = 41)	P Value
Aspirate cellularity			.07
Decreased	3 (30.0)	6 (14.6)	
Adequate	5 (50.0)	33 (80.5)	
Increased	2 (20.0)	2 (4.9)	
Hemophagocytic cells/slide			.26
1-5	8 (80.0)	23 (56.1)	
6-10	2 (20.0)	8 (19.5)	
>10	0	10 (24.4)	

HLH-H, high-risk hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH-L, low-risk hemophagocytic lymphohistiocytosis.

<sup>a</sup> Data from one pathologist are presented as frequency (%). Number of hemophagocytic cells is counted over the entire slides, using two slides if available.



# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- Sepsis
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique
- Défaillance multi-viscérale
  
- Influenza
- Leishmaniose
- Malaria



# Manque de spécificité

**Manifestations  
cliniques**

**Manifestations  
biologiques**

**Manifestations  
histologiques**



# Critères diagnostiques

Au moins cinq critères parmi les suivants

Fièvre

Splénomégalie

Cytopénies affectant au moins deux lignées

Hémoglobine < 9 g/dL

Plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>

Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>

Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie

Triglycérides > 3 mmol/L

Fibrinogène < 1,5 g/L

Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques

Pas de néoplasie

Activité des cellules *Natural Killer* basse ou nulle (selon les références du laboratoire local)

Ferritinémie  $\geq$  500  $\mu$ g/L

Récepteur soluble à l'IL-2  $\geq$  2400UI/ml

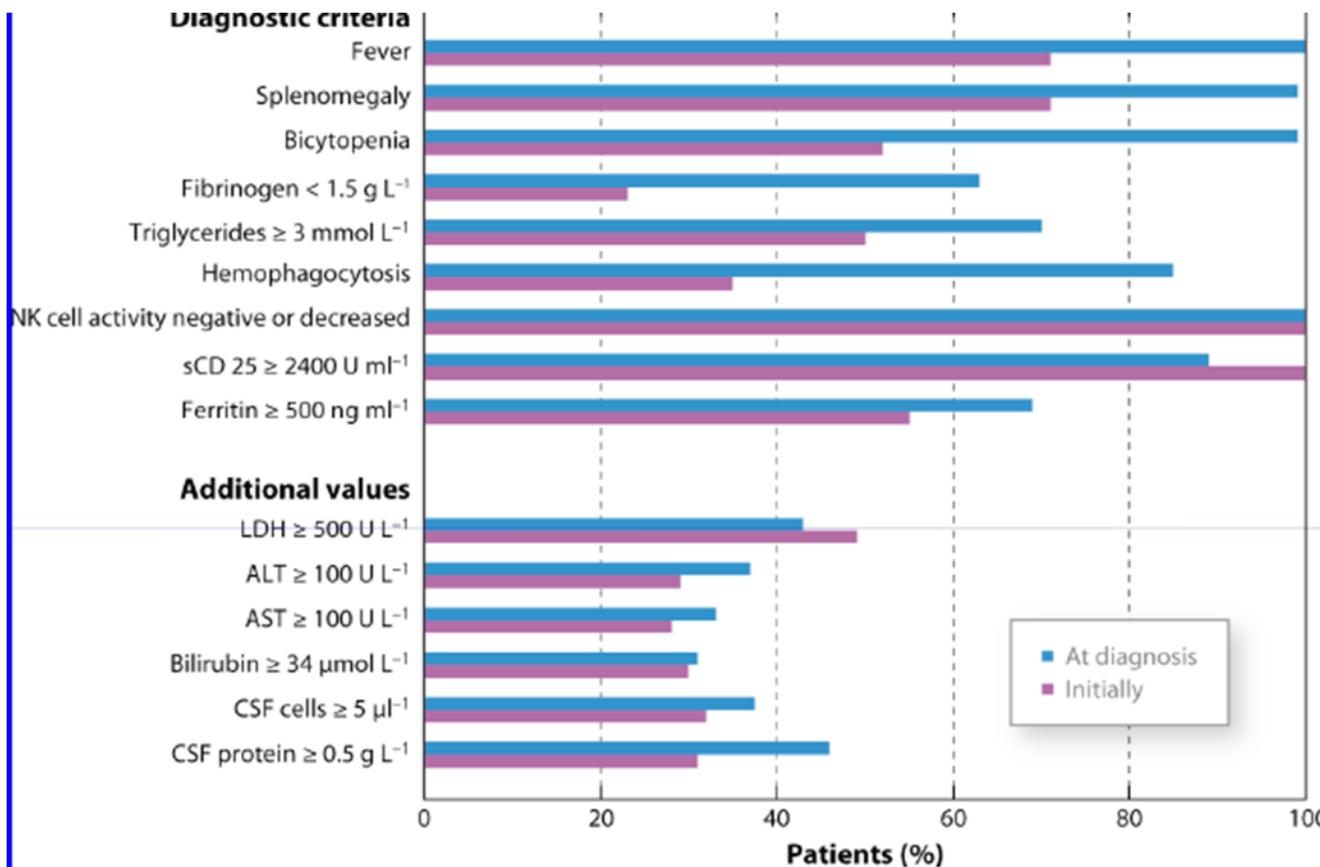


# LIMITES DES CRITERES

## Critères pédiatriques

Lors de l'apparition du SAM, plusieurs signes peuvent manquer → FN++++

Janka et al. Blood Reviews 2014



# LIMITES DES CRITERES

La variabilité du taux de certains paramètres ne permet pas de nous limiter aux cut-off précisés dans les critères

Weaver et al. Current Opinion in Rheumatology 2014



# LIMITES DES CRITERES

Certains critères ne sont pas de réalisation courante

Brisse et al. Br J Haematol 2016

Au moins cinq critères parmi les suivants

Fièvre

Splénomégalie

Cytopénies affectant au moins deux lignées

Hémoglobine < 9 g/dL

Plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>

Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm<sup>3</sup>

Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie

Triglycérides > 3 mmol/L

Fibrinogène < 1,5 g/L

Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques

Pas de néoplasie

Activité des cellules *Natural Killer* basse ou nulle (selon les références du laboratoire local)

Ferritinémie  $\geq 500 \mu\text{g/L}$

Récepteur soluble à l'IL-2  $\geq 2400\text{UI/ml}$



# LIMITES DES CRITERES

Manque de spécificité de plusieurs signes par rapport aux maladies sous-jacentes  
(ACJ/Still/LES)

Ravelli et al. RMD Open 2016



### Comparison of clinical and laboratory features of active sJIA and MAS

Feature	sJIA	MAS
Fever pattern	Intermittent	Continuous
Rash	Maculopapular, evanescent	Petechial or purpuric
Hepatosplenomegaly	+	++
Lymphadenopathy	+	++
Splenomegaly	+	++
Arthritis	++	-
Serositis	+	-
Hemorrhages	-	+
Encephalopathy	-	+
White blood cells and neutrophils	↑↑	↓
Hemoglobin	Normal or ↓	↓
Platelets	↑↑	↓
ESR	↑↑	Normal or ↓
Liver transaminases	Normal	↑↑
Bilirubin	Normal	Normal or ↑
Lactate dehydrogenase	Normal or ↑	↑↑
Triglycerides	Normal	↑
Prothrombin time	Normal	↑
Partial thromboplastin time	Normal	↑
Fibrinogen	↑	↓
D-dimer	↑	↑↑
Ferritin	Normal or ↑	↑↑
Soluble IL-2 receptor alpha (or soluble CD25)	Normal or ↑	↑↑
Soluble CD163	Normal or ↑	↑↑



# HSCORE

## Score

Known underlying immunodepression

Yes

Maximal Temperature (C)

Strictly greater than 39.4

Hepatomegaly

Yes

Splenomegaly

Yes

Lower Hemoglobin level

less than or equal to 9.2 g/dl

Lower Leucocytes count

less than or equal to 5000/mm<sup>3</sup>

Lower Platelets count

less than or equal to 110000/mm<sup>3</sup>

Higher Ferritin level (ng/ml)

Between 2000 and 6000

Higher Triglyceride level (mmol/l)

Between 1.5 and 4

Lower Fibrinogen level (g/l)

Strictly greater than 2.5

Higher SGOT/ASAT level (U/L)

Greater than or equal to 30

Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate

Yes

Calculate

HScore

272

Probability of having HS (%)

99.8

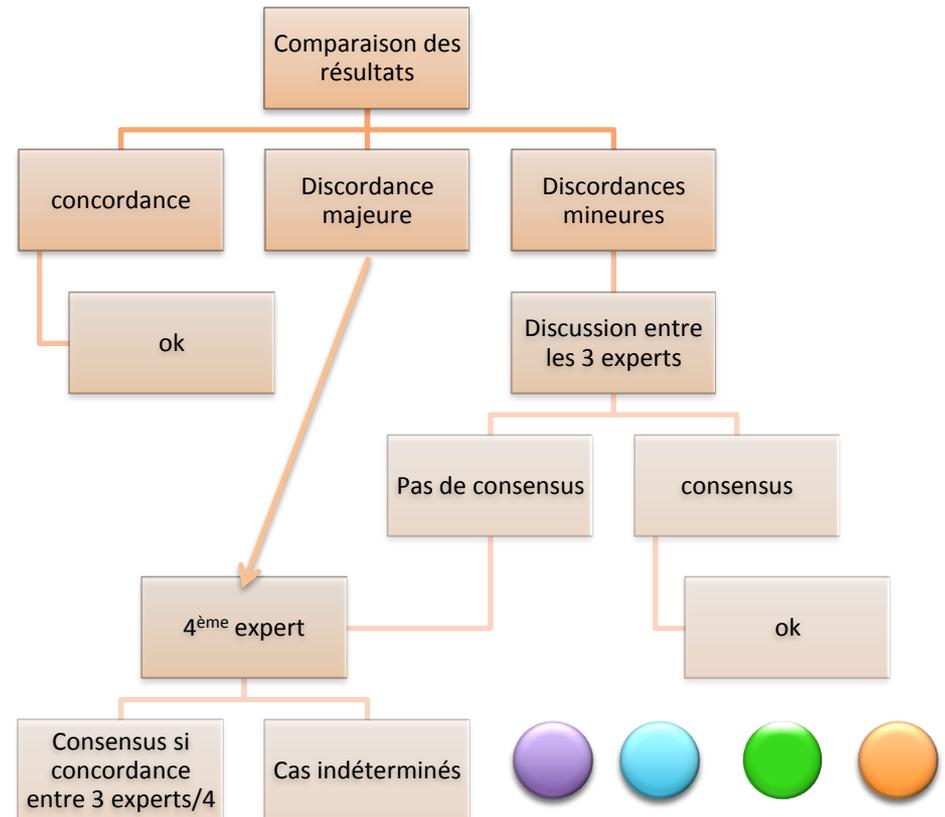


# HSCORE

## Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome

Laurence Fardet,<sup>1</sup> Lionel Galicier,<sup>2</sup> Olivier Lambotte,<sup>3</sup> Christophe Marzac,<sup>4</sup> Cedric Aumont,<sup>5</sup> Doumit Chahwan,<sup>4</sup> Paul Coppo,<sup>1</sup> and Gilles Hejblum<sup>6</sup>

- Sélection des patients
- Revue des dossiers
- Saisie des données démographiques, cliniques et biologiques
- Classification par 3 experts indépendamment en SH probable, SH possible ou SH improbable
- Comparaison des résultats



# HSCORE

OPEN ACCESS Freely available online



## A Web-Based Delphi Study for Eliciting Helpful Criteria in the Positive Diagnosis of Hemophagocytic Syndrome in Adult Patients



Gilles Hejblum<sup>1,2,3\*</sup>, Olivier Lambotte<sup>4,5</sup>, Lionel Galicier<sup>6</sup>, Paul Coppo<sup>7,8</sup>, Christophe Marzac<sup>9</sup>, Cédric Aumont<sup>10,11</sup>, Laurence Fardet<sup>8,12</sup>

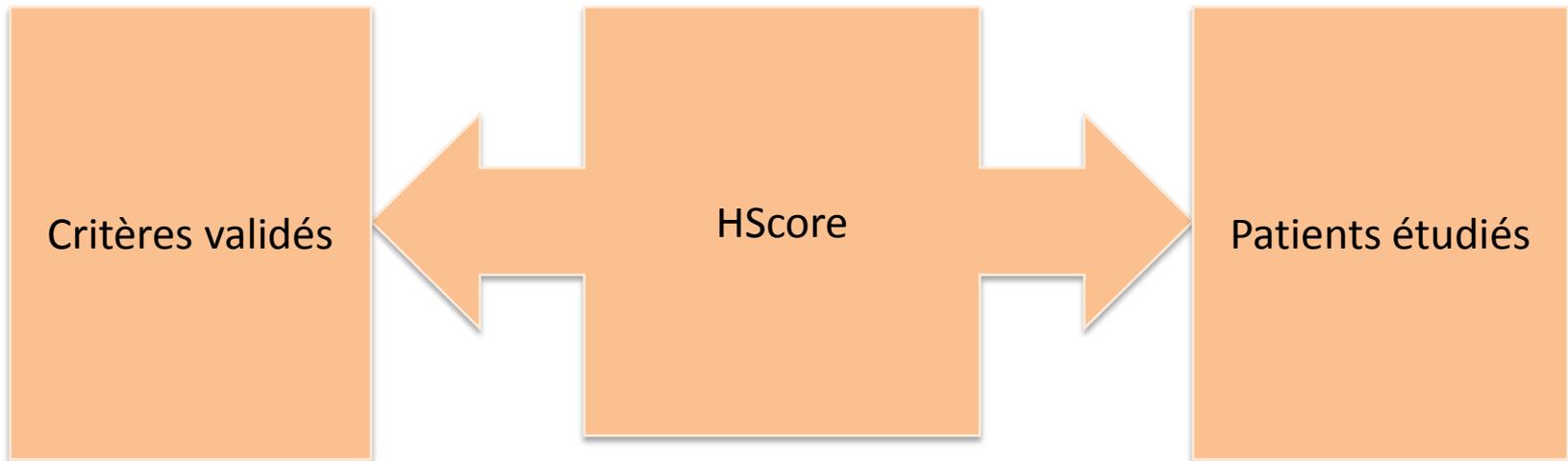
- Etude Delphi
- Questionnaire étaient envoyés à 63 experts internationaux
- 24 experts de 13 pays réunions finales
- 26 critères testés
- Réponses possibles: absolument nécessaire/important/ intérêt mineur/ sans intérêt dans ma pratique quotidienne/ pas disponible
- Consensus si >75% accord:1+2 ou 3+4

Consensus positif pour 7 critères:

1. Cytopénie
2. Hémophagocytose
3. Fièvre
4. Organomégalie
5. « predisposing underlying disease »
6. Élévation LDH
7. Élévation ferritine



# HSCORE



# HSCORE

**Table 4. The HScore.**

Parameter	Number 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	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6000)
Triglyceride (mmol/l)	0 (<1.5), 44 (1.5–4) or 64 (>4)
Fibrinogen (g/l)	0 (>2.5), or 30 (≤2.5)
Serum glutamic oxalacetic transaminase (IU/l)	0 (<2.5) or 30 (≤30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

Table adapted with permission from Wiley and Sons (Fardet *et al.* (2014) [52]).

**Probabilité SAM < 1% si HScore < 90 et > 99% si > 250**



	Diagnostic criteria for HLH							
	Primary HLH		Secondary HLH					
	HLH-2004 criteria (Henter et al, 2007)	HScore (Fardet et al, 2014)	Preliminary diagnostic guidelines for HLH in sJA (Ravelli et al, 2005)	Expert survey for HLH in sJA (Davi et al, 2011)	Consensus classification criteria for HLH in sJA (Ravelli et al, 2016)	Preliminary diagnostic criteria for early HLH in sJA (Kostik et al, 2015)	Preliminary diagnostic criteria for HLH in SLE (Parodi et al, 2009)	Diagnostic criteria for lymphoma-associated HLH (Shimazaki et al, 2000)
<b>Clinical criteria</b>								
Underlying immunodeficiency		+						
Fever	+	+		+	+		> 38°C	≥ 1 week ≥ 38.5 °C
Hepatomegaly		+	+				≥ 3cm below costal arch	+ <sup>a</sup>
Splenomegaly	+	+					≥ 3cm below costal arch	+
Haemorrhages			+				+	
CNS dysfunction			+				+	
<b>Laboratory criteria</b>								
Cytopenia in ≥ 2 blood cell lineages	+ <sup>a</sup>						+ <sup>c</sup>	
Hemoglobin	< 90 g/liter <sup>a</sup>	+					≤ 90 g/liter <sup>c</sup>	≤ 90 g/liter <sup>d</sup>
Platelets	< 100 × 10 <sup>9</sup> /liter <sup>a</sup>	+	+	+	≤ 181 × 10 <sup>9</sup> /liter	≤ 211 × 10 <sup>9</sup> /liter	≤ 150 × 10 <sup>9</sup> /liter <sup>c</sup>	< 100 × 10 <sup>9</sup> /liter <sup>d</sup>
Neutrophils	< 1 × 10 <sup>9</sup> /liter <sup>a</sup>							
WBC		+	+	+		≤ 9.9 × 10 <sup>9</sup> /liter	≤ 4 × 10 <sup>9</sup> /liter <sup>c</sup>	
Hypertiglycaemia	≥ 3.0 mmol/liter <sup>b</sup>	+		+	> 1.8 mmol/liter		> 2.0 mmol/liter	
Hypofibrinogenaemia	≤ 1.5 g/liter <sup>b</sup>	+	+	+	≤ 3.6 g/liter	≤ 1.6 g/liter	≤ 1.5 g/liter	
Elevated fibrin degradation products								+ <sup>a</sup>
Hyperferritinaemia	≥ 500 µg/liter	+		+	> 684 µg/liter	> 400 µg/liter	> 500 µg/liter	≥ 10 µg/liter <sup>a</sup>
Elevated LDH							> 822 U/liter	≥ 2 x standard upper limit <sup>a</sup>
Elevated liver enzymes		Increased AST	Increased AST	+	AST > 48 U/liter	AST > 59.7 U/liter	AST > 40 U/liter	
Falling ESR				+				
Low or absent NK cell activity	+							
Elevated sCD25	≥ 2400 U/ml							
Hypoalbuminaemia							< 29 g/liter	
Proteinuria							+	
<b>Histopathologic criterion</b>								
Haemophagocytosis	+	+	(*)	+			(*)	+
<b>Diagnostic key:</b>	Diagnosis requires either a molecular diagnosis of primary HLH or presence of ≥ 5 of 8 diagnostic criteria. For <sup>a</sup> ≥ 2 subitems required. For <sup>b</sup> ≥ 1 subitem required. No evidence of malignancy.	Online weighted score from 0 to 337 with 169 corresponding to 90% probability of HLH development.	Diagnosis requires presence of ≥ 2 laboratory and/or clinical criteria.	Candidate parameters for inclusion in diagnostic criteria.	Mandatory criteria: known or suspected sJA, fever and increased ferritin, combined with ≥ 2 of the remaining laboratory criteria.	Diagnosis requires presence of ≥ 3 laboratory criteria.	Diagnosis requires presence of ≥ 1 clinical criterion and ≥ 2 laboratory criteria. For <sup>c</sup> ≥ 2 subitems are required.	Diagnosis requires all criteria to be fulfilled. For <sup>d</sup> ≥ 1 subitem should be fulfilled, for <sup>a</sup> ≥ 2 subitems should be fulfilled. No evidence of infection. Histopathologically confirmed malignant lymphoma.

AST, aspartate transaminase; CNS, central nervous system; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis; LDH, lactate dehydrogenase; NK, natural killer; sCD25, soluble CD25; sJA, systemic juvenile idiopathic arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; U, unit; WBC, white blood cells; + represents a diagnostic criterion of which no threshold value is specified; (\*) A bone marrow aspirate is only required in doubtful cases.



# Pronostic



## Ce qui est connu

- âge > 30 ans
- CIVD
- Hb < 10g/dL et/ou thrombopénie <100000/mm<sup>3</sup>
- ferritinémie > 500 g/L
- hyperbilirubinémie
- Augmentation PAL

Gonzalez et al. Réanimation 2009

- ↗ rapport H-ferritine/ L-ferritine

Ruscetti 2015

- ↘ fraction glycosylée ferritine

Wang 2009

- ↗ rapport ferritine/VS

- ↗ taux sérique de la follistatine-like protéine 1

Gorelik 2013

- ↗ taux HMGB1 aalarmine et son état oxydatif

Palmblad 2014

- ↗ taux néoptérine

Ibarra 2011

- ↗ activité sphingomyélinase

Jenkins 2013

- Perturbations des balances cytokiniques et chemokines

Brisse 2016



# TRAITEMENT

Traitement symptomatique

Traitement étiologique

Traitement spécifique de l'hémophagocytose



# TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- La suppléance spécifique des défaillances d'organe
- Hospitalisation au mieux en réanimation
- Optimisation de l'équilibre hydro-électrolytique
- Transfusions si nécessaire
- Infections secondaires doivent être dépistées et traitées



# TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

## Infections

**EBV**

- Viral: HSV, CMV+/-
- ATB
- Anti-fongiques
- Anti-parasitaires
- Etoposide (EBV, TBC)

## Maladies inflammatoires

- Corticoïdes
- +/- cyclophosphamide

## Néoplasies

- Chimiothérapie
- Chirurgie
- Radiothérapie
- Etoposide....



# TRAITEMENT SPECIFIQUE

- Pas de consensus chez l'adulte

corticoïdes

ciclosporine

VP16

Immunoglobulines IV

Biothérapie

- But: diminuer l'activation des lymphocytes T et des macrophages



# CORTICOÏDES

- Dose 1 mg/kg/j
- Précédés ou pas par boli Méthyl Prednisolone
- Efficacité rapide mais transitoire
- Attention au SAM infectieux et à l'interprétation des biopsies



# VP16 ETOPOSIDE®

- Le traitement le plus efficace
- 3 niveaux d'action:
  - Induction directe et sélective de l'apoptose des LcT activés
  - Induction des erreurs d'ADN dans les cellules à division rapide rendant l'apoptose silencieuse
  - Inhibition de la synthèse des antigènes nucléaires de l'EBV et la transformation des cellules infectées par ce virus en cellules hémophagocytaires



# VP16 ETOPOSIDE®

- Action rapide 24-48h
- Pas d'effet délétère immédiat
- À long terme risque leucémogène
- Dose: 150-200 mg/m<sup>2</sup> (à adapter aux fonctions rénale et hépatique)
- Seul: efficacité supérieure à une polychimiothérapie



# VP16 ETOPOSIDE®

## Indications:

- SAM sévère
- Infection EBV
- Lymphome: en attendant le traitement spécifique en association avec une corticothérapie
- Suspicion de TBC, lymphome



# CICLOSPORINE

- Utilisée dans les séries pédiatriques
- Maladies inflammatoires



# BIOETHERAPIES

- Des cas de SAM induits par des biothérapies (Etanercept)
- Rituximab (anti-CD20): maladies EBV+ (surtout lympho-proliférations post-transplantation)
- Anti-IL6: maladie de Still



# IMMUNOGLOBULINES IV

- De plus en plus délaissées
- Dose 1g/kg/j pendant 2 jours
- Intérêt discuté au cours des infections virales
- Inefficaces au cours des lymphomes et maladies inflammatoires graves



Table IV. Potential treatment strategies in HLH.

Conventional therapy	Alternative treatments	Biological therapy
Corticosteroids	DEP regimen	Rituximab (anti-CD20)
Dexamethasone	Liposomal doxorubicin	T-cell targeting drugs
Methylprednisolone	Etoposide	Anti-thymocyte globulins
Prednisolone	Methylprednisolone	Alemtuzumab (anti-CD52)
Prednisone	Plasma exchange	Daclizumab (anti-CD25)
Etoposide	Allogenic HSCT	Cytokine-targeting drugs
Ciclosporin A	Reduced-intensity conditioning	Etanercept (TNF $\alpha$ blockade)
Methotrexate	Alemtuzumab	Infliximab (TNF $\alpha$ blockade)
Allogenic HSCT	Fludarabine	Adalimumab (TNF $\alpha$ blockade)
Myeloablative conditioning:	Melphalan	Tocilizumab (IL6 blockade)
Etoposide	Treosulfan	Anakinra (IL1 blockade)
Busulfan		Rilonacept (IL1 blockade)
Cyclophosphamide		Canakinumab (IL1 blockade)
<b>Supportive care</b>	<b>Future treatment strategies</b>	Anti-IFN $\gamma$ monoclonal Ab
Anti-pathogen therapy	Gene therapy and autologous HSCT	
Antivirals	Ruxolitinib (JAK inhibitor)	
Antibiotics	PPAR- $\gamma$ agonists or NF- $\kappa$ B blockade	
Antimycotics	Stimulation of inhibitory TCRs	
Liposomal amphotericin B	Administration of IL10 or IL18BP	
Intravenous immunoglobulins	TLR blockade	
	Targeting DCs or Ag presentation	
	Blocking alarmins (HMGB1, IL33, etc.)	

Ab, antibody; Ag, antigen; DCs, dendritic cells; HLH, haemophagocytic lymphohistiocytosis; HMGB1, high mobility group box 1; HSCT, haematopoietic stem cell transplantation; IFN $\gamma$ ,  $\gamma$ -interferon; IL, interleukin; IL18BP, IL18 binding protein; JAK, Janus kinases; NF, nuclear factor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; TCRs, T cell receptors; TLR, Toll-like receptor.



# CONCLUSIONS

- Progrès dans les connaissances physiopathologiques nets
- Distinction entre les 2 formes de la lymphohistiocytose hémophagocytaire
- Diagnostic plus précoce et plus facile
- Les nouveaux critères et scores facilitent le diagnostic, permettront d'homogénéiser la pathologie
- Études pronostiques et thérapeutiques
- Protocole thérapeutique



