

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEEN
FACULTÉ DE MEDECINE
DÉPARTEMENT DE MEDECINE
MÉMOIRE DE FIN D'ETUDES

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE
CHEZ L'ENFANT
(A propos de 06 cas)**

Réalisé par : Mr MOUGAY Salem
Mr MEBARKI Ahmed
Mme LADEHAM Nadia
Mlle BERRAMDANE Meryem

Encadreur : Dr KADDOUR ABDALLAH Maitre-assistant EHS Tlemcen

Année universitaire : 2017-2018

Remerciements

Au nom d'Allah le plus grand merci.

A lui revient la guidance vers le droit chemin, Son aide tout au long de nos années d'étude Sa miséricorde pour nos avoir donné la foi et m'a permis d'arriver jusque-là.

A notre maître et Encadreur de thème

Mr KADDOUR Abdallah

Maitre assistant de l'EHS de Tlemcen

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné en acceptant d'encadrer notre thèse.

Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.

Veillez considérer ce modeste travail comme expression de notre reconnaissance

Merci pour vos conseils, votre gentillesse et votre patience.

De plus, nous adressons nos remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes qui nous ont aidés de près ou de loin, pour leur aide, leur soutien et le partage de leurs connaissances durant tout notre parcours.

Table des matières

REMERCIEMENT	01
TABLE DES MATIERES	02
PARTIE THEORIQUE	
A. INTRODUCTION	05
B. DEFINITION	07
C. HISTORIQUE	09
D. PHYSIOPATHOLOGIE	11
A. Généralités sur les macrophages	11
B. Mécanismes du SAM	17
C. Conséquences de l'activation macrophagique	20
PARTIE PRATIQUE	
I. MATERIELS ET METHODES	24
II. NOS OBSERVATIONS	25
III. ANALYSE ET RESULTATS	38
A. Données épidémiologiques	38
B. Donnée clinique	39
C. Donnée paraclinique	41
D. Critères diagnostiques	43
E. Traitement	44
F. Evolution	44
IV. DISCUSSION	45
A. Epidémiologie	45
B. Diagnostic positif	47
C. Diagnostic différentiel	66

D. Etiologies	68
E. Prise en charge thérapeutique	79
F. Evolution et pronostic	84
CONCLUSION	86
ANNEXES	89
Abréviations	93
BIOLIOGRAPHIE	95

Partie théorique

I. Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie proliférative non maligne, affectant les macrophages activés présentant l'antigène et résultant en une hémophagocytose incontrôlée . Cette dernière est favorisée par une hypercytokinémie sévère, elle même conséquence d'une réponse immunitaire inappropriée[1] . Il est rare mais non exceptionnel et reste très habituellement sous diagnostiqué dans notre contexte.

Il s'agit d'une entité anatomo-clinique caractérisée par un ensemble des signes cliniques et biologiques non spécifiques, mais dont l'association doit faire évoquer le diagnostic et conduire à la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose permettant de le confirmer ,sa survenue impose une enquête étiologique assez exhaustive.

Il existe deux principaux cadres nosologiques :

- **Les SAM « primaires »**: regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement **les nouveau-nés** et **les nourrissons** avec antécédents familiaux. On peut citer la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtilo, qui bénéficieront, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle osseuse ; les facteurs déclenchant et d'aggravation sont souvent infectieux.

- **Les SAM « secondaires »** : pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes, infectieuses ou autres.

Chez l'enfant il est le plus souvent primitif dont la forme la plus fréquente et la plus complète est la lymphohistiocytose familiale, mais il peut être réactionnel et vient alors compliquer diverses pathologies sur un terrain le plus souvent déprimé.

L'étude des formes génétiques de SAM a permis dans les dernières années, avec l'identification de nouvelles et sévères mutations, de mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome.

Le SAM est une pathologie grave potentiellement fatale dont le traitement est encore mal codifié et le pronostic est sévère dépendant de la pathologie sous jacente, de la rapidité du diagnostic et de ses possibilités de guérison.

On a mené cette étude descriptive dont l'objectif est de rapporter les cas pédiatriques de SAM observés au sein du service de pédiatrie entre **2013-2017**, de décrire les aspects cliniques, étiologiques et thérapeutiques dans un but d'améliorer la prise en charge des malades.

II. Définition

Le syndrome d'activation macrophagique, le syndrome hémophagocytaire, le syndrome d'activation lympho-histiocytaire, le syndrome d'activation inappropriée du système monocyte-macrophage et la lymphohistiocytose hémophagocytaire recouvrent la même entité.

Le SAM est une maladie multi systémique, liée à une intense activation du système immunitaire, correspondant à une infiltration plus ou moins diffuse des tissus par des macrophages activés[2]. Il appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes et défini par l'association de critères cliniques, biologiques et cyto-histologiques:

-Les signes cliniques dont certains sont constants: la fièvre, l'altération profonde de l'état général, la splénomégalie et l'hépatomégalie, d'autres sont moins fréquents: les adénopathies profondes et périphériques, les signes cutanés ou neurologiques.

-Les signes biologiques représentés par une bi- ou pancytopenie, hypofibrinogénémie, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie, perturbation du bilan hépatique, troubles de la coagulation et une hyponatrémie.

-Les signes cyto-histologiques: Il s'agit d'une prolifération médullaire etsystémique (foie, rate, ganglions, LCR) d'histiocytes activement bénins hémophagocytaire (l'hémophagocytose correspond à la phagocytose d'éléments figurés du sang : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, de leurs précurseurs ainsi que de fragments cellulaires, par les cellules de la lignée monocyto-histiocytaire).

III. Historique

Les principales étapes dans la connaissance du SAM sont:[3]

- **En 1887** : description des MQ par Metchnikoff dans les ganglions, le foie et les poumons.
- **En 1924**: Ashoff a utilisé le terme « système réticulo-endothélial » pour rassembler les différentes populations macrophagique.
- **En 1939** : Scott et Robb-Smith décrivent pour la 1ère fois une entité anatomo clinique : la «réticulose médullaire histiocytaire : RMH » associant une fièvre, altération rapide de l'état général, syndrome tumoral lymphoïde périphérique avec hépato splénomégalie et adénopathies, pancytopenie et une prolifération histiocytaire médullaire, elle touche les adultes, de mauvais pronostic avec une évolution rapidement fatale .
- **En 1952**: reconnaissance de la réticulose hémophagocytaire familiale par Farquhar et Claireaux.
- **En 1956** : Marshall observe une perturbation des tests hépatiques.
- **En 1962**: Greenberg montre l'importance de l'étude de la moelle osseuse dans le diagnostic de cette pathologie.
- **En 1966** : Rappaport introduit le terme d' « histiocytose maligne » pour décrire une prolifération systémique, progressive, d'histiocytes atypiques et de leurs précurseurs. Selon sa description, l'affection peut aussi toucher l'enfant, et on peut retrouver une forme clinique à début cutané et une forme viscérale. Sur le plan histologique la prolifération d'histiocytes de différents degrés de différenciation est multifocale (rate, foie, ganglions, moelle osseuse et peau).

Par la suite, les termes de Réticulose médullaire histiocytaire (RHM) et histiocytose maligne étaient utilisées comme synonymes dans la littérature.

- **En 1967**: Zinkhan rapporte 21 observations de nouveaux nés atteints d'une rougeole congénitale associée à une RHM.

- **En 1975**: Chandra.P rapporte 2 observations de RHM, toutes deux réversibles ce qui n'avait encore jamais été décrit, l'une associée à une tuberculose et l'autre sans infection associée .

- C'est en **1979** que Risdall R.J [4] identifie le syndrome hémophagocytaire et le sépare de l'histiocytose maligne. Selon Risdall, le syndrome hémophagocytaire résulte d'une prolifération histiocytaire non maligne mais incontrôlée suite à un dysfonctionnement immunitaire, ayant un caractère réversible, le distinguant de l'histiocytose maligne. Risdall définit une entité réactionnelle à une infection virale et l'appelle « syndrome hémophagocytaire associé aux virus» (virus associated hemophagocytic syndrome ou VAHS). Plus tard en 1984 il décrit ce processus en association avec une infection bactérienne, forgeant le terme de syndrome hémophagocytaire associé aux bactéries (BAHS).

Les pathologies initialement décrites en association à ce syndrome d'activation lymphohistiocytaire sont des infections virales de l'enfant ou de l'adulte.

Rapidement, ce syndrome est aussi rapporté à d'autres étiologies, en particulier malignes ou auto immunes , mais aussi à d'autres causes infectieuses. Ainsi, en **1987** Chan J.K.C introduit l'appellation de « syndrome hémophagocytaire réactionnel».

- L'« Histiocyte society » propose en **1987** une classification permettant de différencier

3 groupes de pathologies prolifératives histiocytaires (tableau1):

- Classe I: histiocytose langerhansienne (exprimant des protéines S100 et Cd1a+).
- Classe II: concerne les histiocytoses à phagocytes mononuclées autres que les cellules de langerhans ou histiocytoses non langerhansiennes.
- Classe III: histiocytose maligne.

Le SAM est intégré dans le cadre nosologique des proliférations histiocytaires de classe II.

Tableau1: classification des histiocytoses par la société histiocyttaire[5]

- Histiocytoses de classe I: Histiocytoses à cellules de langerhans (ancienne histiocytose X):
 - Maladie de Hand-Schuller-Christian
 - Maladie de Letterer-Siwe
 - Granulome éosinophile
 - Maladie de Haschimoto-Pritzker
- Histiocytoses de classe II : Histiocytoses à phagocytes mononuclées autres que HCL.
- Histiocytoses de classe III: Histiocytoses maligne

IV. Physiopathologie

A. Généralités sur les macrophages :[6]

1. Origine des macrophages :

Le macrophage est une cellule tissulaire appartenant au système mononucléé phagocytaire (MNP) qui comprend :

- Les monoblastes et les promonocytes dans la moelle osseuse ;
- Les monocytes dans le sang ;
- Les macrophages (équivalent intra-tissulaire du monocyte circulant) et les cellules accessoires de l'immunité dans les tissus.

Dans la moelle osseuse hématopoïétique : La monocytopoïèse s'effectue à partir de cellules souches pluripotentes nommées CFU-GEMM (ColonyForming Unit Granulocytaire, Erythroblastique, Mégacaryocytaire et Monocytaire) qui sous l'influence de diverses cytokines (SCF, FLT3-L, GM-CSF, IL-3) vont donner naissance à des progéniteurs médullaires plus différenciés : **CFU-GM** (cellule souche engagée : Granulocytaire et monocytaire), qui vont proliférer en présence d'IL-3 et de GM-CSF (Granulocyte Monocyte - CSF). Ensuite, la présence supplémentaire de G-CSF stimule l'orientation vers les CFU-G qui donneront naissance à la lignée neutrophile, alors que la présence supplémentaire de **M-CSF** (Monocytic-ColonyStimulating Factor) différencie vers les progéniteurs **CFU-M** puis vers les précurseurs monocytaires.

Le pool médullaire des précurseurs monocytaires est très faible : monoblastes, promonocytes et monocytes médullaires représentent moins de 5% de la cellularité totale. Le passage du monoblaste au monocyte dure de 1 à 2 jours.

Le transit sanguin du monocyte est très court (2 jours) ; le sang contient normalement 4 à 10% de monocytes.

Après avoir quitté le sang, les monocytes se fixent en position tissulaire de manière irréversible. Le pool tissulaire est mal connu mais il est, très largement le plus important. Il constitue le compartiment fonctionnel dont la cellule effectrice est le macrophage.

Il faut noter que l'histiocyte et le macrophage sont les mêmes cellules mais le terme d'histiocyte ne s'emploie plus dès qu'il y a phagocytose et présence de particules phagocytées intracytoplasmiques, on parle alors de macrophages.

2. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques :[7]

a. Le monoblaste : est une cellule de grande taille (25-40 μ), son noyau est arrondi, sa chromatine est finement réticulée, nucléolée, son cytoplasme est basophile. Il se différencie en Promonocytes.

b. Lepromonocyte : a un noyau ovoïde, replié sur lui-même ou déjà réniforme, son cytoplasme est faiblement basophile (Figure1).

- Les monoblastes et les promonocytes sont reconnus à leurs caractéristiques cytologiques et cytochimiques : lysozyme, phosphatase acide (PA), estérase non spécifique (NSE) ; et à leur immunophénotype : expression des molécules HLA-DR, CD13, CD33, anti-Mo1, anti-Mo2, My8.

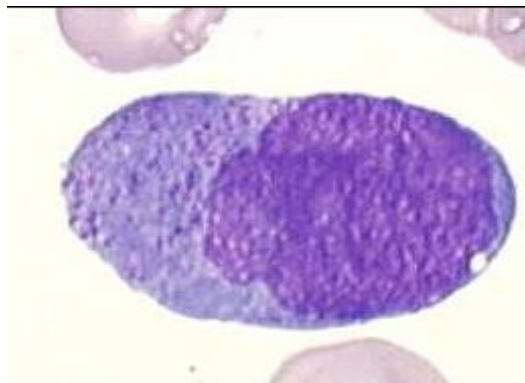


Figure 1: Promonocyte dans la moelle osseuse

c. Le monocyte : est une cellule mononucléée de grande taille (15-20 μ). Son noyau est irrégulier sans véritable segmentation, ou réniforme, avec une chromatine différant de celle du polynucléaire par sa densité moins grande et sa structure filamenteuse. Son cytoplasme est gris-bleu, semé de fines granulations azurophiles à peine visibles (Figure2). Il produit de nombreuses substances, son produit de sécrétion le plus important est le lysozyme, mis en évidence par immuno-cytochimie ou par dosage microbiologique dans le plasma.

Les monocytes sont reconnaissables à leur morphologie, leur cytochimie (PA, NSE, lysozyme) et leur immunophénotype (HLA-DR, CD13, CD14, CD33, CD11, CD25, CD4, CD45). Il semble exister plusieurs sous-populations monocytaires témoignant peut-être de leurs destinées tissulaires différentes.

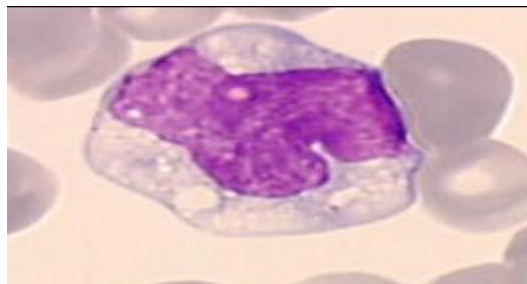


Figure 2: Monocyte sanguin

d. Les cellules tissulaires :

Il est habituel à des fins de compréhension, de séparer les cellules matures intratissulaires en deux compartiments : les cellules phagocytaires et les cellules accessoires de l'immunité.

*** Les cellules phagocytaires ou macrophages : (Figures 3,4)**

Le macrophage est une cellule de taille plus grande que celle des monocytes (de diamètre $>70\mu$) avec un cytoplasme étendu, à contours irréguliers avec des expansions cytoplasmiques qui forment de véritables pseudopodes. Son aspect varie selon sa localisation.



Figure 3 : macrophage phagocytant une bactérie

Les macrophages ont une survie prolongée (plusieurs semaines au moins) et variable selon les sites. On les trouve disséminés dans le tissu conjonctif, les séreuses (plèvre, péritoine), les alvéoles pulmonaires, les parenchymes (cellule de Kupffer du foie, cellule microgiale, macrophages du mésangium rénal, macrophages de la lamina propria de l'intestin, ostéoclastes du tissu osseux).

Le profil des antigènes de surface associe l'expression de HLA-DR, CD45, CD11, CD25, CD4 et l'expression variable de CD13, CD14 et CD33. Comme leurs précurseurs médullaires ces cellules sont positives pour l'estérase non spécifique, la phosphatase acide, le lysozyme.

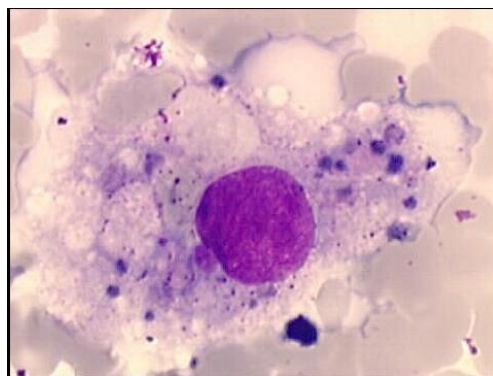


Figure 4: Histiocytes/macrophage

***Les cellules accessoires de l'immunité** : sont concentrées dans le ganglion, les muqueuses, la peau et la rate et sont représentés par :

- Les cellules réticulaires dendritiques : situées dans les centres germinatifs et les follicules spléniques.
- Les cellules réticulaires interdigitées : situées dans les zones paracorticales et les autres zones T des ganglions et de la rate.
- Les cellules de Langerhans: localisées principalement dans la peau et les muqueuses.

Toutes ces cellules expriment les antigènes d'histocompatibilité de classe I et classe II, CD45, le récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines. La protéine S100 est exprimée par la cellule de Langerhans et les cellules réticulaires interdigitées de même que la molécule CD1.

3. Fonctions des macrophages :[8]

Les macrophages possèdent 3 grands types de fonctions :

- La phagocytose
- La participation à la réponse immunitaire
- La fonction sécrétrice

a. La phagocytose :

Est une fonction essentielle qui permet une épuration et une désintoxication en débarrassant l'organisme de particules étrangères, de débris.

b. La participation à la réponse immunitaire :

Le macrophage joue un rôle essentiel dans la réaction immunologique, en coopération avec les lymphocytes.

- Présentation de l'antigène :

Le macrophage capte l'antigène, le dégrade et l'associe avec les molécules HLA de classe II. Ce complexe antigène-HLA classe II sera exprimé à la surface du macrophage d'où la reconnaissance spécifique de l'antigène par le

lymphocyte T CD4. Le macrophage exprime également une IL-1 membranaire jouant un rôle dans l'expression des récepteurs solubles à l'IL2 (sIL-2R) par le lymphocyte TCD4 activé d'où sécrétion de l'IL2 par les lymphocytes CD4+ responsable de leur prolifération.

- Contrôle de la prolifération tumorale:

Le macrophage a un pouvoir cytotoxique contre les cellules infectées et aussi contre les cellules tumorales. L'IFN γ peut être le support essentiel de cette activité anti-tumorale. Un autre mécanisme de cytotoxicité anti-tumorale est la sécrétion de TNF-a.

c. La fonction sécrétoire :

Le macrophage sécrète divers éléments dont :

- Interleukines (IL1, IL6) ;
- Facteur de nécrose des tumeurs (TNFa) ;
- Interféron alpha (INFa) ;
- Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ;
- Facteur de croissance transformant (TGF) ;
- Facteur de croissance des colonies granuleuses (GCSF) ;
- Composés du complément (C1, C2, C3, C4, C5) ;
- Facteurs de coagulation (facteurs V, VII, IX, X) ;
- Enzymes et inhibiteurs enzymatiques : protéases, inhibiteurs de protéase ;
- Protéines de transport : transcobalamine, transferrine.

Ces fonctions sont conditionnées par une activation préalable des monocytes.

d. Activation des macrophages :

L'activation des macrophages désigne généralement l'accentuation des caractéristiques physiologiques qui leur sont attribuées. De façon plus précise, l'activation peut se mesurer par l'augmentation de la sécrétion des métabolites de l'oxygène, de l'IL-1 ou du TNF-a, ou encore de la densité membranaire des récepteurs FC et des déterminants HLA de classe II.

Les facteurs susceptibles d'activer les cellules monocytaires sont :

- Les toxines bactériennes lipopolysaccharidiques (LPS) et parasitaires ;
- TNF- α sécrété par les macrophages ;
- L'interféron gamma ($\text{INF}\gamma$) : sécrété par les lymphocytes T CD4+, dans

Une moindre mesure par les CD8+ et les cellules NK. Il a été montré que l' $\text{INF}\gamma$ pouvait accroître la phagocytose et la lyse de certains micro-organismes et stimuler la sécrétion d'IL6 et de TNF- α par les monocytes.

- Le M-CSF (facteur de croissance des monocytes-macrophages) permet la survie, la croissance, la différenciation des monocytes et active les fonctions monocytaires. La transcription du gène du M-CSF est essentiellement un phénomène induit par l'activation cellulaire préalable. Il est sécrété par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les lymphocytes T, les lymphocytes B infectés par l'EBV et les monocytes.

Récemment il a été rapporté une étude des taux de M-CSF et d' $\text{INF}\gamma$ dans des syndromes hémophagocytaires, objectivant des taux élevés lors des phases actives de la maladie, et normaux lors des périodes de rémission, Il apparaissait donc logique d'évaluer la sécrétion de ces cytokines (M-CSF, $\text{INF}\gamma$, GM-CSF) dans les syndromes hémophagocytaires.

A l'inverse l'IL4 et l'IL10 pourraient inhiber cette activation monocytaire.

B. Mécanismes du SAM :

Les mécanismes expliquant le SAM ne sont pas complètement élucidés, mais les progrès récents dans l'étude génétique des formes familiales, avec la découverte des gènes responsables, ont complètement modifié la compréhension de sa physiopathologie[2].

Les SAM primaires ont en commun un déficit de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modification de leur capacité d'activation ni leur sécrétion de

cytokines. La plupart de ces déficits intéressent les granules de cytotoxicité, soit leur contenu effecteur (perforine) soit leur capacité de migration à la membrane cellulaire (Figure 5). En présence d'un microorganisme, le système lymphocyte T CD 8/NK s'active normalement mais reste inefficace aboutissant à la persistance à la fois de l'agent pathogène et des cellules macrophagiques présentatrices d'antigène. Celles-ci jouent naturellement leur rôle en continuant à favoriser l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK via la sécrétion d'IL-12 et TNF- α . En retour les cellules cytotoxiques amplifient leur sécrétion d'INF γ , de TNF- α et de M-CSF. La boucle s'autoamplifie ainsi sans fin expliquant la prolifération lymphohistiocytaire responsable du syndrome tumoral et « l'orage cytokinique » responsable des autres signes clinicobiologiques[9].

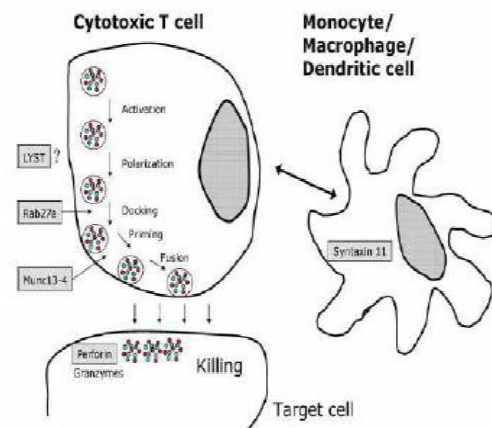


Figure 5 : Défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK

1. Activation des lymphocytes T et macrophages :

Le déclenchement du SAM est lié à une activation anormale des lymphocytes T, sous l'effet d'une infection particulière (par exemple pour les SAM secondaires) ou favorisée par un déficit congénital des mécanismes immuno-modulateurs (pour les SAM primaires).

déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1, impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique. Les lymphocytes CD8+ sont ainsi en état d'activation excessive, avec élévation des taux sanguins de CD8 soluble (sCD8) et de ligand soluble de Fas (sFasL)[3].

C. Conséquences de l'activation macrophagique [12]

1. La fièvre :

Elément constant du tableau, elle est liée à la sécrétion d'IL-1 et de TNF α qui sont de puissants agents pyrogènes sécrétés par les monocytes activés.

2. Les cytopénies :

Les cytopénies sont secondaires à une activation de la phagocytose avec consommation des précurseurs hématopoïétiques et des éléments figurés du sang, mais également à une déplétion des précurseurs myéloïdes témoignant de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'INF γ (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL), le TNF α et l'IL-1.

La lignée granuleuse apparaît plus **tardivement déficitaire**, il est possible que l'IL-1 et l'IL-6, le G-CSF et le GM-CSF sécrétés par les monocytes stimulent la production de granuleux. Concernant la lignée plaquettaire, il a été montré in vitro que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétine et de TNF ont la capacité de phagocyter les mégacaryocytes codéveloppés en culture.

3. La coagulopathie :

La fibrinopénie peut rendre compte d'une atteinte hépatique, mais semble être avant tout liée à une sécrétion d'activateur du plasminogène par les monocytes activés.

4. L'Hypertriglycéridémie :

Correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF a.

5. L'hyperferritinémie :

Résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré.

6. L'atteinte hépatique :

Les perturbations hépatiques résultent de l'activation macrophagique intrahépatique (cellules de Kupffer) avec cytolysse hépatique et de l'induction, par l'IFN γ , de la molécule Fas sur les hépatocytes entraînant une apoptose hépatocytaire. Par ailleurs, le colonystimulating factor (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale.

Le TNFa et l'IL1 sécrétés par les monocytes participent à l'atteinte hépatique:LeTNFa entraîne une élévation des transaminases et une cholestase hépatique, l'IL-1 diminue la sécrétion biliaire.

Il a été récemment montré que les cytokines pro-inflammatoires et les endotoxines entraînaient un syndrome de cholestase intrahépatocytaire en modulant l'activité des transporteurs hépatocytaires des acides biliaires et autres anions organiques. Cet effet, est particulièrement marqué pour le transporteur de la bilirubine (MPR2) ce qui pourrait expliquer la dissociation qu'il semble exister au cours de certaines cholestases entre une bilirubinémie conjuguée parfois très élevée et une activité sérique des PAL normales ou peu augmentées.

7. L'organomégalie :

Liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés

-Le tableau suivant résume les effets clinicobiologiques des cytokines dans le SAM :

Tableau 2: les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le syndrome d'activation lymphohistiocytaire[13].

cytokiniques	cytokines impliquées
Fièvre	TNF α ,IL-1,IL-6
Cytopénie	TNF α ,IL-1,IFN γ
Élévationdestransaminases	TNF α ,IL-1
Hypertriglycéridémie	TNF α ,M-CSF
Inhibitiondelalipoprotéinelipase	TNF α
Hypofibrinogénémie,CIVD	IL-1, TNF α ,IFN γ
Troublesneurologiques	IL-1, TNF α
BasseactivitéNK	TNF α
Infiltrationlymphohistiocytaire	IL-1,IL-2,TNF α
Hémophagocytose	M-CSF,IFN γ ,IFN α
Insuffisancerénale	IL-6

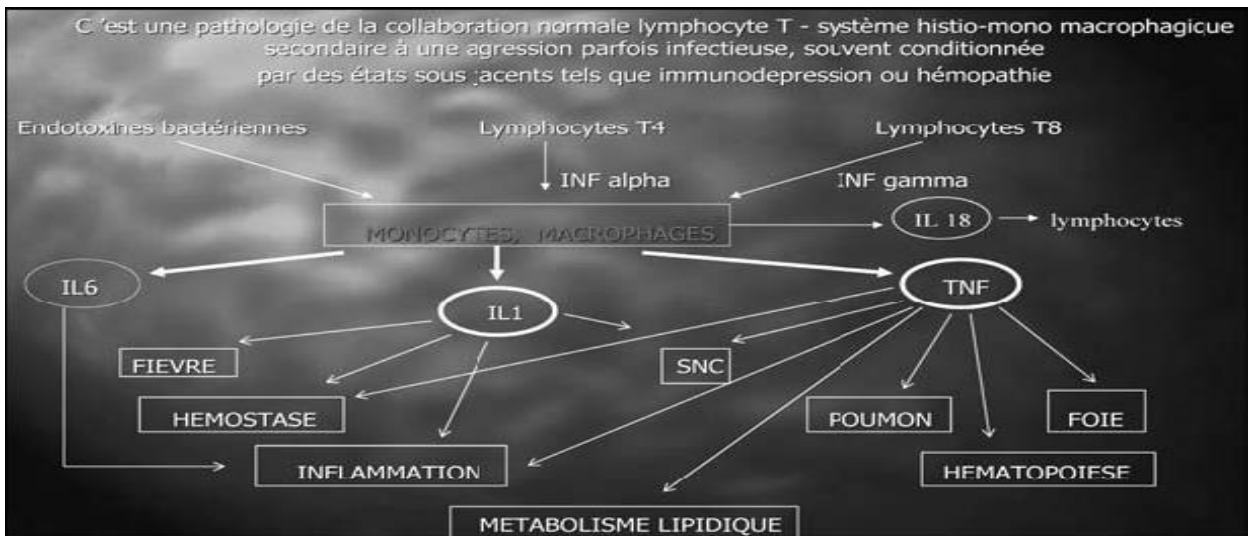


Figure 7 : Syndrome d'hyperactivation macrophagique[14]

Partie pratique

I. Matériels et méthodes

A. Type de l'étude :

Etude descriptive rétrospective observationnelle.

B. Le lieu :

Cette étude est faite au niveau du service de pédiatrie EHS de wilaya de Tlemcen.

C. La période :

Cette étude est faite sur durée de 4ans du 01 /01/2013 au 31/09/2017.

D. Population cible :

Sujets atteints hospitalisés et pris en charge demeurant à la wilaya de Tlemcen et ayant un dossier au service de pédiatrie EHS-Tlemcen.

Il s'agit d'une population cohorte de 6 personnes.

E. Critères d'inclusion :

Cette étude concerne les patients ayant un diagnostic de SAM (Syndrome d'activation macrophagique) établie sur les critères clinicobiologiques et cytologiques qui sont pris en charge par le service de pédiatrie EHS-Tlemcen.

F. Critères d'exclusion :

On a exclus de notre étude les patients ayant un tableau clinique et biologique très suggestif sans confirmation du Syndrome d'activation macrophagique.

G. Méthode d'enquête:

- ✓ Le recueil des données a été fait d'une manière passive après étude des dossiers des patients au service de pédiatrie EHS Tlemcen présentant Syndrome d'activation macrophagique.
- ✓ L'analyse des données sur les dossiers des patients.
- ✓ Logiciels utilisés : **Microsoft Word** pour le traitement du texte.

Microsoft Excel pour le traitement de statistiques. EndNoteX7 pour les références.

II. Nos observations

A. Observation n°01

Il s'agit du nourrisson T.Zineb âgée de 09mois sans antécédents pathologiques notables, qui présentait une pancytopenie avec une fièvre, avec une dyspnée.

L'examen clinique : trouve une patiente fébrile 38.9C° avec une splénomégalie stade2 avec hépatomégalie (flèche hépatique=8 cm).

Le bilan paraclinique:

- **L'hémogramme a révélé une pancytopenie avec :**

- Anémie hypochrome microcytaire :
Hb 7.7 g/dl, VGM: 70 μ^3 , CCMH: 30g/dl
- Une leucopénie : GB à 5600/mm³
- Une thrombopénie avec plaquettes à 13000/mm³

-**Le bilan inflammatoire :**

- la VS est accélérée à 90mm à la 1 ère heure
- CRP 93 mg/l

- **Le bilan hépatique a montré :**

- Une cytolyse :
 - SGPT : 512UI/L (14 fois la normale)
 - SGOT : 220 UI/L (5 fois la normale)
 - TG : 3.3 g/l

- **Myélogramme :** -lignes hématopoïétiques : normal

-présence d'image d'hémophagocytose

Le traitement consistait à :

- Corriger l'anémie par une transfusion de culots globulaires.
 - Perfuser du plasma frais congelé.
 - Donner de la vitamine K vu l'insuffisance hépatocellulaire.

Evolution :

L'évolution a été marquée par la disparition progressive de l'ictère avec régression de la cytolyse et la normalisation des taux de paramètres cliniques et biologiques.

Etiologie : reste inconnu

B. Observation n° 02

Il s'agit de l'enfant B.Rajaa âgée de 03 ans sans antécédents pathologiques notables, qui présentait une pâleur cutanéomuqueuse intense d'installation progressive avec une fièvre, avec une toux et dyspnée.

L'examen clinique :

Trouve une patiente fébrile avec une splénomégalie avec hépatomégalie.

Le bilan paraclinique:

- **L'hémogramme** a révélé une pancytopenie avec :

- Anémie hypochrome microcytaire :
Hb: 7, 2 g/dl, VGM: 65 μ^3 , CCMH: 27g/dl
- Leucopénie : GB à 2200/mm³
- Une thrombopénie avec plaquettes à 10000/mm³

- **bilan inflammatoire** :

- la VS est accélérée à 85mm à la 1 ère heure

- **Le bilan hépatique** a montré :

Une cytolyse :

- SGPT : 751UI/L (14 fois la normale)
- SGOT : 232 UI/L (5 fois la normale)

-**TG** : 1.9 g/l

-**La sérologie de la leishmaniose** : positive

-**Le médullogramme** a montré des corps de leishmanies associés à une hémophagocytose.

Le traitement consistait à :

- Corriger l'anémie par une transfusion de culots globulaires
- Perfuser du plasma frais congelé
- Donner de la vitamine K vu l'insuffisance hépatocellulaire.
- Donner le N-méthyl-glucantime a été prescrit à la dose de 80 mg/kg/jr pour une durée de 3 semaines.

- Donner une antibiothérapie à base de Claforan –Gantamycine-Flagyl

Evolution :

L'évolution a été marquée par la disparition progressive de l'ictère avec régression de la cytolyse et la normalisation des taux de paramètres cliniques et biologiques.

Etiologie :

C'est un Syndrome d'activation macrophagique secondaire à **leishmaniose**.

C. Observation n°03

Il s'agit du nourrisson S.Khadija de sexe féminine, âgée de 7mois, admise au service de pédiatrie pour fièvre une AEG, Sans antécédents pathologiques notables.

L'examen clinique :

- AEG
- A l'examen abdominal on trouve :
 - Pas de distension abdominale
 - Pas de CVC
- l'examen dermatologique : un purpura pétéchial généralisé

Le bilan paraclinique :

- L'hémogramme a montré
 - Hb:9.3g/dl; GB:8670/ mm³
 - Thrombopénie avec plaquettes : 11000/mm³
- bilan inflammatoire :
 - VS: 07 mm à la 1 ère heure
19 mm à la 2 ème heure
- bilan hépatique :
 - TP à 81.7%
 - SGOT : 135 UI/L ; SGPT : 89.9 UI/L
- Ionogramme sanguin : Na⁺ :137 m mol/l ; K⁺ :4.76 m mol/l
- Ferritinémie à 21.91 mg/ ml
- Dosage des Ig : 0.8/kg/12 h
- bilan rénal : Urée : 0.19 ; Créa : 8.1
- Sérologie : HCV (-) ; VIH (-) ; HBS (-) ; Hépatite A (+).

-**Myélogramme** : moelle hyperplasique avec hyperplasie mégacaryocytaire et présence de nombreux macrophages dont certains sont activés évoquant un syndrome d'activation macrophagique.

-**Radio thoracique** : normal.

-Evolution :

L'évolution a été marquée par la diminution progressive de l'ictère avec régression de la cytolyse et la normalisation des taux de paramètres cliniques et biologiques.

-Etiologie :

C'est un Syndrome d'activation macrophagique secondaire à **l'hépatite A**.

D. Observation n° 4

Il s'agit du nourrisson B.Djamel âgé de 13 mois sans antécédents pathologiques notables, qui présentait un syndrome de Kawasaki dans sa forme atypique résistant aux deux cures des immunoglobines plus des corticoïdes.

L'examen clinique:

Trouve une patient fébrile 40C° avec une adénopathie inguinale.

Le bilan paraclinique:

- **L'hémogramme** a révélé une:

- Anémie hypochrome microcytaire :
Hb à 03 g/dl
- Une hyperleucocytose à PNN : GB à 18740/mm³
- les plaquettes à 475000/mm³

-**Le bilan inflammatoire** :

- la VS est accélérée à 37mm à la 1 ère heure
à la 2 eme heure 69 mm
- CRP 104 mg/l

- **Le bilan hépatique** a montré :

- Une cytolyse :
- SGPT : 341.14UI/L
- SGOT : 415.92 UI/L

Bilirubine conjugué : 0.4 mg/dl

Bilirubine non conjugué : 0.31 mg/dl

-**Echo-scrotale** : ectopie testiculaire bilatérale accompagné d'un important syndrome ganglionnaire bilatérale investigué.

-**Echo-cœur** : péricardite postérieure de petite abondance de 08 mm de diamètre ; dilatation de la coronaire gauche.

-**Myélogramme** : hyperplasie importante de la lignée granuleuse dont quelques cellules ont une grande taille avec 07 % des éosinophiles médullaires et une hyperplasie à 06 % de la lignée érythrocytaires ; les blastes entre 02 et 04 % ; mégacaryocytes présents.

Au total ; on note la présence d'une hyperplasie granuleuse sur une moelle osseuse très riche.

-**sérologie virales** : négatifs.

-**Bilan immunologique** : dosage du complément

C3:2.90 g/l

C4:0.84 g/l

Anticorps anti nucléaire: négative.

-**Biopsie d'adénopathie**: adénite réactionnelle.

Le traitement consistait à :

- Corriger l'anémie par une transfusion de culots globulaires.

-donner les corticoïdes (solumédrol) plus les immunoglobulines.

Evolution :

L'évolution a été marquée par la disparition progressive des signes cliniques et biologiques (Hb à 08 g/dl).

Etiologie :

C'est un Syndrome d'activation macrophagique secondaire au **sepsis** suite d'une maladie de **Kawasaki**.

E. Observation n°05

Il s'agit de l'enfant H.Yassine âgé de 03 ans sans antécédents pathologiques notables, admis à notre service pour la prise en charge d'une fièvre prolongée avec une altération de l'état général.

L'examen clinique:

trouve un patient fébrile 39.8C° avec une splénomégalie et des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

Le bilan paraclinique:

- **L'hémogramme** a révélé une:

- Une GB à 7100/mm³
- les plaquettes 89000/mm³

-**Le bilan inflammatoire** :

- la VS est accélérée
- CRP 13 mg/l

- **Le bilan hépatique** a montré :

- SGPT : 40UI/L
- SGOT : 150 UI/L

Bilirubine conjugué : 2.7 mg/dl

Bilirubine non conjugué : 1.30 mg/dl

-**ferritinémie** : 841 mg/l

-**Myélogramme** : -lignes hématopoïétiques : normal

-quelques images d'hémophagocytose

-Absence de corps de leishmania.

-**sérologie virales** : négatifs.

-**Echo-abdominale** : Rate volumineuse.

Le traitement consistait à :

Donner les corticoïdes (solumédrol) par voie intra veineuse.

Evolution :

L'évolution a été marquée par une amélioration rapide avec régression des symptômes, une nette diminution de la splénomégalie et une amélioration des signes biologiques.

Etiologie :

C'est un Syndrome d'activation macrophagique inconnu.

F. Observation n° 6

Il s'agit du nourissant M. Loudjna âgée de 07 mois avec antécédent familial de consanguinité de deuxième degré, qui présentait une méningite, une hémiparésie gauche, paralysie faciale droite avec fièvre à long court.

L'examen clinique:

Trouve une patiente fébrile 39C° avec un état général moyen.

Examen cardiorespiratoire : tachycardie (162 battements/min) avec polypnée isolée (72 cycles/min)

Examen neurologique : hémiparésie gauche

Examen ORL : hémiparésie flasque avec une disparition des plis nasogéniens droits.

Paralysie de hémivoile droit.

Angine de fausse membrane.

Otite bilatérale à tympan remanié congestif épais.

Examen cutané : pâleur cutanéomuqueuse avec un érythème fessier.

Examen abdominal : à l'inspection : ombilic déplissé

Splénomégalie type III

Hépatomégalie avec flèche à 6,05cm

Adénopathies sous angulaires à 15cm de consistance ferme

Examen urogénital : grandes lèvres, 02 vésicules palpables indurées.

Le bilan paraclinique:

- **L'hémogramme** a révélé une pancytopenie :

- Anémie hypochrome microcytaire : Hb à 05 g/dl
- Une leucopénie à 1970/mm³
- les plaquettes à 50000/mm³

-Le bilan infectieux :

- PL : 72 éléments à prédominance PNN

- Le bilan hépatique a montré :

- Une cytolyse :

SGPT : 98 UI/L

SGOT : 159 UI/L

Bilirubine totale : 4.05 mg/dl

Bilirubine conjuguée : 2.280 mg/dl

Bilirubine non conjuguée : 1.822 mg/dl

-Myélogramme : présence de nombreux macrophages dont quelques uns sont activés phagocytant les plaquettes.

Monocytes à 11%.

Hypoplasie de la lignée granuleuse.

Nombreux érythroblastes sont de grande taille prédominance lymphocytaire à 38% faite de lymphocyte mature.

- **Ferritinémie** à 1190 ng/l

- **bilan rénal** : Urée : 0.22 ; Créa : 0.91

-**sérologie virales** : négatifs.

Le traitement consistait à :

- Corriger l'anémie par une transfusion de culots globulaires.

-Antibiothérapie (claforan et vancomycine).

-Corticoïde (Solumédrol) IV.

-Immunosuppresseur (cyclosporine).

-Immunoglobulines 30mg/kg/jour.

Evolution :

L'évolution a été marquée par un bon état général et apyrexie avec une légère amélioration des signes neurologique et ORL ainsi que la normalisation des bilans infectieux.

Etiologie :

Syndrome d'activation macrophagique secondaire à **une méningite**.

III. Analyse et résultats:

A. Données épidémiologiques

1. Fréquence

Année	Nombre de cas	Pourcentage (%)
2013	01	16.67%
2014	0	0%
2015	01	16.67%
2016	02	33.33%
2017	02	33.33%
TOTAL	06	100%

Tableau 1 : répartition selon l'année

2. Répartition selon l'âge et le sexe

Notre série a comporté **4** patients de sexe féminin (**66,67%**) et **2** de sexe masculin (**33,3%**), d'où un sexe ratio (H/F) de 1/3.

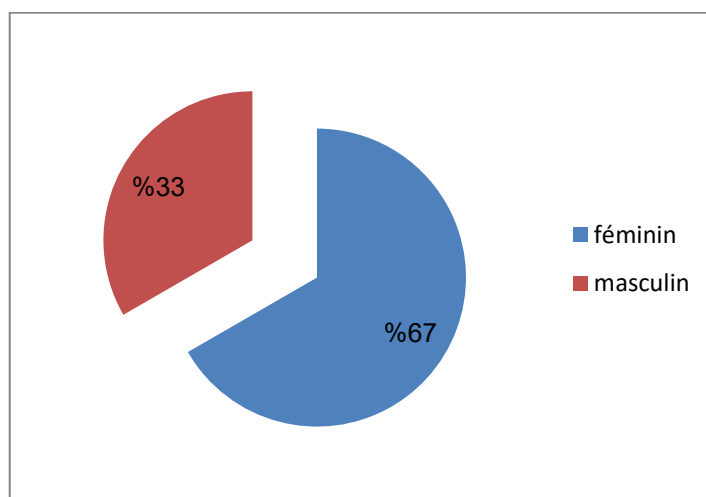


Figure 2: répartition des malades selon le sexe

L'âge moyen de nos patients était de **18 mois** avec des extrêmes allant de **7 mois** à **3 ans**.

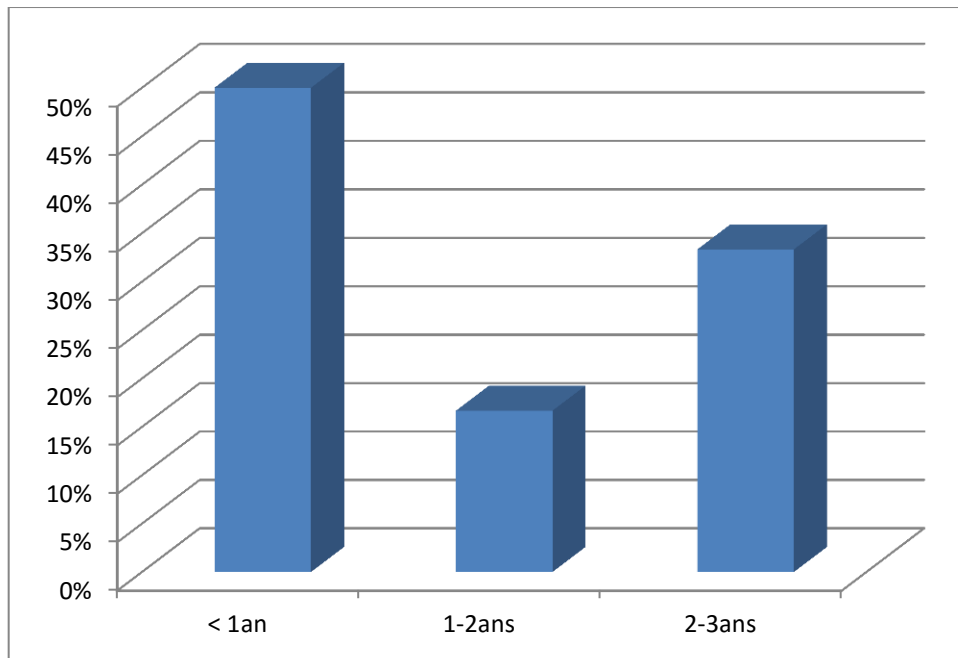


Figure 3 :répartition des patients selon leur tranche d'âge

3. Niveau socio-économique

Tous les patients sont issus de familles ayant un niveau socio-économique bas à moyen.

B. Données cliniques

1. Antécédents

Absence d'antécédents personnels et familiaux en rapport avec la survenue du SAM chez tous les patients.

2. Motif de consultation

Dans notre série, les motifs de consultation des patients étaient dominés par **la fièvre** avec **une altération de l'état général** et **pâleur cutanéomuqueuse**.

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage(%)
Fièvre	06	100%
Pâleur	04	66.67%
Altération de l'état général	03	50%
Ictère	02	33.33%
Dyspnée	02	33.33%

Tableau 1: les signes généraux

3. Signes généraux :

Plupart des patients présentaient une fièvre, une pâleur cutanéomuqueuse et une altération de l'état général.

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	06	100%
Pâleur cutanéomuqueuse	04	66.67%
Altération de l'état général	03	50%

Tableau 2 : les signes généraux plus fréquents

4. Examen clinique :

Symptôme	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	06	100%
Pâleur cutanéomuqueuse	04	66.67%
Splénomégalie	04	66.67%
Hépatomégalie	03	50%
Adénopathie	03	50%
Altération de l'état général	03	50%
Purpura	03	50%
Ictère	02	33.33%
dyspnée	02	33.33%
Tachycardie	01	16.67%
Œdème	01	16.67%

Tableau 3 : signes de l'examen clinique

C. Données paracliniques:

1. Bilan biologique

✓ Hémogramme :

L'hémogramme a révélé :

- Une pancytopénie chez **3** patients (**50%**), une bicytopenie chez **2** patients (**33.33%**).
- une anémie était présente chez **4** patients (**66.67%**).
- Une leucopénie était présente chez **2** patients (**33.33%**).
- Une thrombopénie chez **4** patients (**66.67%**)

✓ Myélogramme :

Le médullogramme a été réalisé chez **tous** les patients.

Dans notre série, on parle d'une moelle érythroblastique avec image d'hémophagocytose.

Bilan	Nombredecas	Pourcentage
Pancytopenie	3	50%
Anémie	4	66.67%
Thrombopénie	4	66.67%
leucopénie	2	33.33%
Hyperferritinémie	3	50%
Hypertriglycéridémie	3	50%
GGTetouPALélevées	4	66.67%
Hyponatrémie	0	0%

Tableau4: les anomalies biologiques observées

2. Bilan étiologique

✓ L'échographie abdominale

Réalisée chez **4** patients confirmant la présence de l'hépatosplénomégalie.

✓ La radiographie thoracique

Elle a été faite chez **2** cas et revenue normale.

✓ Les sérologies

Les sérologies hépatitiques, à VIH, CMV et à EBV ont été réalisées sont revenues négatives chez 5 patients et positive chez un seul malade (hépatite A).

La sérologie de leishmaniose est réalisée chez tous les patients et revenue positive chez **un seul malade**.

✓ IDR à la tuberculine

Elle a été réalisée chez un **seul malade** et elle était négative.

✓ Bilan du déficit immunitaire

Le bilan du déficit immunitaire a été demandé chez **un malade**.

D. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques du SAM présents chez chacun de nos patients sont représentés dans le tableau suivant (**tableau 5**).

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6
Fièvre	+	+	+	+	+	+
Splénomégalie	+	+	+	+	-	+
Hépatomégalie	-	-				
Défaillance viscérale	+	+	+	+	+	+
Pancytopénie ou bicytopénie	+	+	+	-	+	+
Ferritinémie élevée	-	-	+	+	+	NF
Hypertriglycéridémie	NF	NF	NF	+	+	NF
LDH élevée	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hypofibrinogénémié	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hémophagocytose	+	+	+	+	+	+
Activité NK diminuée ou absente	NF	NF	NF	NF	NF	NF
sCD25 >= 2400 U/ml	NF	NF	NF	NF	NF	NF

Tableau 5 : critères diagnostiques de SAM

NF= non fait.

E. Traitement

1. Traitement symptomatique :

- **Quatre** patients ont bénéficié de transfusions par culot globulaire.
- Réhydratation chez **un** patient.
- Injection de la vitamine K a été effectuée chez **3** patients (50%).
- traitement antibiotique chez **3** patients
- Dans **tous** les cas, un traitement antipyrétique a été associé.

2. Traitement étiologique :

- Un traitement de la leishmaniose à base de N-méthylglucantime (80mg/kg/j) pour une durée de 3 semaines a été administré chez **1** patient soit dans 16.67% des cas

3. La corticothérapie :

- Une corticothérapie a été associée chez 3 patients (50% des cas) avec un traitement adjuvant associée à un traitement immunosuppresseur (cas **n° 06**)

F. Evolution

Evolution favorable a été observée.

IV. Discussion

A. Epidémiologie:

1. Incidence - prévalence:

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie rare dont la prévalence est probablement sous estimée[15]. Sa grande variabilité dépend de la définition retenue et de la population étudiée.

Les rares études d'incidence sont pour la plupart rétrospectives et limitées par la nécessité de documents cytologiques pour inclure les malades et par les difficultés pour définir la population pertinente à étudier. La fréquence des cas observés dans certaines séries autopsiques suggère que l'incidence du SAM est plus élevée qu'il n'est généralement reconnu[5].

L'incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte[13].

En réanimation, ce syndrome est à la fois sous et surestimé, parfois difficile à discerner d'un sepsis sévère où il peut contribuer à la survenue de défaillance multiviscérale[5]. Récemment, la recherche systématique d'une hémophagocytose chez les patients décédés en réanimation, retrouvait une prévalence de 64%.

La prévalence de l'hémophagocytose étudiée à partir de séries de prélèvements médullaires aux états unis (adultes), est estimée à 0,8 à 1 % [3]. Dans une série de transplantés rénaux, la prévalence du SAM était évaluée à 0,4 % [15].

Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées. L'incidence globale des différents types de Lymphohistiocytose est de l'ordre de 1 cas par million chez l'enfant. Dans une étude suédoise, l'incidence du SAM est estimée à 1,2 enfant par million par an. Au Japon l'incidence annuelle est estimée à 1/800000/an[15].

Celle de la lymphohistiocytose familiale est estimée à 0,12 par 100000 enfants en Suède et en Grande Bretagne.

Dans notre série :

Le SAM ne représente que **0.15%** du total d'hospitalisations du service de pédiatrie durant la période de notre étude.

2. Age /sexe :

Il n'existe pas d'âge de prédilection à la survenue du syndrome d'activation macrophagique. Il vient le plus souvent compliquer un déficit immunitaire primitif ou acquis, de rares cas de SAM réactionnel ont été rapportés chez l'enfant et le nourrisson.

Une légère prédominance masculine (sexe ratio entre 1,5 et 2,5), peut être constatée à travers les séries[16].

Dans notre série:

L'âge des patients varie entre **7mois** et **3ans** avec une moyenne d'âge de **18 mois**.

La répartition selon le sexe on observe une légères prédominance **féminine** (sex-ratio=**1/3**) cela est en contradiction avec les résultats des études de **Chen**[17] . Cependant **Chan**[18] a trouvé une prédominance féminine dans leurs études.

	Chen[17] 2004	Chan[18] 2008	Karapinar[19] 2009	Notre Série
Nombre d'enfants	18	7	12	6
Age moyen (ans)	3	5	3	1.5
Extrêmes d'âge	-	16mois-10 ans	2mois-15.5ans	7mois-3ans
Sex-ratio	1	0.16	-	0.33

Tableau6: Répartition âge-sexe des patients selon différentes séries

B. Diagnostic positif:

Le Diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques, Les signes cliniques et biologiques étant non spécifiques et se superposant souvent à ceux de la maladie causale. Il doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multiviscérale inexplicée et atypique[20].

1. Présentation clinique :

Le SAM est un syndrome sévère caractérisé par la survenue généralement rapide, voire brutale, d'une fièvre intense, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie[21]. Il associe fréquemment un ictère, une hépatomégalie et des adénopathies .Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques sont plus rares[12].

Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique

Tableau 7: Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagiques d'après [22]

Fièvre	70—100%
Splénomégalie	70—100%
Hépatomégalie	40—95%
Adénopathies	15—50%
Rashcutané	5—65%
Signes neurologiques	20—50%

✓ Les signes généraux:

Les signes généraux sont en général très marqués, de début brutal et d'évolution rapidement progressive.

2. La fièvre:

La fièvre est le premier et le plus constant des signes cliniques, souvent révélatrice, intense à 39—40°C, parfois oscillante, ne répondant pas aux antibiotiques, elle peut être associée à des sueurs et frissons et son absence doit faire remettre en cause le diagnostic.

3. L'AEG:

La fièvre s'accompagne d'une altération de l'état général; associant une asthénie, une anorexie et un amaigrissement ; souvent profonde. L'amaigrissement fréquent conduit parfois à des tableaux de cachexie fébrile, il peut être masqué par des œdèmes parfois importants.

4. Organomégalie:

Il existe fréquemment une organomégalie (indépendamment de l'étiologie sous-jacente) témoignant d'une infiltration macrophagique tissulaire, d'expression variable prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles, Il manque rarement au tableau clinique:

-L'hépatomégalie et/ou la splénomégalie sont souvent notés dès le début ou peuvent apparaître secondairement et devenir monstrueuses.

-Les adénopathies profondes et/ou périphériques pouvant être volumineuses et sensibles mais non inflammatoires.

Le caractère rapide de l'augmentation de volume des organes lymphoïdes peut alerter le clinicien.

5. Signescutanés:

Les manifestations cutanées ne sont pas rares dans le syndrome hémophagocytaire.

Il peut s'agir de:

-Manifestations non spécifiques:

Elles ne sont pas constantes et leur fréquence ne semble pas être influencée par la nature de l'affection sous-jacente, on peut avoir:

Une atteinte cutanée à type de rash+++.

Un ictère est souvent présent lié à l'atteinte hépatique.

Des signes hémorragiques (purpura, hématome...) extrêmement fréquents au cours de l'évolution de syndromes hémophagocytaires.

Les lésions peuvent aussi être morbiliformes, nodulaires (nodules hypodermiques), ulcérées ou croûteuses.

-Manifestations spécifiques:

La panniculite histiocytaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du SAM, elle atteint électivement l'adulte entre 30 et 60 ans mais quelques cas ont été rapportés chez l'enfant ; Il s'agit de nodules hypodermiques subaigus très inflammatoires, confluant parfois en placards infiltrés et ecchymotiques;pouvant évoluer vers des ulcérations profonde parfois de grande taille,de topographie ubiquitaire(membres, troncs,face, cou), les lésions sont le plus souvent multiples. Son aspect histologique est assez caractéristique: il s'agit d'une infiltration des lobules graisseux par des histiocytes d'aspect bénin avec des images de macrophages cytophagiques.

6. Signes neurologiques:

La prostration, conséquence d'une altération profonde de l'état général est fréquente.

les signes encéphalitiques sont plus souvent observés dans les syndromes hémophagocytaires de l'enfant.

L'atteinte du système nerveux central est possible, surtout notable dans les

Formes infantiles (lymphohistiocytose familiale): irritabilité, confusion mentale, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de la nuque avec vomissements, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non

spécifiques d'hypertension intracrânienne .Ces troubles neurologiques peuvent être responsables du décès des patients.

Les atteintes neurologiques périphériques, essentiellement par axonopathie avec paralysies périphériques et/ou des paires crâniennes ont également été décrites.

Même en cas d'absence de symptomatologie neurologique, des anomalies radiologiques peuvent être détectées, en particulier par imagerie en résonance magnétique nucléaire cérébrale, à type d'atrophie parenchymateuse, des images de démyélinisation, des calcifications parenchymateuses, des lésions nodulaires focales hyper intenses et des lésions pouvant aller jusqu'à la nécrose encéphalique.

La mesure des taux de néoptérine dans le liquide céphalorachidien peut contribuer au diagnostic de SAM, permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte neurologique et de suivre la réponse au traitement.

Chez les enfants dont l'atteinte neurologique précède tout autre symptôme et avec une histoire familiale négative, le diagnostic de SAM n'est évoqué que tardivement, après exclusion d'autres atteintes inflammatoires du SNC.

7. Syndrome oedémato-ascitique :

La survenue d'œdèmes (localisés ou généralisés) et d'épanchements cavitaires est une complication classique du syndrome hémophagocytaire, témoignant souvent d'une évolution sévère. Elle est fréquemment rencontrée dans certaines formes de SAM chez l'enfant.

8. Signes pulmonaires:

L'atteinte pulmonaire est rare mais peut parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant. Une dyspnée avec une toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aiguë ont été rapportés sur la radiographie pulmonaire il n'est pas rare de mettre en évidence un infiltrat interstitiel (20 à 30% de cas) ou une pleurésie.

9. Signes digestifs:

Sont inconstants et non spécifiques ; il peut s'agir de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, voir des hémorragies digestives parfois gravissimes témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie.

10. Autres manifestations cliniques:

- Atteintes cardiaques ou rénales sont possibles;
- Hémorragies d'intensité variable
- Une atteinte oculaire à type d'œdème et d'hémorragies rétiniennes a été rapportée

Series	Risdall[4] 1979	Chan[18] 2008	Diaz 2009	Notre série
Nbre de patients	19	7	22	6
Enfant	6/13	7 enfant	22 Enfant	6
F°	13 (68%)	7 (100%)	100%	100%
SMG	5 (26%)	6(85%)	85%	66.67%
HMG	10(52%)	100%	85%	50%
ADP	4(21%)	4(57%)	31%	50%
Sxcutanés	4(21%)	5(71%)	14%	33.33%
Sxneuro	2(10%)	2(28%)	14%	16.67%
Sxpulm	8(42%)	NM	NM	33.33%
Ictère	NM	4(57%)	NM	33.33%

Tableau 8:Les signes cliniques du SAM selon les séries

Sx : signes ;

SMG: splénomégalie ;

HMG : hépatomégalie ;

ADP : adénopathies

Dans notre série :

La fièvre constitue le signe cardinal du tableau clinique, présente chez tous les patients soit dans **100%** des cas ce qui rejoint les données des séries pédiatriques de **Chan[18]**, et de **Diaz** ; Une altération de l'état général était notée chez **50%** nos patients.

La splénomégalie présente dans notre série chez **66.67%** des cas, ce qui conforme aux résultats des études de **Chan [18]**et **Diaz**.

L'hépatomégalie représente **50%** des manifestations cliniques chez nos malades concordant relativement avec les résultats de l'étude de **Risdall[4]**.

On a noté la présence de signes cutanées (**33.33%**) et d'adénopathies (**50%**) dans notre série ce qui concorde avec les résultats de l'étude de **Chan[18]**.

Les manifestations neurologiques ne sont observées que chez une seule patiente **16.67%** des cas ayant bénéficié d'une exploration radiologique objectivant une ventriculomégalie sans obstacle de la lignée médiane avec anomalie de la substance blanche profonde s'agit-il d'un petit retard de myélinisation.

✓ **Signes biologiques :**

Les anomalies biologiques sont nombreuses et souvent majeurs mais non spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer le diagnostic de SAM.

Tableau9 : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique[22].

Anémie	90—100 %
Thrombopénie	80—100 %
Neutropénie	60—90 %
Hypertriglycémie	60—70 %
Hypofibrinogénémie	65—85 %
Elévation des transaminases	35—90 %
Augmentation des LDH	45—55 %
Hyperferritinémie	55—70 %

1. **Les anomalies de l'hémogramme :**

La cytopénie est un paramètre constant dans le syndrome hémophagocytaire. Elle implique au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes. Cette cytopénie est de degré variable et évolue très souvent vers la pancytopenie élément quasi constant en cours de l'évolution, notée dans 50% des cas[23].

La thrombopénie :La thrombopénie, généralement inférieure à 100 000 /mm³, est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. Elle est présente dans 66.67 % des cas. Son mécanisme est central, mais aussi parfois périphérique, par le biais d'une CIVD. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti plaquettes a été rapportée.

L'anémie: L'anémie est quasi constante, fréquemment profonde[15]. Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de quatre à six points d'hémoglobine en quelques jours. Son mécanisme est mixte : Central par avortement intramédullaire, liée en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques et périphérique par érythrophagocytose extra-hématopoïétique, ce qui explique son caractère particulier : anémie normochrome normocytaire le plus souvent arégénérative ou peu régénérative avec des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire (diminution de l'haptoglobine) et érythroblastose.

La caractéristique principale de ces deux cytopénies (anémie et thrombopénie) est le mauvais rendement transfusionnel.

La leucopénie :La leucopénie est inconstante ; survenant plus tardivement ; et moins prononcée que l'atteinte des deux autres lignées. Elle se caractérise par une neutropénie le plus souvent profonde et / ou une lymphopénie.

Des anomalies hématologiques en rapport avec une étiologie infectieuse (virale en particulier) peuvent être observées, comme une lymphocytose hyperbasophile dans le cadre d'une mononucléose infectieuse. Une hyperleucocytose est néanmoins possible[24].

2. Atteinte hépatique :

L'altération des fonctions hépatiques est presque constante, d'intensité variable. Elle associe[15] :

- Une cytolysse précoce et parfois sévère avec des transaminases en moyenne de 5 à 10 fois la normale parfois majeure
- Une cholestase est souvent plus tardive semblant être plus fréquente et corrélée à un pronostic plus défavorable
- L'augmentation quasi-constante des lactates déshydrogénases (LDH) plasmatiques reflète la lyse cellulaire (50-100 %) [12]
- Une insuffisance hépatique aiguë sévère peut être au premier plan du SAM, s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de défaillances multiviscérales.
- Il existe classiquement une hypertriglycéridémie 50% dans notre série, très caractéristique du SAM.

3. L'hyperferritinémie:

L'hypertriglycéridémie et l'hyperferritinémie sont fortement évocatrices de SAM lorsqu'elles sont associées aux cytopénies.

L'hyperferritinémie est quasi constante au cours du SAM mais non spécifique, excédant le plus souvent les 1000 µg [25].une hyperferritinémie supérieure ou égale à 10000 µg/l est un bon marqueur pour définir les patients pouvant présenter un SAM, avec une sensibilité à 90 % et une spécificité à 96 %. Devant un tel taux, un myélogramme, mieux qu'une biopsie médullaire, à la recherche d'une infiltration de macrophages, s'impose. Chez certains patients, malgré une ferritinémie très élevée, l'hémophagocytose médullaire n'est pas retrouvée, soit

qu'elle varie avec le temps, soit qu'elle est confinée notamment au foie ou à la rate.

Les taux de ferritine sérique semblent être corrélés avec l'activité de la maladie, en particulier au cours de l'évolution sous traitement . Sa persistance est un facteur de mauvais pronostic.

Séries	Risdall[4] 1979	Reiner[26] 1988	Tiab 1996	Sailler[27] 1997	Chan[18] 2008	Notre série
Enfants	6	0	6	9	7	6
Anémie	100 %	100 %	86,96	NM	100 %	66.67%
Thrombopénie	79%	91,3 %	95,65	NM	100 %	66.67%
Leucopénie	95%	78,26 %	78,26	NM	85,7 %	33.33%
Atteinte hépatique	73,7%	86,96 %	100 %	59,6 %	100 %	50 %
Hyperferritinémie	NM	-	NM	NM	57,14 %	50 %
Hypertriglycéridémie	NM	NM	NM	NM	57,14 %	50 %
Hyponatrémie	NM	-NM	NM	NM	NM	0%

Tableau10: Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique

Dans notre série :

Les signes biologiques retrouvés au premier plan sont les cytopénies : une pancytopénie est présente dans **50%** des cas avec une anémie et thrombopénie chez **66.67%** des patients ce qui rejoint relativement les résultats des études de **RISDALL[4]** et **TIAB**. Les perturbations du bilan hépatique ont été également fréquemment notées dans notre étude (**50% des cas**) concordant avec les résultats des études de **Saillier[27]**, cependant elles sont présentes chez tous les patients dans les séries de

Chan[18] et **Tiab**. Dans notre étude, l'atteinte hépatique est représentée essentiellement par une cytolyse hépatique (50%).

Chez nos malades l'hypertriglycémie, l'hyperferritinémie sont retrouvées dans 50% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude de **Chan[18]**.

Aucun des symptômes cliniques ou des anomalies biologiques n'est spécifique du SAM, ceux-ci pouvant se confondre avec les manifestations des pathologies sous-jacentes (particulièrement sepsis ou lymphome). La progression de l'organomégalie, l'évolution des paramètres biologiques, particulièrement l'aggravation des cytopénies, l'augmentation de la ferritine plus importante que ne le voudrait le syndrome inflammatoire, la dégradation du bilan hépatique et les anomalies de l'hémostase doivent faire penser au SAM, conduire à une confirmation histologique et à une prise en charge thérapeutique rapide. En pratique clinique quotidienne, tous les tableaux clinico-biologiques sont possibles, avec un spectre s'étendant de SAM passant inaperçus à des tableaux de défaillance multiviscérale rapidement mortels.

4. Signes cyto-histologiques :

La mise en évidence de l'hémophagocytose est nécessaire à la définition de l'entité anatomo-clinique que constitue le syndrome hémophagocytaire, mais reste insuffisante et doit être associée à un tableau clinique et biologique cohérent pour la confirmation diagnostique. Elle est très souvent recherchée sur le myélogramme mais de façon beaucoup moins fréquente dans les ganglions ou la rate, puisque la pratique d'une biopsie ganglionnaire ou d'une splénectomie ne fait pas partie, sauf complication, du bilan systématique ou du traitement du SAM.

- La cytologie :

a) Médullogramme

Le myélogramme est l'examen de référence, le plus sensible, pour faire le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique, il montre habituellement une moelle riche infiltrée par des histiocytes-macrophages d'aspect cytologique bénin, ce qui les différencie des histiocytoses malignes[5].

Le pourcentage de macrophages hémophages est, pour certains auteurs, un critère diagnostique important mais il n'est pas retenu par tous, ils doivent représenter plus de 3 % des cellules nucléées pour **Tsuda[5, 28]**, et plus de 2% pour autres , mais aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie. Ces macrophages sont de morphologie normale (éléments matures, faible rapport nucléo-cytoplasmique, chromatine dense, cytoplasme abondant) et présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins(érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement digérés montrant leur activité phagocytaire et un même monocyte peut phagocyter plusieurs cellules ou types cellulaires à la fois (Figure9)[29].Chez l'enfant, les macrophages peuvent prendre des caractères atypiques en cytologie qui ne doivent pas les faire confondre avec des aspects d'histiocytoses maligne .

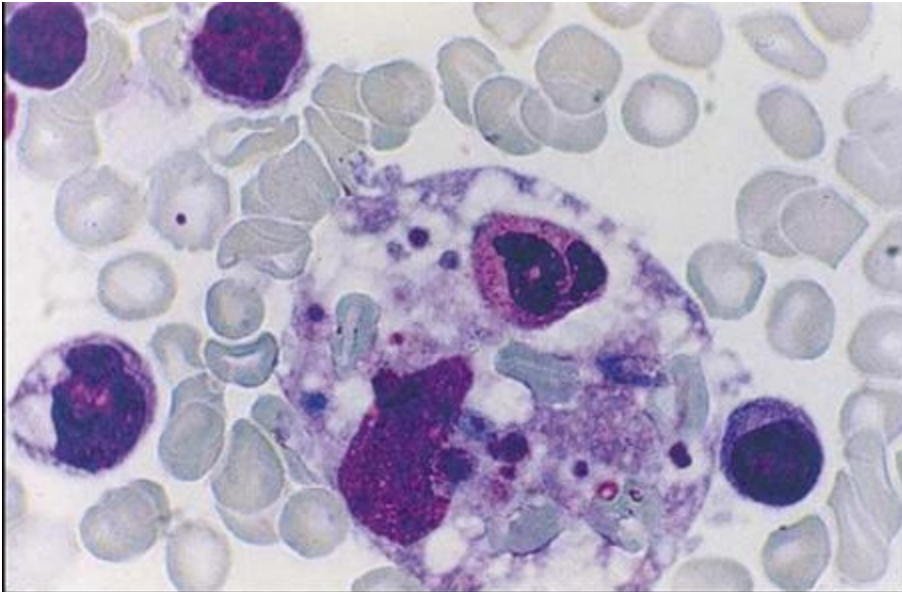


Figure 4: Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme

On aperçoit un macrophage phagocytant un polynucléaire neutrophile et plusieurs hématies[15]

L'activité hématopoïétique est souvent conservée, au moins à un stade initial de la maladie.

La lignée mégacaryocytaire est quasiment toujours hyperplasique au début.

Une érythroblastose est fréquente, témoin de l'érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire.

Le médullogramme peut être normal ce qui n'élimine pas le diagnostic, il doit alors être à nouveau réalisé. Il est pour certains plus rentable que la biopsie médullaire. Cependant, il doit être lu par un cytologiste averti et orienté par le clinicien car les images de phagocytose sont parfois rares. Une hémophagocytose intramédullaire peut se rencontrer au cours d'hémolyse ou d'autres affections hématologiques.

b) **L'histologie :**

L'aspect histologique typique est celui d'une prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose retrouvée dans tout le système réticuloendothélial (moelle osseuse, rate, ganglions, foie). Néanmoins, d'autres organes comme la peau peuvent être atteints[12].

- La biopsie ostéo-médullaire : (Figure5)

La biopsie médullaire paraît moins performante pour la mise en évidence d'histiocytose médullaire et d'hémophagocytose active. Mais elle devra être quasi systématique dans le bilan étiologique du SAM, permettant d'affirmer ou d'écarter une hémopathie maligne (notamment un lymphome sous-jacent) ou encore un processus infectieux (tuberculose par exemple).

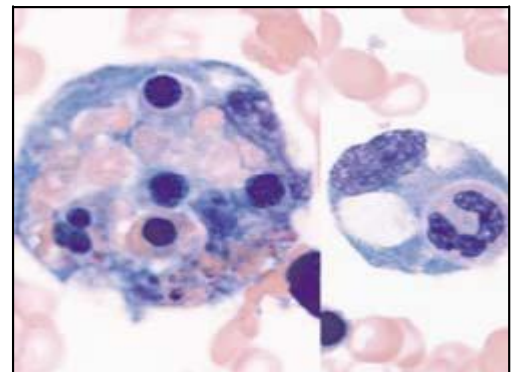
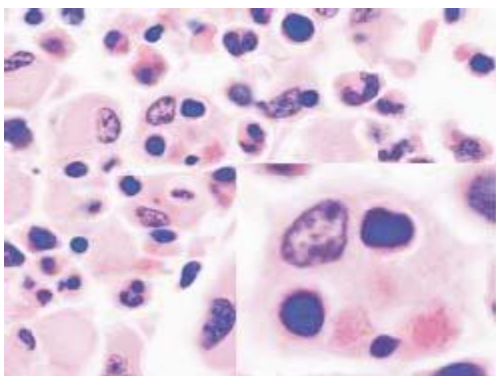


Figure 5: Biopsie ostémédullaire montrant des images d'hémophagocytose[30].

-La biopsie ganglionnaire :

La biopsie ganglionnaire peut également être utile et permet souvent de révéler l'hémophagocytose avec une infiltration histiocytaire qui prédomine au niveau sinusoiïde beaucoup plus qu'au niveau cortical ou paracortical.

On retrouve de façon exceptionnelle une déplétion lymphocytaire avec des centres germinatifs atrophiques. L'architecture est le plus souvent

respectée, mais une prolifération vasculaire paracorticale est possible rappelant l'angiogenèse de la lymphadénopathieangio-immunoblastique. Elle peut montrer également des anomalies lymphoïdes, un infiltrat lymphomateux, des stigmates d'infection virale, ou des images évoquant la tuberculose[31].

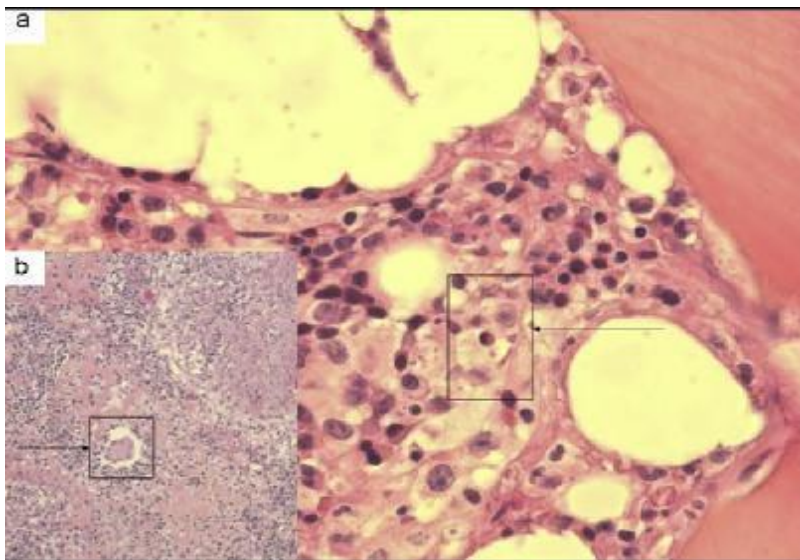


Figure 06

a : biopsie ostéomédullaire : Macrophage à large cytoplasme clair avec des signes de cytophagie

b : biopsie ganglionnaire : Inflammation épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséuse.

- La biopsie hépatique [32]:

La biopsie hépatique est souvent difficile à réaliser du fait de la thrombopénie et de la coagulopathie. C'est un examen très rentable dans cette pathologie puisque les anomalies hépatiques sont fréquentes dans le SAM. L'examen anatomopathologique du foie retrouve des anomalies aspécifiques avec une infiltration histiocytaire des capillaires sinusoides et/ou des espaces portes et parfois une nécrose hépatocellulaire. La ponction-biopsie hépatique peut également être contributive pour le diagnostic étiologique lorsqu'il existe des anomalies isolées du bilan hépatique ou de l'imagerie du foie, pouvant parfois révéler un lymphome localisé.

Dans notre série :

Tous les patients ont bénéficié d'un médullogramme qui a montré les signes d'hémophagocytose chez **100%** des patients concordant avec la série de **Diaz** et celle de **Chan[18]**.

Série	Janka	Chan [18]	Diaz	Notre série
Hémophagocytose	35%	100%	100%	100%

Tableau11 : Fréquence de l'hémophagocytose selon les séries

Le médullogramme avait dans notre série, un intérêt dans le bilan étiologique avec mise en évidence des corps de leishmanies chez **16.67%** des patients (**1cas**).

La biopsie ostéomédullaire n'a pas été réalisée chez nos malades. Un patient a bénéficié d'une biopsie ganglionnaire ayant objectivé une adénite réactionnelle.

5. Critères diagnostiques :

L'existence d'un aspect d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques ne suffit pas pour porter le diagnostic de SAM. Ce dernier repose alors sur l'association d'un cortège de signes clinico-biologiques et cyto- histologiques. Ainsi Plusieurs critères diagnostiques ont été établis par plusieurs auteurs afin de mieux caractériser cette pathologie.

Les critères proposés par **Henter [33]** en 1991 et retenus par l'Histiocyte Society sont désormais les plus utilisés pour les SAM primaires. Ces critères n'ont cependant jamais été validés dans les SAM secondaires ou les formes de l'adulte, et il est malheureusement difficile de les extrapoler à cette population, dans laquelle le SAM est de présentation et de pronostic assez différents.

Tableau12: Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique d'après Henter[33]

<p>Le diagnostic est posé devant la présence d'un des deux critères suivant :</p> <ol style="list-style-type: none">1. Diagnostic moléculaire de SAM primaire.2. Présence d'au moins 5 des 8 critères suivants :<ul style="list-style-type: none">- Fièvre.- Splénomégalie.- Cytopénies affectant 2 lignées ou plus : hémoglobine < 9g/dl, plaquettes < 100 000/mm³, neutrophiles < 100/mm³.- Hypertriglycémie et/ou hypofibrinogénémie : triglycérides >3mmol/l fibrinogène < 1,5 g/l.-Hémophagocytose dans la moelle osseuse, LCR, la rate ou les ganglions lymphatiques.- Activité natural killer diminuée ou absente.- Ferritine > 500 µg/l.- sCD25 ≥ 2400 U/ml.
--

En cas de suspicion de SAM devant un tableau clinique fait d'une altération de l'état général, fièvre, hépato-splénomégalie, signes cutanés, signes neurologiques, il convient dans un premier temps d'en affirmer

le diagnostic par des examens simples dont le résultat peut être obtenu en situation d'urgence. Les trois examens indispensables sont l'hémogramme, le dosage de fibrinogène et le dosage des triglycérides à jeun. Après confrontation des données cliniques et biologiques, le myélogramme est indiqué. Le bilan étiologique se fait dans un second temps.

Dans notre série :

Seuls **2** patients présentent **5** critères diagnostiques du SAM selon Henter[33]. On a retenu le diagnostic chez les autres patients vu la persistance et l'aggravation du tableau clinique ainsi que la présence de signes appuyants le diagnostic du SAM sus cités (Transaminases et LDH élevées).

L'hémophagocytose a été retrouvée chez **tous** les patients tandis que le dosage de l'activité NK et du taux de sCD25 n'a été réalisé chez aucun patient.

C. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de SAM est difficile dans la mesure où de nombreuses circonstances paraissent pouvoir favoriser son apparition (lymphome, cancer, maladie systémique, infection, etc.) et que les symptômes correspondant à ces circonstances peuvent être au premier plan masquant, ou ne suggérant pas cliniquement, ceux du SAM.

Il faudra donc y songer, malgré sa rareté, de parti pris, dans les circonstances sus-indiquées et/ou devant une aggravation progressive évoluant vers un choc septique souvent associé à l'apparition d'une bicytopenie et d'un état inflammatoire intense.

Il n'est pas possible de discuter ici tous les diagnostics d'une fièvre. Celui-ci est souvent complexe et il repose avant tout sur l'interrogatoire et la recherche des circonstances de survenue, la connaissance des antécédents en tenant compte particulièrement de ceux à type de lymphome ou de maladie hématologique, de cancer, de chimiothérapie, de maladie systémique, etc., dans lesquels se développe, avant tout, le SAM. Outre ces éléments d'interrogatoire, L'examen clinique minutieux, l'interprétation des examens biologiques, l'aide des examens radiologiques et immunologiques et finalement la ponction médullaire permettront le diagnostic. Le dosage de la ferritine paraît également d'un bon apport. Ainsi la présence d'une image d'hémophagocytose peut se voir dans d'autres situations,

A noter :

➤ **Hémophagocytose « physiologique » :**

L'image d'hémophagocytose n'affirme pas la pathologie à elle seule. En effet, une hémophagocytose médullaire «physiologique ou adaptée» peut exister, par exemple au décours de transfusions itératives ou d'une nutrition parentérale prolongée contenant des lipides.

➤ **Maladies de surcharge :**

Les images d'hémophagocytose peuvent ressembler aux images de cellules spumeuses décrites dans certaines maladies de surcharge comme les glycoséoses, l'intolérance aux protéines dibasiques, la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann Pick.

➤ **Syndrome de Destombes-Rosai-Dorfman ou histiocytose sinusale avec hémophagocytose[34]**

L'image cytologique caractéristique de cette pathologie est l'empéripolèse, et non pas l'hémophagocytose. Ce syndrome touche des sujets jeunes et se manifeste par une fièvre, une polyadénopathie inflammatoire (cervicale) et une splénomégalie. La biologie retrouve des cytopénies, une hypergammaglobulinémie polyclonale et des stigmates d'auto-immunité (anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes positifs).

Le diagnostic repose sur l'histologie du ganglion qui montre une prolifération sinusale d'histiocytes siège d'empéripolèse (accumulation d'histiocytes à cytoplasme clair contenant des lymphocytes à des stades de destruction variables). Il peut exister une érythrophagie. L'évolution est le plus souvent bénigne en quelques semaines, sans traitement spécifique.

D. Etiologies

1. Les SAM primaires [35]

Les SAM primaires sont surtout décrits chez l'enfant et l'adulte jeune. Quatre syndromes sont désormais bien individualisés et les anomalies génétiques à leur origine commencent à être connues.

1.1. Lymphohistiocytose familiale[1]

La lymphohistiocytose familiale est rencontrée dans la petite enfance (âge moyen de deux mois), transmise sur le mode autosomique récessif. Lorsqu'un cas d'activation macrophagique survient chez l'enfant, la Lymphohistiocytose familiale doit être évoquée s'il existe des antécédents familiaux ou une consanguinité. Des mutations inactivatrices du gène de la perforine et des gènes impliqués dans le trafic des granules de cytotoxicité ont été identifiées[36].

Les anomalies clinico-biologiques de ce syndrome sont celles de tout syndrome hémophagocytaire, mais avec une fréquence accrue d'atteinte du système nerveux central, les symptômes neurologiques concernent environ 50 % des enfants et peuvent dominer le tableau clinique, voire même précéder les autres symptômes[37].

Le pronostic a été transformé ces dernières années grâce aux traitements immuno-chimiothérapeutiques et à l'allogreffe, permettant d'obtenir une survie à trois ans post-greffe de 65 %.

1.2. Syndromes de Chediak-Higashi et de Griscelli

Le syndrome de Chediak-Higashi est caractérisé par un albinisme partiel (cutané et oculaire) et une immunodépression vis-à-vis des virus et des bactéries. Il existe des anomalies leucocytaires caractéristiques (myéloblastes et promyélocytes contenant de grandes granulations intracytoplasmiques peroxydase positives), une éosinophilie et une neutropénie. Les lymphocytes NK des patients présentent un déficit de leur cytotoxicité[38]. Le gène muté code pour la protéine LYSosomal Traffick ingregulator (Lyst), impliquée dans l'adressage des protéines intracellulaires. En conséquence, certaines protéines membranaires lymphocytaires (la perforine ou le CTLA-4) sont déviées de leur

destination primitive et adressées par erreur vers les lysosomes cellulaires, expliquant le déficit immunitaire et la présence des grandes vacuoles cytoplasmiques caractéristiques de cette maladie[39].

Ce syndrome de Griscelli est une pathologie voisine du SCH, à la différence que l'on n'y retrouve pas les grandes granulations intracytoplasmiques. Les mutations décrites concernent deux gènes codant pour la myosine 5A et pour la protéine RAB27A, protéines impliquées également dans le trafic intracellulaire lysosomal[40].

1.3. Syndrome X-linked Lymphoproliferative (XLP) ou syndrome de Purtilo ou maladie de Ducan[41]

Cette maladie est liée à l'X et touche un garçon sur 10p6 naissances[42]. Les mutations sur le chromosome X concernent soit le gène SH2D1A codant pour SLAM-Associated Protein (SAP) pour le XLP de type 1, soit le gène codant XIAP pour le XLP de type 2. Le XLP est caractérisé par une primo-infection EBV gravissime, s'exprimant sous la forme d'un SALH fatal dans deux tiers des cas. Près de la moitié des patients présentent des manifestations avant toute rencontre avec l'EBV : infections (probablement favorisées par une hypogammaglobulinémie), lymphome B (souvent de localisation intestinale ou iléocæcale), vascularite nécrosante avec granulomatose lymphomatoïde, aplasie médullaire. Les patients ne montrent pas de réponse efficace anti-EBV (faible titre d'anticorps anti-EBNA ou anti-VCA) . La mortalité spontanée de cette maladie, fatale dans 100 % des cas avant l'âge de 40 ans, rend nécessaire une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques quand elle est possible[43].

2. Les SAM secondaires (ou réactionnels)

Rencontrés à tous les âges mais le plus souvent chez l'adulte, l'activation lymphohistiocytaire y est ici secondaire à des pathologies infectieuses (50 % des cas), lymphoïdes ou tumorales malignes (30%), ou auto-immunes (5 à 10%). Il n'est pas exclu que ces formes «secondaires/réactionnelles» soient favorisées par une prédisposition génétique de types mutations hypomorphes..

2.1. Etiologies infectieuses (Tableau n°13)

a-SAM et virus[15]

Tableau 13 Infections associées au syndrome d'activation macrophagique.		
Infections virales	Infections bactériennes	Infections parasitaires et fongiques
HSV	Mycobacterium tuberculosis	Babésiose Leishmaniose
VZV	Mycobacterium avium	Toxoplasmose
EBV	Salmonella typhi	Paludisme
CMV	Borrelia burgdorferi	Strongyloïdose
HHV6	Leptospirose	Pneumocystose
HHV8	Brucellose	
Parvovirus B19	Chlamydia psittaci	
Adénovirus	Mycoplasma pneumoniae	Candida albicans
Entérovirus	Coxiella burnetii	Aspergillus fumigatus
HVA, HVC	Ehrlichiose	Cryptococcus neoformans
HIV Oreillons	Rickettsiose	Histoplasma capsulatum
Rubéole	Syphilis	Penicillium marneffei
Myxovirus	Legionella pneumophila	
parainfluenzae	Pneumocoque	
Dengue	Staphylocoque	
	Bacilles à Gram négatif	

SAM et EBV [12]

De nombreuses affections malignes, terrain favorable en elles-mêmes à la survenue d'un SAM, sont classiquement associées à l'infection à EBV (carcinome naso-pharyngé, lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, maladie lymphoproliférative des transplantés, léiomyosarcome de l'immunodéprimé). D'authentiques SAM dits « EBV induits » (SAM-EBV) ont récemment été décrits et sont individualisés comme entité à part entière par de nombreux auteurs. Bien que plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent, ils peuvent toucher les jeunes adultes, le plus souvent immunocompétents .

Le diagnostic de SAM-EBV repose sur la réunion des critères classiques de SAM et la preuve d'une infection à EBV.

Les limites et difficultés d'interprétation des méthodes sérologiques imposent la détection de l'ADN (ou l'ARN) viral par polymérisation en chaîne (PCR) ou hybridation in situ. Dans la plupart des SAM-EBV, la lymphoprolifération T/NK s'avère clonale à partir d'une seule cellule infectée.

Au plan biologique, le SAM-EBV se distingue par des taux particulièrement élevés de LDH et ferritine plasmatiques. La charge virale EBV est plus élevée que lors d'une mononucléose infectieuse et son évolution sous traitement permet de juger de l'efficacité thérapeutique et possède une valeur pronostique.

Le pronostic du SAM-EBV était jusque récemment effroyable, le traitement antiviral se révélant inefficace, mais l'utilisation de l'étoposide (VP-16) dans cette indication semble donner des résultats encourageants[44].

Enfin, dans les SAM-EBV réfractaires, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée[45].

SAM et autres herpès virus

Le CMV a été incriminé dans plusieurs cas de SAM, aussi bien chez l'adulte préalablement sain que dans une variété de situations telles que les transplantations d'organes, diverses maladies rhumatologiques ou la maladie de Crohn.

La mortalité rapportée est dans tous les cas très élevée, mais quelques succès ont été enregistrés avec l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses associées à un traitement antiviral spécifique (foscarnet, ganciclovir)[46].

Autres virus

Les autres virus(HHV-6[47].....) pouvant être responsables de SAM sont présentés dans le tableau (numéro13).

Le nombre de cas rapportés pour chacun de ces virus reste faible.

Le SAM associé à l'infection par le parvovirus B19 est remarquable du fait de sa faible mortalité et de sa guérison spontanée.

Les virus de l'hépatite A, B ou C peuvent induire des SAM, bien que l'hépatite A semble plus souvent incriminée[48] . Une hépatite fulminante est parfois difficile à distinguer du SAM et le diagnostic est alors rendu plus complexe.

b. SAM et infections fongiques

Les cas de SAM dus à une infection fongique sont très rares. L'histoplasmosse, les candidoses invasives ou la cryptococcose ont été sporadiquement rapportées comme responsable de SAM, le plus souvent chez des patients présentant une immunodépression sous-jacente (infection à VIH, hémopathie maligne, corticothérapie au long cours).

c. SAM et tuberculose

Une revue récente a regroupé les 37 cas publiés de SAM associés à la tuberculose (SAM-BK). Les auteurs ne notaient pas de particularité quant à la présentation clinique de ces SAM-BK par rapport à la définition diagnostique actuellement admise. Plus de 80 % des patients présentaient des localisations tuberculeuses extrapulmonaires. La mortalité rapportée était de 50 %. Tous les patients qui n'ont reçu aucun traitement antituberculeux sont décédés.

Parmi les patients traités, il n'était pas observé d'effet bénéfique de l'adjonction d'un traitement immunomodulateur (stéroïdes essentiellement) aux antituberculeux. Cependant, la grande diversité des cas rapportés, tant sur le plan de l'infection tuberculeuse causale que des traitements reçus, ne permet pas de retenir de conclusions thérapeutiques. Il n'existe actuellement aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des SAM-BK.

d. SAM et parasitoses

SAM et leishmaniose viscérale [49]

Le SAM associé à la leishmaniose viscérale (SAM-LV) présente certaines spécificités. Le diagnostic en est rendu difficile par la similitude des signes cliniques et biologiques entre leishmaniose viscérale et SAM induit. Ainsi, le diagnostic de SAM peut être posé sans que la leishmaniose viscérale ne soit reconnue, conduisant à un retard de traitement spécifique et à l'éventuelle administration d'immunosuppresseurs avec de dramatiques conséquences.

Comme le montre une revue récente de 56 cas de SAM-LV, comprenant seulement huit adultes (deux patients décédés), celui-ci est principalement pédiatrique[50].

Le diagnostic de leishmaniose viscérale est souvent difficile à la phase initiale de la maladie et le clinicien doit s'acharner à l'établir, surtout en zone d'endémie, en répétant si besoin les examens (myélogramme avec myéloculture, sérologie), avant d'envisager un traitement immunosuppresseur. Le traitement de référence est alors l'amphotéricine B, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice[51].

SAM et autres parasites

Des cas de SAM ont été décrits lors d'infection à *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.

De très nombreux autres parasites peuvent être responsables de SAMI et l'anamnèse rigoureuse peut permettre de suspecter une étiologie parasitaire en cas de séjour en zone d'endémie[52].

e. SAM et infections bactériennes

Les infections bactériennes sévères peuvent évoluer vers un SAM, prenant, dans ce contexte, la forme d'une défaillance multiviscérale, tableau fréquemment rencontré en réanimation. Des germes bactériens dits banals (staphylocoque, pneumocoque, *E. coli* et autres bacilles à

gram négatif) ont été décrits à l'origine de réels syndromes hémophagocytaires[53].

Une étude prospective en réanimation a montré que le myélogramme systématique chez des patients thrombopéniques au cours d'un choc septique objectivait une hémophagocytose dans 60 % des cas . Ce travail souligne que l'hémophagocytose est probablement sous-estimée, surtout au cours des syndromes septiques sévères, et qu'elle pourrait expliquer en partie ; les pancytopénies observées dans ce cadre nosologique. Lors d'un syndrome septique, l'existence d'une fièvre élevée associée à une atteinte d'une ou plusieurs lignées hématologiques, une hypertriglycémie et une hyperferritinémie doit systématiquement faire évoquer le diagnostic de SAM chez les patients de réanimation.

2.2. Hémopathie et Néoplasie

Un SAM peut compliquer ou révéler une hémopathie ou un néoplasie. Il s'agit, dans les séries européennes de lymphomes B diffus à grandes cellules ou de maladies de Hodgkin (en particulier associés à EBV et au VIH), et dans les séries asiatiques de lymphomes non hodgkinien T ou NK[54]. Le retard et la difficulté diagnostique de certaines présentations d'hémopathies (lymphomes endovasculaires) pourrait expliquer leur association fréquente à un SAM. Les autres néoplasies pourvoyeuses de SAM sont les tumeurs solides (carcinome gastrique ou ovarien, thymome, sarcome, cancer pulmonaire à petites cellules, tumeurs germinales).

Les leucémies aiguës ne sont qu'exceptionnellement associées à un SAM. Les hémopathies de bas grade non transformées ne s'accompagnent habituellement pas de SAM.

2.3. Maladies auto-immunes

Deux maladies auto-immunes dont les poussées (ou l'inauguration de la maladie) peuvent se compliquer d'un SAM sont le lupus et la maladie de Still (forme de l'adulte ou arthrite juvénile). Chez l'enfant, la maladie de Kawasaki et les vascularites sont également décrites comme pouvant se compliquer de SAM. Le SAM se rencontre également au cours de l'évolution de diverses autres maladies auto-immunes, mais il est alors secondaire le plus souvent à une infection opportuniste dans un contexte d'immunosuppression liée au traitement de la maladie auto-immune[55].

Concernant le lupus systémique, le SAM survient le plus souvent au cours de la poussée inaugurale de la maladie. Les poussées lupiques associées au SAM sont caractérisées par une fréquence élevée d'atteinte cardiaque (myocardite ou péricardite), et la maladie lupique semble par la suite plus sévère dans son évolution (en termes de fréquence et d'intensité des poussées). Une maladie de Still doit être évoquée devant un épisode de SAM accompagné d'arthralgies[56], d'une pharyngite, d'une éruption cutanée fugace et d'une cytolyse hépatique. Le facteur déclenchant peut être une infection virale (herpès virus) ou la prise d'un traitement inflammatoire non-stéroïdien. Le SAM peut modifier la présentation biologique de la maladie de Still et doit être évoqué devant un chiffre de neutrophiles « anormalement normal » associé à un chiffre de ferritinémie très élevé (> 10 000 µg/L).

Chez l'adulte, les autres maladies auto-immunes associées au SAM sont variées (vascularites systémiques, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sclérodermie systémique, connectivites mixtes, syndrome de Sjögren, sarcoïdose, etc.) , mais le SAM est dans ce cas habituellement secondaire à une complication infectieuse opportuniste, favorisée par le traitement immunosuppresseur

de la maladie sous-jacente. Il faut être particulièrement vigilant chez les patients traités par immunosuppresseurs pour une maladie de Crohn sur le risque de réactivation CMV, pouvant être à l'origine de tableau de SAM sévère.

2.4. Déficit immunitaire associé au SAM

Un déficit immunitaire primitif ou secondaire devra être recherché devant un SAM. En effet dans près de la moitié des cas, le SAM survient sur un terrain de déficit immunitaire, le plus souvent acquis (infection par le VIH, traitement immunosuppresseur).

Une étude récente décrit les principales causes de SAM associées à une infection VIH ; le lymphome est la principale cause (surtout maladie de Hodgkin), avant les infections opportunistes (surtout tuberculose et CMV). Des études génétiques montrent que les lymphocytes T CD8 et les cellules NK sont impliqués dans le contrôle du VIH. Le défaut de cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et des cellules NK au cours de l'infection VIH pourrait ainsi expliquer, au moins en partie, la prédisposition à développer un SAM.

2.5. Médicaments

Des observations de SAM attribuées à des médicaments ont été décrites (triméthoprime-sulfaméthoxazole, glycopeptide).

Le Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome déclenché par un médicament (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, allopurinol, dapsone, minocycline, etc.), peut évoluer vers la défaillance multiviscérale, et partage des similitudes clinicobiologiques avec le SAM.

2.6. Maladies métaboliques

L'association entre SAM et erreurs innées du métabolisme a été décrite. Il s'agit généralement de formes pédiatriques, qui peuvent évoluer par poussées et entraîner de véritables tableaux de SAM évoluant vers une défaillance multiviscérale. Ont été rapportées l'intolérance aux protéines lysinuriques, le déficit multiple en sulfatases, la galactosémie, le syndrome de Pearson, la galactosialidose, ou les troubles du métabolisme du propionate .

E. Prise en charge thérapeutique

Comme pour les aspects diagnostiques, les recommandations officielles sont celles utilisées dans la prise en charge des SAM pédiatriques.

La prise en charge thérapeutique du SAM doit répondre à 3 urgences : le contrôle de la réponse inflammatoire, le traitement de l'affection causale, et l'éventuelle suppléance d'organes chez le malade défaillant.

1. Traitement symptomatique

La prise en charge des SAM impose souvent une charge de soins importante et nécessite une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi importante que rapide.

L'équilibre hydroélectrolytique doit être optimisé, sous surveillance des paramètres hémodynamiques.

Les défaillances d'organes sont suppléées de façon spécifique (ventilation artificielle, catécholamines...).

□ Les troubles de coagulation peuvent nécessiter des transfusions importantes :

Transfusions de culots globulaires, plaquettaires, de fibrinogène et de plasma frais Congelé.

□ Antipyrétiques

□ Traitement anti-infectieux large probabiliste

2. Contrôle de la réponse inflammatoire par le traitement spécifique

Le traitement du SAM secondaire n'est pas encore bien codifié. Les corticoïdes et les gammaglobulines polyvalentes, la ciclosporine ainsi que certains médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide, Etoposide) ont été proposés comme traitement spécifique.

La corticothérapie systémique a sa place dans le traitement des SAM, notamment lorsqu'il existe une suspicion de maladie de système sous-jacente. Les corticostéroïdes sont habituellement administrés par voie intraveineuse sous forme de bolus de 15mg/kg puis à la dose de 1mg/kg/j. Il convient d'être prudent en cas de suspicion d'hémopathie lymphoïde, pour la quelle l'utilisation précoce de corticoïdes peut perturber les prélèvements histologiques nécessaires au diagnostic étiologique.

Les immunoglobulines polyvalentes ont été utilisées en pédiatrie au cours des SAM secondaires à des infections virales. Leur efficacité est néanmoins débattue et leur usage n'est pas recommandé pour la prise en charge du SAM.

La ciclosporine est un immunosuppresseur utilisé dans les protocoles de traitement des formes «primaires/génétiques» de SAM, notamment en traitement de maintenance après le contrôle initial de la poussée par étoposide et corticoïdes[57]. La ciclosporine a été décrite efficace dans certaines situations de SAM secondaires.

L'étoposide (VP16) est une molécule de choix en cas de SAM sévère. Son efficacité a été attestée dans des études pédiatriques, sur des SAM associés à l'infection par EBV ,avec un bénéfice observé sur la mortalité .Il s'utilise par voie intraveineuse à la dose de 150mg/m² en dose unique ,qui peut éventuellement être renouvelée après 48 h en cas de SAM persistant. Ce traitement permet en général une extinction de la réponse inflammatoire en 24 à 48h. L'étoposide est le traitement de référence des SAM en association à la corticothérapie ,une étude pédiatrique montre que l'utilisation précoce de cette association est accompagnée d'une survie globale meilleure.

Par ailleurs les injections intrathécales de méthotrexate avaient permis de traiter les atteintes du système nerveux central, fréquentes et très péjoratives ,dans les formes pédiatriques de SAM (le VP16 ne passant pas la barrière hémato méningée).

Malgré l'efficacité fréquente de ces traitements, les rechutes fréquentes ont conduit les équipes pédiatriques à proposer, dès la rémission obtenue, une greffe de moelle allogénique surtout dans les cas de SAM primaires..

3. Traitement de l'affection causale

Le contrôle de la réponse inflammatoire est nécessaire, mais insuffisant pour espérer une issue favorable au cours de la prise en charge du SAM. L'identification et le traitement de l'affection causale sont urgents, sous peine de voir récidiver les manifestations systémiques et l'éventuelle défaillance d'organes propres à la maladie.

Les SAM associés à une hémopathie maligne doivent faire l'objet d'une chimiothérapie de cytoréduction en urgence (protocole R-CHOP par exemple pour la prise en charge des lymphomes B). En cas de maladie de Castleman, un traitement par rituximab peut-être proposé après contrôle de la réaction inflammatoire par étoposide.

En cas de SAM associé à une infection par le CMV ou le VZV, des traitements antiviraux peuvent être administrés. Il n'existe en revanche pas de traitement antiviral validé pour les infections à EBV, HHV-6 ou HHV-8[9].

L'efficacité du rituximab n'a pas été directement évaluée au cours du SAM. Plusieurs auteurs proposent néanmoins cette arme thérapeutique en dernier recours du traitement des SAM EBV-induits, qu'ils soient ou non associés à une pathologie lymphomateuse.

En pratique, la prise en charge des formes sévères de SAM nécessite une coopération multidisciplinaire afin de déterminer la meilleure stratégie thérapeutique et de diagnostic étiologique. La sévérité du pronostic en l'absence de prise en charge adaptée à la sévérité et à l'étiologie du syndrome justifie une attitude thérapeutique et diagnostique agressive.

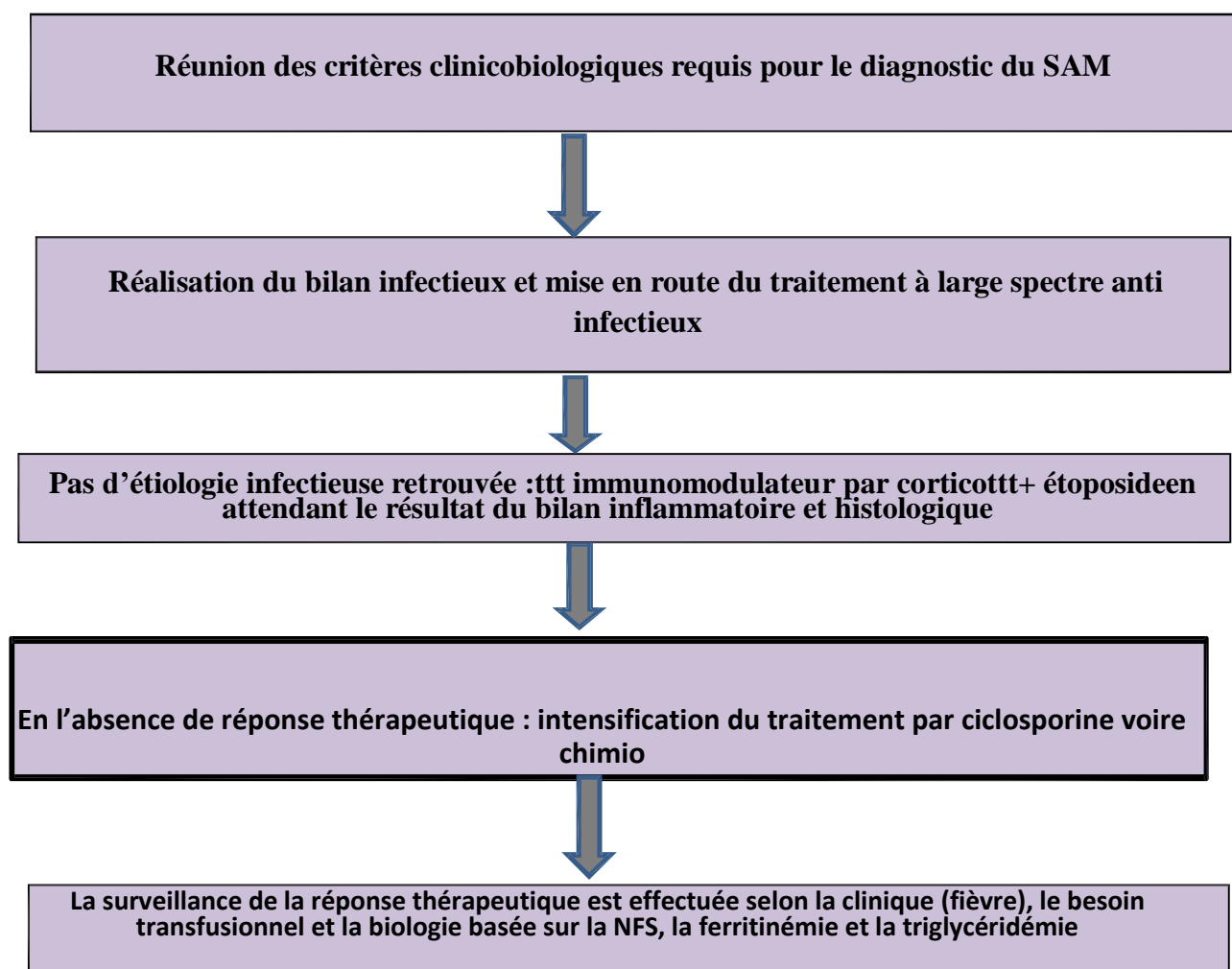
Dans notre série :

Tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre avec un bolus de méthylprednisolone pendant 3 jours puis relai par corticothérapie par voie orale à 1 mg/kg/j avec une dégression progressive.

Une transfusion de culot globulaire et plaquettaire était nécessaire pour 4 malades, plaquettaire seule chez un malade.

Nous pouvons proposer, à la suite de notre étude, une stratégie thérapeutique exposée comme suit : (Algorithme 1)

Algorithme1 : Stratégie thérapeutique proposé à la suite de notre étude.



F. Evolution et pronostic

Sous traitement ,l'évolution peut être favorable ,une rémission ou une guérison du SAM est alors obtenue ,la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue assez rapidement. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire peut être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois sans que ce la ait une signification particulière.

Les rechutes, une fois la guérison obtenue, sont possibles en particulier au cours de la maladie lupique ou de certains lymphomes.

Non traité, l'évolution du SAM est fatale. Le décès est précoce dans les quatre à huit semaines, souvent en rapport avec une défaillance multi-viscérale, une hémorragie, ou un sepsis.

Le pronostic vital du SAM reste globalement réservé, et est essentiellement lié à la maladie associée.

Dans la méta-analyse cumulant les principales séries publiées, le pronostic est défavorable dans environ 45 % des cas, montrant bien la gravité de cette pathologie.

Tableau14: Mortalité du SAM selon différentes études.

	Nombre de cas	Nombre de décès	Pourcentage de décès
Tsuda, 1997	23	8	22
Dhote,2002	26	10	38
Polazzi ,2003	19	10	53
Chen2004	18	11	61
Notresérie	6	0	0
Total	92	39	42.40

Conclusion

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie rare ,liée à une activation inappropriée du système immunitaire, dont la traduction est une infiltration tissulaire par des macrophages activés. Son diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques ,imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique assez exhaustive.

Le tableau clinique est dominé par la fièvre ,l'altération de l'état général ,l'hépto-splénomégalie et les adénopathies .L'atteinte pulmonaire et l'atteinte cutanée sont observées fréquemment dans ce syndrome.

Biologiquement ,sur le plan hématologique ,on retrouve classiquement une cytopénie, une hémophagocytose et une perturbation du bilan d'hémostase. D'autres anomalies biologiques comme la cytolyse hépatique, l'hyperferritinémie et l'hypertriglycéridémie sont des paramètres quasi-constants.

Sur le plan étiologique ,les étiologies secondaires ,en particulier infectieuses ,restent les plus fréquentes.

Le schéma thérapeutique du SAM de l'enfant n'est pas encore bien codifié .Ceci explique en partie l'évolution fatale dans beaucoup des séries malgré le traitement instauré. Le pronostic varie selon les séries mais reste très défavorable.

D'après notre étude on a pu noter un certain nombre de points importants:

□ Orienter le cytologiste et demander la recherche d'hémophagocytose devant tout tableau clinico-biologique évocateur de SAM, et Evoquer le SAM si les critères diagnostiques sont remplis et débiter le traitement le plutôt possible.

Annexes

-Fiche d'exploitation-

LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE CHEZ L'ENFANT

-

I. IDENTITE:

Nom et prénom du patient :

Age :

Sexe :

Origine:

II –MOTIF D'HOSPITALISATION :

III-ANTECEDENTS :

A – personnels:

B – familiaux :

V -Diagnostic clinique et paraclinique :

1- Signes généraux :

2- Signes digestifs :

3- signes cutanés:

4- signes neurologiques :

5- signes respiratoires :

6- signes hémorragiques:

B– examen clinique:

1. Examen général:

Pouls: FR: TA : température:

Poids: Taille : Etat général :

2. Examen abdominal:

SMG:

HMG:

ADP :

Masse abdominale :

Matité déclive:

3. Syndrome oedémato-ascitique :

C- Examens paraclinique:

Biologie :

NFS GB :

Hb:

plaq :

Ferritinémie :

TP:

TCK:

facteurs de coagulation :

Bilan hépatique :

- SGOT:

SGPT:

PAL:

Gamma GT :

- Bilirubine :

Bilirubine conjuguée :

Bilirubine non conjuguée :

Bilan inflammatoire : VS:

CRP:

Ionogramme sanguin:

Bilan rénal:

Urée sanguine :

Créatinémie :

Bilan immunologique :

Dosage des Ig:

Dosage du complément :

Test de coombs direct/ indirect:

Bilan infectieux:

- PL :
- IDR à la tuberculine :
- ECBU :

- Sérologies virales :

Etude cytologique :

-Médulogramme:

-Biopsie ostéo-médullaire :

-Radiologie : Echographie abdominale:

Radio thoracique :

TDM abdominale :

VII - Traitement :

Traitement symptomatique:

Transfusion:

Antibiothérapie :

Antalgiques:

Anti- inflammatoires:

Traitement spécifique:

VIII – Evolution-complications

Régression des signes cliniques, signes biologiques

Décès :

Rechute :

Récidive:

– Suivi:

Traitement de sortie :

Décès:

LES ABREVIATIONS

ADP : Adénopathie

AEG: Altération de l'état général

BOM :Biopsie ostéomédullaire

CCM: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CMV : cytomégalovirus

CVC : Circulationveineusecollatérale

EBV: Epsteinbarr virus

ECBU :Examen cyto bactériologique des urines

GB :Globulesblancs

Hb :Hémoglobine

HSV :herpes simplex virus

HLA: humain leucocyt antigen

IL :Interleukine

LCR : Liquidecéphalo-rachidien

LDH: Lactates deshydrogénase

MNI :Mononucléoseinfectieuse

MQ :Macrophages

NFS :Numération formule sanguine

PL : Ponction lombaire

sCD25(=sIL-2R) :récepteur soluble de l'interleukine2

SGOT :Sérum Glutamo Oxalo acetate Transférase

SGPT :Sérum Glutamo Pyruvate Transférase

SMG :Splénomégalie

TG :Triglycérides

Th : lymphocytes T helper

TNF : Tumor necrosis factor

TP : Taux de prothrombine

VGM :Volume globulaire moyen

VIH :Virus de l'immunodéficience humaine

VS : Vitesse de sédimentation

Bibliographie

1. Darteyre, S., et al., *Syndrome d'activation macrophagique et infection à virus d'Epstein-Barr chez l'enfant*. Médecine et maladies infectieuses, 2010. **40**(1): p. 18-26.
2. Boussaadni, Y., et al., *Macrophage activation syndrome complicating family lymphohistiocytosis*. The Pan African medical journal, 2017. **26**: p. 93-93.
3. Amara, K., *Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant (A propos de 12 cas)*. 2010.
4. Risdall, R.J., et al., *Virus-associated hemophagocytic syndrome A benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis*. Cancer, 1979. **44**(3): p. 993-1002.
5. Créput, C., et al., *Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation*. Réanimation, 2005. **14**(7): p. 604-613.
6. Gualde, N., *Généralités sur les facteurs macrophagiques Macrophages et allergie*. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 1994. **34**(6): p. 485-488.
7. Van Furth, R., et al., *Mononuclear phagocytic system: new classification of macrophages, monocytes and of their cell line*. Bulletin of the World Health Organization, 1972. **47**(5): p. 651-658.
8. Riches, D.W., *The multiple roles of macrophages in wound healing*, in *The molecular and cellular biology of wound repair*. 1988, Springer. p. 213-239.
9. BENNANI, D., *le syndrome d'activation macrophagique en réanimation médicale: diagnostic. Etiologies et impact sur le pronostic*. 2009.
10. Larroche, C., *Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte*. Hématologie, 1998. **4**(5): p. 374-80.
11. Briand, P., et al. *Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2008.
12. Gonzalez, F., F. Vincent, and Y. Cohen, *Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge*. Réanimation, 2009. **18**(4): p. 284-290.
13. Berrady, R. and W. Bono. *Le syndrome d'activation lympo-histiocytaire (SALH)*. in *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2014. Elsevier.
14. ESSAADOUNI, L., et al., *Le syndrome d'hyperactivation macrophagique avec hémophagocytose (à propos de 2 cas)*. Maroc médical, 2002. **24**(4): p. 267-271.
15. Karras, A. and O. Hermine, *Syndrome d'activation macrophagique*. La revue de médecine interne, 2002. **23**(9): p. 768-778.
16. Lambotte, O. and F. Méchaï, *Syndrome d'activation macrophagique*. La Lettre de l'infectiologue, 2007. **22**(3).
17. Chen, C., et al., *Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases*. JOURNAL OF MICROBIOLOGY IMMUNOLOGY AND INFECTION, 2004. **37**(3): p. 157.
18. Chan, J., et al., *Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children*. Hong Kong Med J, 2008. **14**(4): p. 308-313.
19. Karapinar, B., et al., *An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in the pediatric intensive care unit: hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Pediatric Critical Care Medicine, 2009. **10**(3): p. 285-290.
20. Stephan, F., et al., *Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock*. Clinical infectious diseases, 1997. **25**(5): p. 1159-1164.
21. Pradalier, A., et al., *Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome*. Pathologie-biologie, 2004. **52**(7): p. 407-414.
22. Maakaroun, N.R., et al., *Viral infections associated with haemophagocytic syndrome*. Reviews in medical virology, 2010. **20**(2): p. 93-105.

23. LAHMAM, H. and M. CHAKOUR, *Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)*.
24. Papo, T., *Syndromes hémophagocytaires. Syndrome d'activation des macrophages*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos., 2011. **1**(8).
25. Esumi, N., et al., *High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome*. *Cancer*, 1988. **61**(10): p. 2071-2076.
26. Reiner, A.P. and J.L. Spivak, *Hemophagocytic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature*. *Medicine*, 1988. **67**(6): p. 369-388.
27. Sailler, L., et al., *Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles: étude rétrospective chez 99 patients*. *La Revue de médecine interne*, 1997. **18**(11): p. 855-864.
28. Tsuda, H., *Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults*. *International journal of hematology*, 1997. **65**(3): p. 215-226.
29. Grom, A.A., *Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? Current opinion in rheumatology*, 2003. **15**(5): p. 587-590.
30. Sevilla, D.W., J.K. Choi, and J.Z. Gong, *Mediastinal adenopathy, lung infiltrates, and hemophagocytosis: Unusual manifestation of pediatric anaplastic large cell lymphoma: Report of two cases*. *American journal of clinical pathology*, 2007. **127**(3): p. 458-464.
31. Harris, N.L., et al., *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. *Blood*, 1994. **84**(5): p. 1361-1392.
32. Favara, B.E., et al., *Contemporary classification of histiocytic disorders*. *Pediatric Blood & Cancer*, 1997. **29**(3): p. 157-166.
33. Henter, J.-I., G. Elinder, and Å. Öst. *Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis*. in *Seminars in oncology*. 1991. Elsevier.
34. Jeziorski, E., et al., *SFCE-P29-Hématologie, immunologie-Histiocytose Langerhansienne révélée par un syndrome hémophagocyttaire*. *Archives de Pédiatrie*, 2008. **15**(5): p. 1015.
35. Costello, R., et al., *Lymphohistiocytose hémophagocyttaire*. Elsevier Masson SAS, 2007. **10**: p. 13-012.
36. Stephan, J., *Syndromes hémophagocytaires et déficits immunitaires primitifs*. *Archives de pédiatrie*, 2003. **10**: p. s517-s520.
37. Zhang, K., et al., *Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Blood*, 2011: p. blood-2011-07-370148.
38. Introne, W., R.E. Boissy, and W.A. Gahl, *Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome*. *Molecular genetics and metabolism*, 1999. **68**(2): p. 283-303.
39. Shibutani, T., et al., *Long-term follow-up of periodontitis in a patient with Chediak-Higashi syndrome. A case report*. *Journal of periodontology*, 2000. **71**(6): p. 1024-1028.
40. Shiflett, S.L., J. Kaplan, and D.M. Ward, *Chediak-Higashi syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles*. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2002. **15**(4): p. 251-257.
41. Latour, S., et al., *Binding of SAP SH2 domain to FynT SH3 domain reveals a novel mechanism of receptor signalling in immune regulation*. *Nature cell biology*, 2003. **5**(2): p. 149-154.
42. Klein, C., et al., *Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome)*. *The Journal of pediatrics*, 1994. **125**(6): p. 886-895.

43. Schuster, F., et al., *Case report Griscelli syndrome: report of the first peripheral blood stem cell transplant and the role of mutations in the RAB27A gene as an indication for BMT*. Bone marrow transplantation, 2001. **28**: p. 409-412.
44. Ohga, S., et al., *Immunological aspects of Epstein–Barr virus infection*. Critical reviews in oncology/hematology, 2002. **44**(3): p. 203-215.
45. Teramura, T., et al., *Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis*. Leukemia & lymphoma, 2002. **43**(1): p. 173-179.
46. Kohara, M.M. and R.N. Blum, *Cytomegalovirus Ileitis and Hemophagocytic Syndrome Associated with Use of Anti—Tumor Necrosis Factor— α Antibody*. Clinical infectious diseases, 2006. **42**(5): p. 733-734.
47. Takagi, M., et al., *Human herpesvirus-6 (HHV-6)-associated hemophagocytic syndrome*. Pediatric hematology and oncology, 1996. **13**(5): p. 451-456.
48. Tuon, F.F., et al., *Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2008. **50**(2): p. 123-127.
49. Idrissi, M.L., et al., *La leishmaniose viscérale infantile: à propos de 209 cas*. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2007. **20**(3): p. 136-141.
50. Rajagopala, S., et al., *Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review*. Journal of Infection, 2008. **56**(5): p. 381-388.
51. Al-Jurayyan, N.A., et al., *The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood*. Journal of tropical pediatrics, 1995. **41**(3): p. 143-148.
52. Singh, Z., et al., *Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum*. International Journal of Laboratory Hematology, 2005. **27**(5): p. 312-315.
53. Claessens, Y.-E., et al., *Life-threatening hemophagocytic syndrome related to mycobacterium tuberculosis*. European Journal of Emergency Medicine, 2006. **13**(3): p. 172-174.
54. Jaffe, R., *Liver involvement in the histiocytic disorders of childhood*. Pediatric and Developmental Pathology, 2004. **7**(3): p. 214-225.
55. OKADA, M., et al., *Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus*. Internal medicine, 2001. **40**(12): p. 1263-1264.
56. Tristano, A.G., *Macrophage activation syndrome: a frequent but under-diagnosed complication associated with rheumatic diseases*. Medical Science Monitor, 2008. **14**(3): p. RA27-RA36.
57. Pillet, P., et al., *Macrophage activation syndrome: diagnosis and emergency management*. Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie, 2015. **22**(5 Suppl 1): p. 143.