

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT -

ANNEE 2009

THESE

N°196

**SYNDROME D'ACTIVATION
MACROPHAGIQUE
EN REANIMATION MEDICALE :
DIAGNOSTIC, ETIOLOGIES ET IMPACT SUR LE
PRONOSTIC**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.../.../.....

PAR

Mlle Dalal Bennani

Née le 03/04/1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : *Gravité - Hémophagocytose - Infections - Macrophage - Pronostic*

JURY

Mr. CH.HAIMEUR

PRESIDENT

Professeur d'Anesthésie -Réanimation

Mr. H. BALKHI

Professeur d'Anesthésie -Réanimation

RAPPORTEUR

Mr. K. ABIDI

Professeur Agrégé de Réanimation Médicale

Mr. H. AZENDOUR

Professeur Agrégé de Réanimation Médicale

Mr. K. DOGHMI

Professeur Agrégé d'Hématologie

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

- | | |
|-----------------------------------|---------------|
| 7. Pr. AGOUMI Abdelaziz | Parasitologie |
| 8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia | Hématologie |
| 9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida | Radiologie |

Février Mars et Novembre 1978

- | | |
|---------------------------|------------------------|
| 10. Pr. ARHARBI Mohamed | Cardiologie |
| 11. Pr. SLAOUI Abdelmalek | Anesthésie Réanimation |

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

- | | |
|------------------------------|----------------|
| 13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam | Neurochirurgie |
| 14. Pr. MESBAHI Redouane | Cardiologie |

Mai et Octobre 1981

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 15. Pr. BENOMAR Said* | Anatomie Pathologique |
| 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie |
| 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 18. Pr. HAMMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 20. Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie Réanimation |
| 21. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------|
| 22. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 23. Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 24. Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim | Biophysique |
| 27. Pr. JIDAL Bouchaib* | Chirurgie Maxillo-faciale |
| 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|------------------------------|---------------------|
| 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
|------------------------------|---------------------|

30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie - Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENS Aid Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie

87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif	Chirurgie Générale
88. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
89. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
90. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
92. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
93. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
94. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
95. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
97. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
98. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
99. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida	Pharmacologie
101. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
103. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
104. Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
107. Pr. CHAKIR Nouredine	Radiologie
108. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstetrique
109. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
113. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
114. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
115. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
117. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale

118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen

Ophtalmologie

120. Pr. AL BAROUDI Saad

Chirurgie Générale

121. Pr. ARJI Moha*

Anesthésie Réanimation

122. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie

123. Pr. BENJAAFAR Nouredine

Radiothérapie

124. Pr. BENJELLOUN Samir

Chirurgie Générale

125. Pr. BENRAIS Nozha

Biophysique

126. Pr. BOUNASSE Mohammed*

Pédiatrie

127. Pr. CAOUI Malika

Biophysique

128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métabolique

129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah

Gynécologie Obstétrique

130. Pr. EL AOUD Rajae

Immunologie

131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Traumatologie Orthopédie

132. Pr. EL HASSANI My Rachid

Radiologie

133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur

Médecine Interne

134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*

Chirurgie Cardio- Vasculaire

135. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale

136. Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

137. Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie Pédiatrique

138. Pr. HADRI Larbi*

Médecine Interne

139. Pr. HDA Ali*

Médecine Interne

140. Pr. HASSAM Badredine

Dermatologie

141. Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

142. Pr. JELTHI Ahmed

Anatomie Pathologique

143. Pr. MAHFOUD Mustapha

Traumatologie Orthopédie

144. Pr. MOUDENE Ahmed*

Traumatologie Orthopédie

145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*

Neurologie

146. Pr. OULBACHA Said

Chirurgie Générale

147. Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie

151. Pr. ABDELHAK M'barek

Chirurgie - Pédiatrique

152. Pr. BELAIDI Halima

Neurologie

153. Pr. BARHMI Rida Slimane

Gynécologie Obstétrique

154. Pr. BENTAHILA Abdelali

Pédiatrie

155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali

Gynécologie -Obstétrique

156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Traumatologie -Orthopédie

157. Pr. CHAMI Ilham

Radiologie

158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Ophtalmologie

159. Pr. EL ABBADI Najia

Neurochirurgie

160. Pr. HANINE Ahmed*

Radiologie

161. Pr. JALIL Abdelouahed

Chirurgie Générale

162. Pr. LAKHDAR Amina

Gynécologie Obstétrique

163. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane

Réanimation Médicale

165. Pr. AMRAOUI Mohamed

Chirurgie Générale

166. Pr. BAIDADA Abdelaziz

Gynécologie Obstétrique

167. Pr. BARGACH Samir

Gynécologie Obstétrique

168. Pr. BELLAHNECH Zakaria

Urologie

169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*

Urologie

170. Pr. BENZAOUZ Mustapha

Gastro-Entérologie

171. Pr. CHAARI Jilali*

Médecine Interne

172. Pr. DIMOU M'barek*

Anesthésie Réanimation

173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*

Anesthésie Réanimation

174. Pr. EL MESNAOUI Abbas

Chirurgie Générale

175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Oto-Rhino-Laryngologie

176. Pr. FERHATI Driss

Gynécologie Obstétrique

177. Pr. HASSOUNI Fadil

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

178. Pr. HDA Abdelhamid*

Cardiologie

179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Urologie

180. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Ophtalmologie

182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie

214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique

278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil

Anesthésie-Réanimation

280. Pr. AOUAD Aicha

Cardiologie

281. Pr. BALKHI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

282. Pr. BELMEKKI Mohammed

Ophtalmologie

283. Pr. BENABDELJLIL Maria

Neurologie

284. Pr. BENAMAR Loubna

Néphrologie

285. Pr. BENAMOR Jouda

Pneumo-phtisiologie

286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae

Cardiologie

288. Pr. BENOUACHANE Thami

Pédiatrie

289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Dermatologie

290. Pr. BERRADA Rachid

Gynécologie Obstétrique

291. Pr. BEZZA Ahmed*

Rhumatologie

292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida

Cardiologie

294. Pr. BOUMDIN El Hassane*

Radiologie

295. Pr. CHAT Latifa

Radiologie

296. Pr. CHELLAOUI Mounia

Radiologie

297. Pr. DAALI Mustapha*

Chirurgie Générale

298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*

Radiologie

299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira

Gynécologie Obstétrique

300. Pr. EL HIJRI Ahmed

Anesthésie-Réanimation

301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid

Neuro-Chirurgie

302. Pr. EL MADHI Tarik

Chirurgie-Pédiatrique

303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid

Ophtalmologie

304. Pr. EL OUNANI Mohamed

Chirurgie Générale

305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil

Radiologie

306. Pr. ETTAIR Said

Pédiatrie

307. Pr. GAZZAZ Miloudi*

Neuro-Chirurgie

308. Pr. GOURINDA Hassan

Chirurgie-Pédiatrique

309. Pr. HRORA Abdelmalek

Chirurgie Générale

310. Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation

311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *
330. Pr. BELGHITI Laila
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
332. Pr. BENBOUAZZA Karima
333. Pr. BENZEKRI Laila
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Gynécologie Obstétrique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro – Enterologie
Médecine Interne
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
347. Pr. HADDOUR Leila
348. Pr. HAJJI Zakia
349. Pr. IKEN Ali
350. Pr. ISMAEL Farid
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
352. Pr. KRIOULE Yamina
353. Pr. LAGHMARI Mina
354. Pr. MABROUK Hfid*
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
360. Pr. RACHID Khalid *
361. Pr. RAISS Mohamed
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
363. Pr. RHOU Hakima
364. Pr. RKIOUAK Fouad*
365. Pr. SIAH Samir *
366. Pr. THIMOU Amal
367. Pr. ZENTAR Aziz*
368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
370. Pr. AMRANI Mariam
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
375. Pr. BOULAADAS Malik
376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
377. Pr. CHERRADI Nadia
378. Pr. EL FENNI Jamal*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Anatomie Pathologique
Radiologie

379. Pr. EL HANCHI Zaki
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOUIRIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq
446. Pr. KILI Amina

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hematologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie

447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

**Au Nom de Dieu Clément et
Miséricordieux.**

Je dédie cette thèse :



A mon très cher père

Aucun mot ne saurait exprimer l'admiration et le profond respect que j'ai pour toi.

Ceci est le fruit de tes encouragements, de ton amour et de tes innombrables sacrifices pour faire de moi quelqu'un de meilleur.

Tu m'as transmis ta force de travail, ton sérieux, ton perfectionnisme, mais aussi ta grande sensibilité.

En témoignage de mon immense admiration, mon profond amour et de ma grande

reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi depuis ma naissance et tout au long de ces longues années.

Je te dois tout, et j'implore
le tout puissant de te prêter longue vie
et bonne santé pour que
je puisse te combler de bonheur.

A ma très chère mère

Je ne peux te dédier ce
travail puisqu' il t'est dû. Sans toi,
sans ton affection, ton

dévouement, tes sacrifices, tes
conseils et tes prières, je n'aurais
jamais pu poursuivre cette voie

Tu as su être la lumière qui
guide mes pas, la couverture qui me
protège du froid, la

force qui m'entoure de ses bras .Tu
as su être tout simplement ma maman
chérie.

Tu m'as transmis ta sagesse,
ta sensibilité et ta grandeur d'âme.

Aucune phrase ne saurait
exprimer le profond amour inconditionnel
que je te

porte et la grande reconnaissance
pour tous les sacrifices que tu as
consentis pour faire de moi

ce que je suis.

Que dieu te garde et te
procure santé, bonheur et longue vie pour
que je puisse te combler

à mon tour et te rendre fière de moi.

A

mon très cher frère

Que pourrai-je te dire pour exprimer les sentiments les plus profonds d'amour que j'éprouve pour toi. Rien au monde ne pourrait le décrire.

Tu as su être Nizar, mon meilleur ami .mon confident.mon conseiller et mon grand frère protecteur.

Tu as toujours été là pour moi, compréhensif, aimant et attentionné.

Tu m'as transmis ton sérieux, ta sagesse, ta tolérance, ta joie de vivre et ta bonté d'âme.

Merci de faire partie indissociable de ma vie et de mon cœur, d'être ce que tu es, toujours fidèle à toi même digne de mon frangin adoré.

Je t'adore. Que Dieu te protège, te procure santé, longue vie, bonheur, réussite et fasse de toi un « Grand Homme ».

A la mémoire de ma chère grand-mère Isa

Etre exceptionnelle que tu as été, tu resteras toujours mon modèle, toujours dans mon cœur et dans mon âme.

Aucun mot Milala ne pourra exprimer mon amour et mon attachement.

Merci pour ton affection et tes prières qui m'accompagnent toujours et illuminent mon chemin

Que miséricorde et clémence soient sur toi.

A mon grand père

Haj Taher

En témoignage de mon profond respect et de mon grand amour, je te dédie ce travail.

Ta présence et ta sagesse nous comble de bonheur. Tu es l'exemple même de la bonté d'âme.

Puisse Dieu Basidi te prêter santé et longue vie.

A la mémoire de mes grands parents paternels

J'aurai voulu vous connaître. Que miséricorde et clémence soient sur vous.

A ma famille paternelle

Oncle Abdelhamid, son épouse Fouzia, mes cousins Anouar, son épouse Marwa et à ma petite sœur et amie, que j'adore, Jihane. Oncle Abdelhak, Son épouse Insaf et mes cousins Aicha et Saad.

Oncle Abdelmadjid, son épouse Bahia et mon cousin Mehdi.

Tante Rachida ma deuxième maman que je chérie fort et son mari Ihssan.

Tante Amina, son mari Abdelaziz et mes cousins Walid et Souraya.

A

ma famille maternelle

Oncle Si Mohamed, son épouse Leila et mes cousins Abdessamie, Abdelalim et Basma.

Oncle Mhamed et son adorable famille.

Oncle Hamada, son épouse Leila et mes cousins Hamza et Smail.

Oncle Moustafa, son épouse Nabila et mes petites cousines Fatima Zohra et Chama.

Tante Lala, son mari Haj Otmane et mes cousins : Abdou et son épouse Sanae, Sifo et son épouse Leila, Houda et son mari Hsein, Salima, Kamal et mes petits cousins.

Tante Kebira, son mari Si Ali et mes cousins : Hamid, Amine et son épouse Sakina, Abdelah et Madiha ma grande sœur, confidente et meilleure amie, pour tous les moments de folie qu'on a passé ensemble, pour toutes les discussions sans fin qu'on a eu, merci ma chérie d'être ce que tu es.

Tante Malika, son mari Ahmed et mes cousins Mohanad et Dania.

Tante Fatima, son mari Abdelaziz et mes cousins Badr, Hala, Hiba et Aicha.

Tante Zineb, son mari Zakaria et mes cousins Amina, Youssef et Yassine.

Tante Jamila, son mari Nabil et mes cousins Inas et Saif.

Recevez ce travail en témoignage de mon profond amour et attachement. Puisse Dieu vous garder unis pour la vie entière et vous combler de bonheur et de prospérité.

A

mes amis de coeur

Najwa ma meilleure amie et soeur : Pour tous les moments de délire qu'on a passé ensemble, nos rires et nos larmes. Merci de faire partie de ma vie. Que notre amitié dure pour toujours.

Que dieu vous protège Adil et toi, vous procure santé et vous guide vers le chemin du bonheur et de la sérénité.

Sophia mon amie d'enfance : Puisse Dieu te combler de bonheur.

Hadya, Meriam B, khadija, Zineb H, Mouna A ... : Aux bons moments passés en votre compagnie, que Dieu vous protège.

Mounia, Islam, Yassine, Hatim, Zineb, Yassir, Meriam, Manal, Souhail, Saad, Anabelle, ... : Aux merveilleux moments qu'on a vécu, merci d'exister et d'être

pour moi des amis exceptionnels sur qui je peux conter. Que Dieux vous garde et préserve notre amitié.

A mes collègues et amis

Imane et Siham : En témoignage de mon amitié sincère et ma grande affection .Puisse Dieu vous réserver tout le bonheur et le succès que vous méritez et préserver notre belle amitié.

Loubna : A toutes ces belles années et périodes de préparation passées ensemble. Que Dieu tout puissant vous comble, Azdine et toi, de bonheur.

Asmae, Intisar, Wafae, Nada, Salma, Amal, Manal, Marwa, Imane D ...: En souvenir des bons moments passés ensemble.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est guère celui du cœur.

Remerciements

A notre Maître et président
de Jury

**Monsieur le Professeur
Charki Haimeur
Professeur d'Anesthésie -
Réanimation
Chef de service de la
réanimation médicale de
l' HMIMV de Rabat**

C'est pour nous un immense
honneur d'accepter la
présidence de notre jury de
thèse.

Qu'il nous soit permis de
témoigner à travers ces
quelques lignes, notre
admiration pour vos
compétences et notre estime
pour vos qualités humaines.

Nous vous prions d'agréer,
Monsieur le professeur,
l'expression de notre
profonde reconnaissance.

**A notre Maître et rapporteur
de Thèse**

**Monsieur le Professeur
Hicham Balkhi**

**Professeur d'Anesthésie -
Réanimation**

**A la réanimation médicale
de l'HMIMV
de Rabat**

Nous sommes très heureux de
pouvoir vous exprimer toute
notre reconnaissance pour
votre encadrement et pour
tous les efforts que vous

avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Durant ce travail nous avons pu apprécier vos nombreuses qualités scientifiques et humaines.

Merci pour nous avoir fait confiance et permis de réaliser ce projet malgré vos énormes responsabilités.

Veillez croire en notre sincère gratitude et en notre profond respect.

**A notre Maître et juge de
thèse
Monsieur le Professeur
Khalid Abidi
Professeur agrégé en
réanimation médicale
de l'hôpital Ibn Sina, CHU de
Rabat**

Nous vous remercions
vivement de l'honneur que
vous nous faites en siégeant
parmi notre jury.

Nous vous prions de croire
cher Maître, en l'expression
de notre grande estime et
notre sincère reconnaissance.

**A notre Maître et juge de
Thèse
Monsieur le Professeur
Hicham Azendour
Professeur Agrégé en
réanimation médicale
de l'HMIMV de Rabat**

Vous nous faites un grand
honneur en acceptant de
siéger parmi notre jury.

Nous avons toujours admiré,
votre compétence, votre
gentillesse, votre
générosité, votre accueil
sympathique ainsi que vos
qualités humaines.

Veillez croire cher maître
en l'expression de notre
sincère gratitude et notre
profond respect.

**A notre Maître et juge de
Thèse
Monsieur le Professeur
Kamal Doghmi
Professeur Agrégé
d'Hématologie
de l'HMIMV de Rabat**

Nous vous remercions
vivement pour le grand
honneur de vous avoir à juger
cette thèse.

Veillez croire cher maître
en l'expression de notre
profond respect pour votre
compétence et humanité.

**A notre Maître Monsieur le
Professeur
Mostafa Bahji
Professeur Assistant
d'Hématologie
de l'HMIMV de Rabat**

Merci infiniment pour votre
aide précieuse, vos

conseils et vos suggestions
pertinentes qui nous ont
énormément servis dans ce
travail.

Nous ne saurons exprimer en
quelques mots nos sincères
remerciements.

Veillez croire en
l'expression de notre sincère
considération et notre
profond respect.

SOMMAIRE

Liste des figures et tableaux.....	1
Liste des abréviations	3
Introduction	5
Matériel et méthode	8
I- Matériel d'étude.....	9
1- Présentation de l'étude	9
2- Critères d'inclusion	9
II- Méthode d'étude.....	9
1- Recueil des données	9
1-1- Données démographiques	9
1-2- Motif d'admission.....	10
1-3- Scores de gravité	10
1-4- Notion de sepsis	10
1-5- Syndrome inflammatoire.....	10
1-6- Critères cliniques de SAM	10
1-7- Critères biologiques du SAM	11
1-8- Médullogramme	11
1-9- Défaillances viscérales	11
1-10- Données thérapeutiques.....	11
1-11- Données évolutives	11
2- Etude des données	11
Résultats	12
I- Incidence.....	13
II- Caractéristiques des patients	13
1- Age.....	13
2- Sexe	13
3- ATCD.....	14
4- Motif d'admission	14
5- Score de gravité.....	14
6- Notion de sepsis	14
7- Critères cliniques.....	15
8- Critères biologiques	15
9- Syndrome inflammatoire	16
10- Médullogramme.....	17
11- Défaillances viscérales.....	17
12- Traitement	18
13- Evolution	18
Discussion	22
I- Historique	24
II- Epidémiologie du SAM	26
1- Incidence	26
2- Age et sexe	27
3- Mortalité	28
III- Physiopathologie du SAM	30
1- Réponse TH1 physiologique	30

2- Activation lymphocytaire T, prolifération et différenciation macrophagique	31
3- Etat d'hypersécrétion cytokinique	32
4- Les maladies génétiques clés de la physiopathologie des SAM réactionnels	35
5- Lymphoprolifération, source de cytokines	38
6- SAM secondaires	41
IV- Diagnostic de SAM.....	45
1- Clinique	45
1-1- Fièvre	45
1-2- Organomégalie	47
1-3- Atteinte cutanée	47
1-4- Atteintes neurologiques centrales ou périphériques	48
1-5- Atteintes pulmonaires	49
1-6- Atteintes cardiaques	49
1-7- Atteintes digestives	49
1-8- Atteinte hépatique	50
1-9- Atteinte rénale	52
1-10- Défaillances multiviscérales	54
2- Biologique	56
2-1- Hémogramme	56
2-2- Etude de l'hémostase	59
2-3- Bilan hépatique	59
2-4- Autres tests biologiques	60
3- Cytologie et histologie	64
4- Critères diagnostiques	67
4-1- Histiocyte Society (FHL study group) 1991	67
4-2- Tsuda 1997	68
4-3- Imashuku 1997	68
V- Diagnostic étiologique	72
A- SAM primitifs de l'enfant.....	72
1- La lymphohistiocytose familiale	72
2- Le syndrome de Chediak-Higashi.....	73
3- Le syndrome de Griscelli	74
4- Le syndrome de Purtilo (X-linked lymphoproliférative syndrome)	74
B- SAM secondaires	76
1- Infections	79
1-1- Virales	79
1-2- Bactériennes	80
1-3- Fongiques et parasitaires	80
2- Néoplasies	83
2-1- Lymphoprolifération	83
2-2- Tumeurs solides métastatiques	84
3- Désordres immunitaires	84
3-1- Maladies de systèmes	84
3-2- Déficit immunitaire acquis	85
4- Facteurs iatrogènes	85
VI- Diagnostic différentiel.....	87

VII- Traitement	88
1- La prise en charge globale	88
2- Le traitement symptomatique	90
3- Le traitement spécifique	91
4- Le traitement étiologique	94
4-1- Dans les SAM primaires	94
4-2- SAM d'étiologie infectieuse	96
4-3- SAM d'étiologie lymphomateuse	97
4-4- SAM compliquant les maladies auto-immunes ou inflammatoires	98
VIII- Pronostic et facteurs de pronostic	101
1- Le pronostic	101
1-1- Dans les SAM héréditaires.....	101
1-2- Dans les SAM réactionnels	102
2- Les facteurs de mauvais pronostic.....	104
3- La mortalité	105
Conclusion	109
Résumés	111
Annexes	115
Bibliographie	121

Liste des figures et tableaux

- Figure 1 :** Prédominance masculine du SAM dans notre série.
- Figure 2 :** Caractéristiques cliniques du SAM dans notre série.
- Figure 3 :** Critères biologiques du SAM dans notre série.
- Figure 4 :** Défaillances viscérales du SAM dans notre série.
- Tableau 1 :** Résumés des éléments diagnostiques de notre série
- Figure 5 :** Incidence annuelle du SAM de l'adulte
- Figure 6 :** Boucle d'activation Th1.
- Figure 7 :** Physiopathologie du SAM.
- Tableau II :** Les cytokines et leurs effets clinicobiologiques dans le SAM.
- Figure 8 :** Syndrome d'hyperactivation macrophagique
- Figure 9 :** Activation anormale par une infection ou un déficit de l'immunomodulation
- Figure 10 :** Fréquence de la fièvre selon Karras et Larroche
- Tableau III :** Manifestations hépatiques chez les patients présentant un SAM.
- Tableau IV :** Fréquence des signes cliniques au cours du syndrome d'activation lymphohistiocytaire.
- Figure 11 :** Fréquence des atteintes hématologiques selon Larroche et Karras
- Figure 12 :** Fréquence de l'hyperferritinémie de l'hypertriglycémie et de l'hyperlacticoeshydrogénasémie d'après Larroche
- Tableau V :** Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique.
- Figure 13 :** Images 1 et 2 d'hémophagocytose.
- Figure 14 :** Facteurs infectieux et environnementaux selon Larroche

Tableau VI : Étiologie des syndromes d'activation lymphohistiocytaire réactionnels.

Tableau VII : Infections associées au syndrome d'activation macrophagique.

Figure 15 : Etiologies infectieuses selon Larroche

Tableau VIII : Étiologies des maladies de système compliquées de syndrome d'activation lymphohistiocytaire.

Algorithme 1 : Stratégie thérapeutique proposé à la suite de notre étude.

Figure 16 : Apport positif de la greffe allogénique et du protocole HLH-94 dans le SAM primaire.

Figure 17 : Pronostic du SAM secondaire.

Tableau IX : Mortalité du syndrome d'activation lymphohistiocytaire selon les études.

Tableau X : Facteurs pronostiques

Liste des abréviations

ADO :	Antidiabétiques oraux
ADP :	Adénopathie
Adré :	Adrénaline
ALAT :	Alanine Amino Transférase.
APACHE II:	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASAT :	Aspartate Amino Transférase
ATB :	Antibiotique
ATCD :	Antécédent
AVCI du TC :	Accident vasculaire cérébral ischémique du tronc cérébral
B :	Bicytopénie
BC :	Bilirubine conjuguée
BT :	Bilirubine totale
CIVD :	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CMV :	Cytomégalovirus
Créat :	Créatinine
CRP :	Protéine C réactive
CTL :	Lymphocytes cytolytiques.
DD :	D-Dimères.
DID :	Diabète insulino dépendant
DNID :	Diabète non insulino dépendant
EBNA :	Epstein Barr Nucléar Antigen
EBV :	Virus Epstein-Barr
EDC :	Etat de choc
Fas :	Apoptosis stimulating fragment
Fas-L:	Fas ligand
FLH:	Lymphohistiocytose Familiale
GCS:	Glasgow coma score
GM-CSF:	Granulocyte–macrophage colony-stimulating factor
Hb :	Hémoglobine
HD :	Hémodynamique
Hgiq :	Hémorragique
HHV6 :	Herpès virus humain type 6
HIV :	Virus de l'immunodéficience humaine
HLA :	Human leukocyte antigen
HLH :	Lymphohistiocytose Hémophagocytaire.
HSMG :	Hépatosplénomégalie
HTA :	Hypertension artérielle
HTLV1 :	Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1
I – AHS:	Infection associated hemophagocytic syndrome

Ice:	Insuffisance
Ig IV:	Immunoglobulines intraveineuses
IL:	Interleukine.
INFγ :	Interféron Gamma
L- AHS:	Lymphoma associated hemophagocytic syndrome
LCR:	Liquide céphalo-rachidien
LDH :	Lactitodeshydrogenase
LODS:	Logistic Organ Dysfunction System
LPL:	Lipoprotéine lipase
Ly T:	Lymphocyte T
M-CSF:	Macrophage Colony Stimulating Factor
MNE :	Méningo encéphalite
MS :	Maladie de système
NFS :	Numération formule sanguine
NK :	Natural Killer
NSE :	Nutrition parentérale
NTA :	Nécrose tubulaire aigue
P :	Pancytopénie
PAL :	Phosphatase alcaline
PDF :	Produits de dégradation de la fibrine.
PQ :	Plaquette
RHE :	Rééquilibrage hydro électrolytique
SALH :	Syndrome d'activation lympho histiocytaire
SAM :	Syndrome d'activation Macrophagique.
SAP :	SLAM associated protein
SDRA :	Syndrome de détresse respiratoire aigue
SIADH :	Sécrétion inappropriée de l'hormone anti diurétique
SIDA :	Syndrome d'immunodéficience acquise
sIL2-R :	Récepteur soluble de l'IL2
SLAM :	Stimulating lymphocytic activation molecule
TCA :	Taux de Céphaline activée.
TG:	Triglycéride
TGF-β:	Transforming growth factor beta
Th(1, 2) :	Lymphocyte T Helper(1, 2)
TNFα :	Tumor Nécrosis Factor Alpha
TP :	Temps de Prothrombine
Ttt :	Traitement
VA :	Ventilation assistée
VEGF :	Vascular endothelial growth factor
VHA :	Virus de l'hépatite A
VHB :	Virus de l'hépatite B
VP16 :	Etoposide
VRS :	Virus respiratoire syncytial
VS :	Vitesse de sédimentation
VZV :	Virus varicelle –zona

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), appelé aussi syndrome d'hémophagocytose ou syndrome d'activation lympho-histiocytaire, est une maladie rare mais potentiellement fatale traduisant un désordre immunologique d'origine variable. Il s'agit d'une prolifération et d'une activation inappropriée des macrophages normaux dans la moelle, en réponse à un orage cytokinique.

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive.

Il existe deux principaux cadres nosologiques :

- Les SAM dits « primaires », regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement les nouveaux-nés et les nourrissons avec des 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 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 ou infectieuses [1].

La fréquence du SAM est difficile à évaluer car le diagnostic est souvent tardif et nécessite des preuves histologiques obtenues par des prélèvements médullaires, ganglionnaires, hépatiques voire spléniques. De ce fait, une grande partie des syndromes hémophagocytaires modérés et d'évolution spontanée

favorable, associés à des causes infectieuses notamment virales, est sous-estimée.

En milieu de 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 multi viscérale [2].

La fréquence des cas observés dans certaines séries autopsiques suggère que son incidence est plus élevée qu'il n'est généralement reconnu. 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. L'incidence du SAM est évaluée grossièrement entre 0,8 et 4 % des myélogrammes étudiés [3,4]. L'évolution est fatale dans près de 50 % des cas, soulignant la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoces.

Nous rapportons dans ce travail sept cas de SAM secondaires diagnostiqués au service de réanimation médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat au cours de l'année 2009. A travers ces observations et d'une large revue de la littérature, nous discuterons en premier de l'épidémiologie, la physiopathologie, des étiologies et enfin de la prise en charge thérapeutique et du pronostic de ce syndrome.

Matériel et Méthode

I) Matériel d'étude :

1. Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive d'une série de cas colligés dans le service de Réanimation médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, durant la période allant de Janvier à Novembre 2009.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude, les patients admis au service et ayant présenté un syndrome d'activation macrophagique.

Ce dernier a été retenu devant l'association d'une cytopénie périphérique (mono, bi ou pancytopenie) à une réaction d'hémophagocytose, avec la présence de macrophages activés à l'étude de la moelle osseuse.

II) Méthode d'étude :

1. Recueil des données :

Les différents paramètres sont notés sur une fiche d'exploitation pré établie (Annexe 1).

1.1. Données démographiques :

Ils comprenaient : l'âge, le sexe et les ATCD éventuels des patients

1.2. Motif d'admission.

1.3. Scores de gravité :

Deux scores de gravité sont déterminés pour chaque malade en utilisant les paramètres recueillis durant les 24 premières heures d'hospitalisation en réanimation.

- APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation) (Annexe2).
- LODS (Logistic organ dysfunction system) (Annexe 3).

1.4. Notion de sepsis :

Comprenant le foyer infectieux, le germe en cause et son profil de sensibilité aux ATB.

1.5. Syndrome inflammatoire :

On a noté les chiffres de la CRP et l'intervalle de dosage de la procalcitonine lorsqu'ils sont réalisés.

1.6. Critères cliniques du SAM :

On a relevé la présence ou l'absence de signes cliniques de SAM en particulier : les anomalies de la température (hypo ou hyperthermie), l'existence éventuelle d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, d'adénopathies périphériques et/ou de lésions cutanéomuqueuses évocatrices.

1.7. Critères biologiques du SAM :

Comprenant les données hématologiques et biochimiques entrant dans le cadre du SAM.

1.8. Médullogramme :

On a noté la date de la réalisation de la ponction sternale et les résultats de son étude cytologique.

1.9. Défaillances viscérales :

On a noté les défaillances viscérales, précédents, consécutives ou survenant de façon concomitante au SAM.

1.10. Données thérapeutiques :

- Traitement spécifique.
- Traitement non spécifique.

1.11. Données évolutives :

- Durée du séjour.
- Survie ou décès.

2. Etude des données :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive d'une série de cas. Nous avons noté les différentes caractéristiques de chaque patient ayant présenté un SAM.

Résultats

I) Incidence :

Durant la période d'étude, sept patients ont été colligés dans notre série, parmi les 180 patients admis dans le service durant la même période. Ce qui correspond à une incidence de 4%.

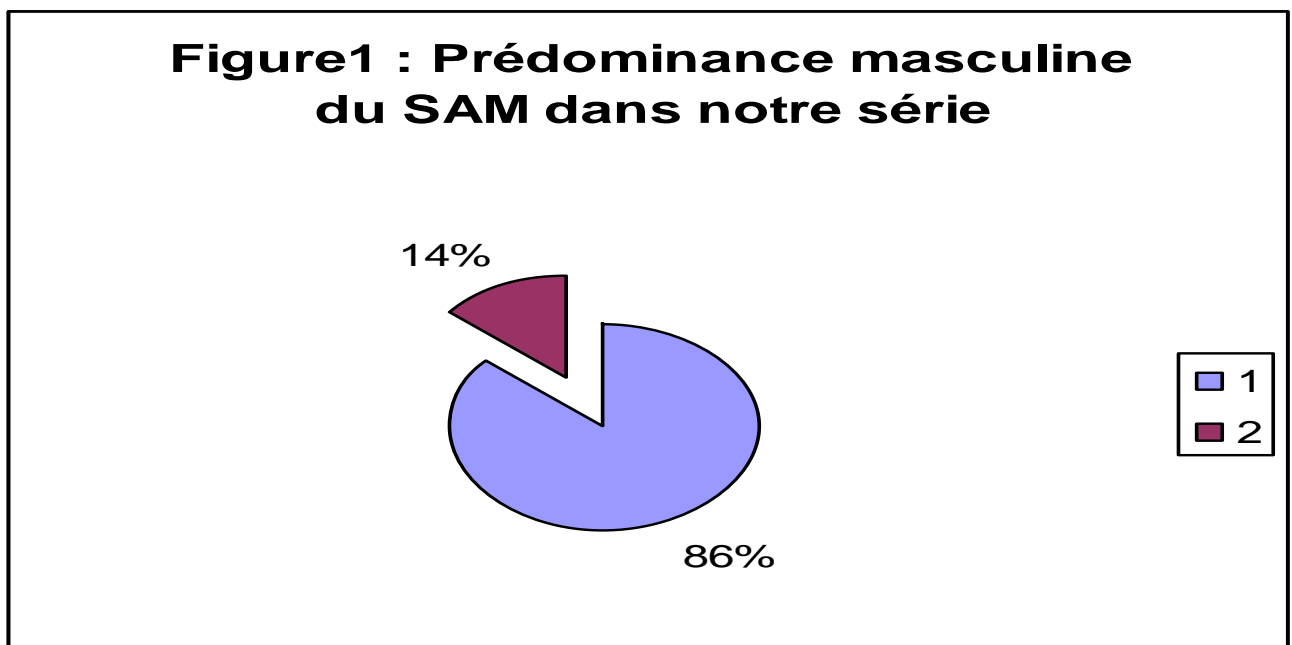
II) Caractéristiques des patients :

1. Age :

L'âge moyen a été de 54 ans avec des extrêmes de 23 et 70 ans.

2. Sexe :

Nous avons colligé 6 hommes et 1 femme.



1 : sexe masculin.

2 : sexe féminin.

3. ATCD

Nos sept patients avaient un terrain de comorbidité, à savoir :

- 4 cas de diabète.
- 2 cas d'HTA.
- 1 ATCD d'insuffisance rénale chronique.
- 1 ATCD de tuberculose ganglionnaire.

4. Motif d'admission :

- 5 patients ont été admis au service pour troubles de la conscience.
- 1 patient a été admis pour sepsis sévère.
- 1 patient a été admis pour syndrome de détresse respiratoire aigue.

5. Score de gravité :

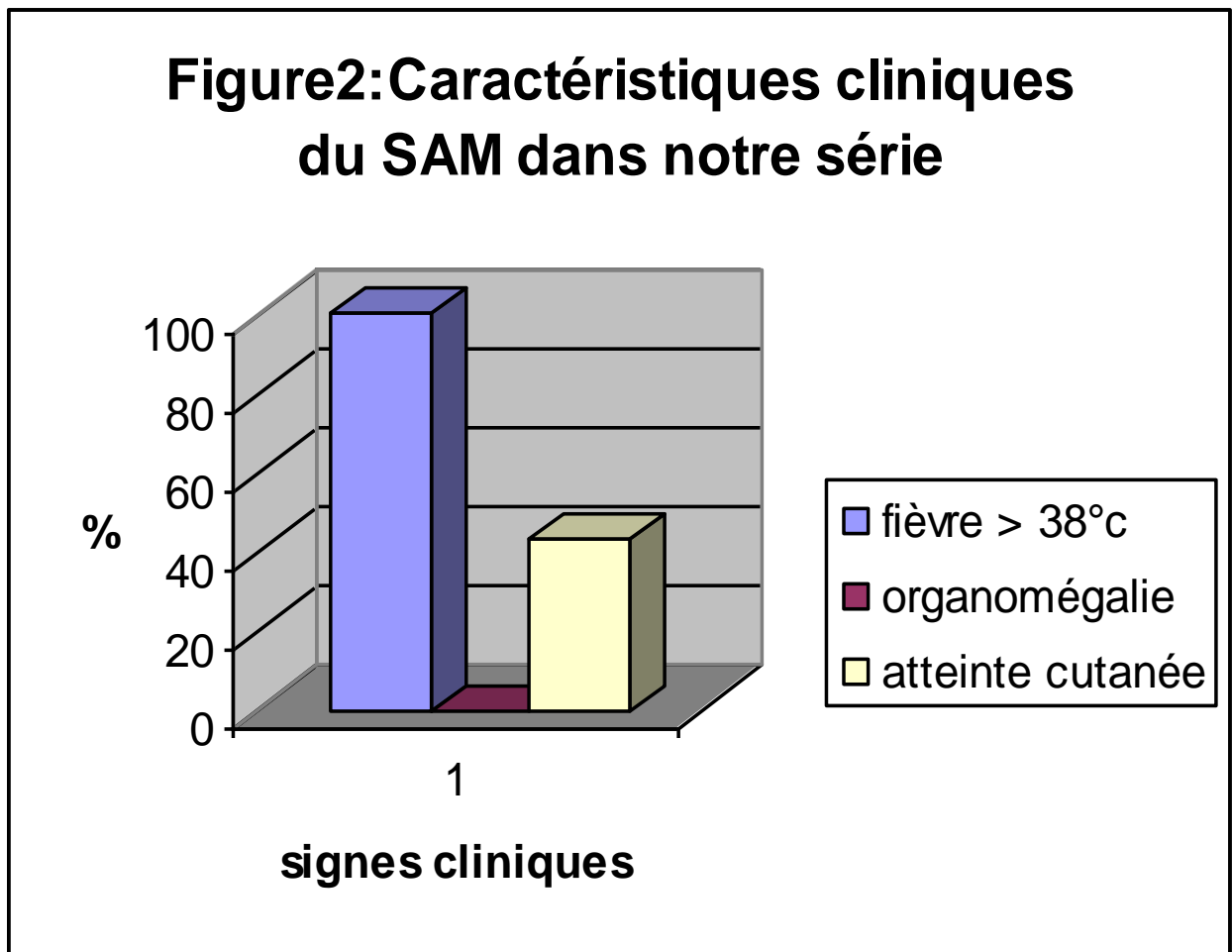
- L'APACHE II a été en moyenne de 28,14 avec des extrêmes de 17 et 39.
- Le LODS a été en moyenne de 11,5 avec des extrêmes de 9 et 20.

6. Notion de sepsis :

Nous avons noté une infection bactérienne pulmonaire dans 4 cas (à acinétobacter baumani et pseudomonas Aeruginosa, klebsiella pneumoniae et sténotrophomonas) et une méningo-encéphalite à pneumocoque dans les 3 autres cas.

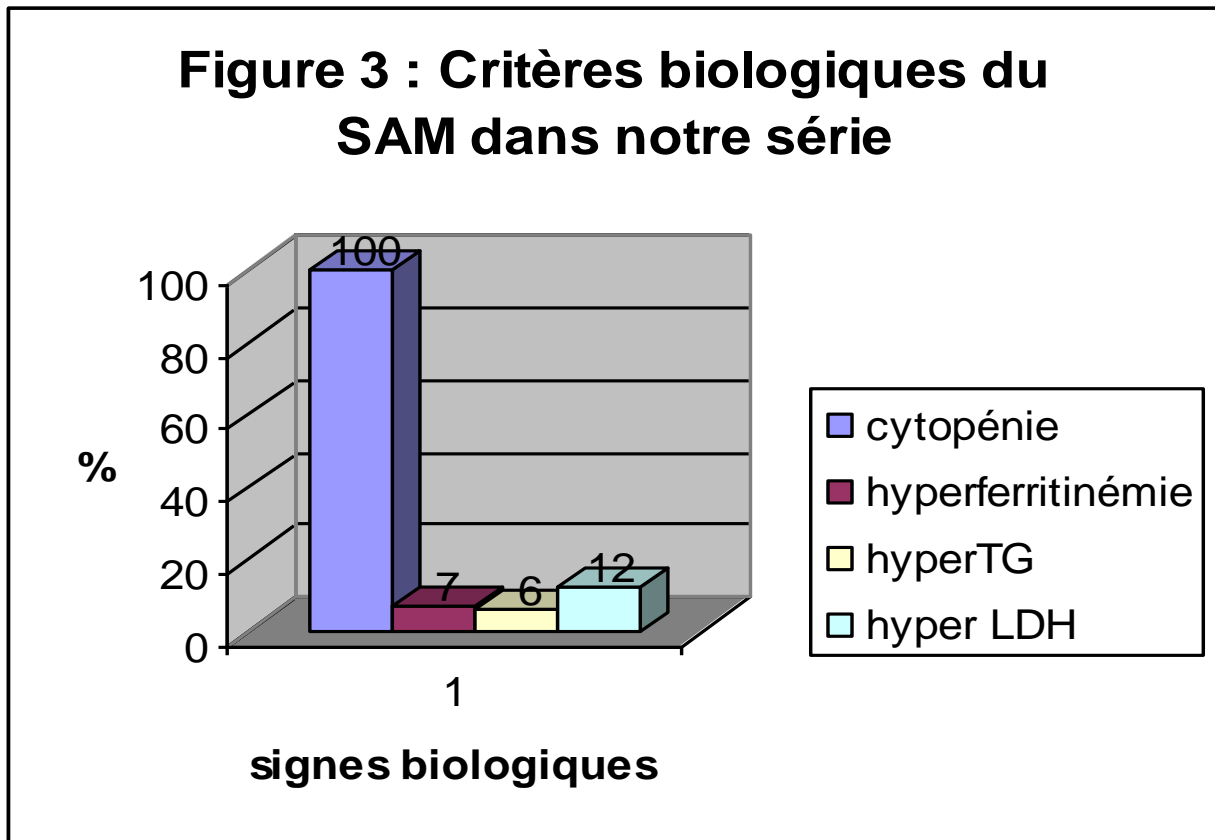
7. Critères cliniques :

- Fièvre $>38^{\circ}\text{c}$ constante dans les 7 cas, avec une hypothermie à la fin pour 3 cas.
- Organomégalie : On n'a noté aucun cas d'HS MG ni ADP dans les 7 cas.
- Atteinte cutanée : (3/7) avec un purpura vasculaire (1cas), des lésions maculaires (1cas) et un ictère cutanéomuqueux (1cas).



8. Critères biologiques :

- Cytopénie avec une anémie et une thrombopénie constantes dans les 7 cas (Pancytopénie dans 4 cas et une bicytopénie dans 3 cas).
- Hyperferritinémie dans 4/4 faits et $>1000\text{ug/l}$ dans 2/4, avec une moyenne de $1504,75\text{ ug/l}$ et des extrêmes de 500 et 3384 ug/l.
- Hypertriglycémie dans 2/5 faits, avec une moyenne de $3,29\text{g/l}$ et des extrêmes de 2,73 et 3,86 g/l.
- Augmentation de LDH dans 5/6 faits, avec une moyenne de $707,6\text{ UI/l}$ et des extrêmes de 393 et 1181UI/l.



9. Syndrome inflammatoire :

Constant dans tous les cas, la CRP a été en moyenne de 274mg/l avec des extrêmes de 110 et 527mg/l.

Le dosage de la calcitonine n'a pas pu être effectué chez tous les patients.

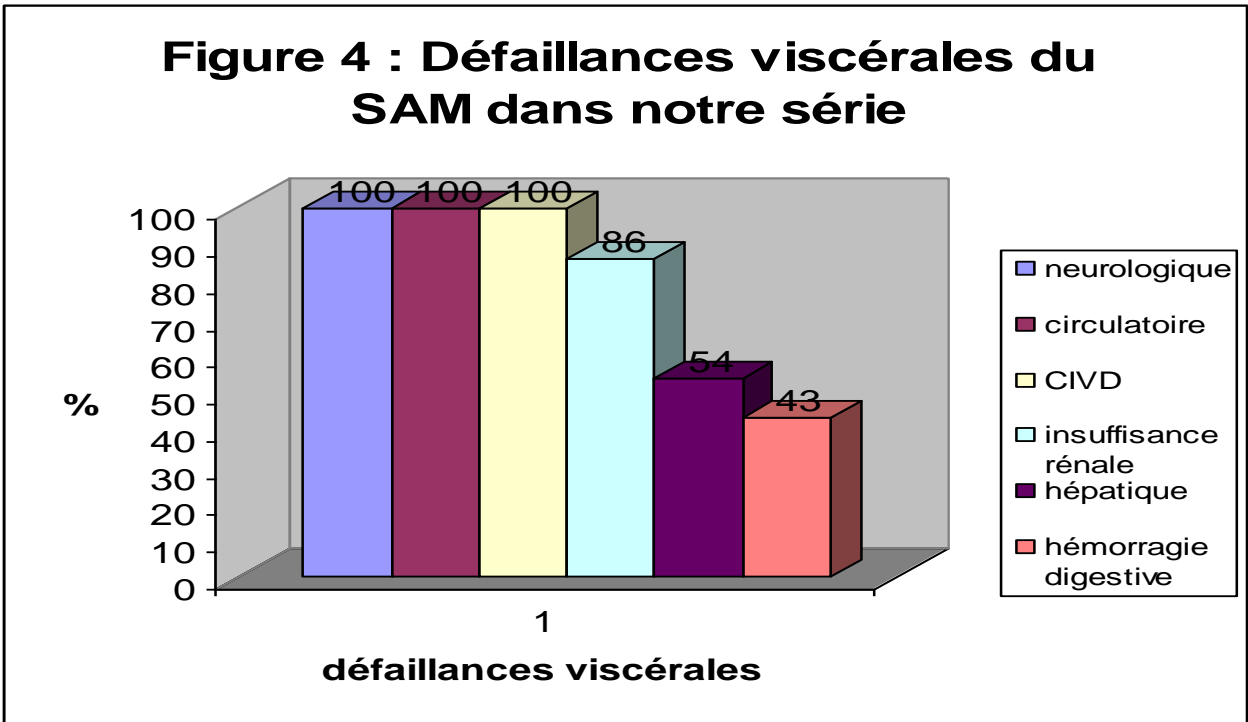
10. Médullogramme :

Il a objectivé une moelle riche ou diluée avec de nombreux macrophages activés, sans anomalies cytonucléaires et avec des images d'hémophagocytose, dans tous les cas.

11. Défaillances viscérales :

On a noté les défaillances viscérales suivantes :

- Neurologique, circulatoire, hématologique avec CIVD et respiratoire dans 7/7cas, avec infiltrat interstitiel pulmonaire dans 4cas.
- Rénale avec insuffisance rénale dans 6/7cas.
- Hépatique (4/7) avec cytolyse dans 3/4 et cholestase dans 2/4 cas.
- Digestive à type de syndrome hémorragique dans 3/7 cas.



12) Traitement :

Il a été symptomatique et étiologique chez tous les patients.

Aucun patient n'a reçu un traitement spécifique du SAM.

13) Evolution :

Elle a été défavorable avec le décès des sept patients de notre série.

La durée d'hospitalisation a été de 14j en moyenne, avec des extrêmes de 3 à 23 jours.

Les résultats de notre travail ont été exposés sur des tableaux récapitulatifs des observations de nos patients, comme suit : (Tableau 1)

Tableau 1 : Résumés des éléments diagnostiques du SAM dans notre série.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Total
Age (ans)	66	46	55	73	23	70	50	54
Sexe	M	M	M	M	M	F	M	6 M 1 F
Apache II	27	31	17	39	21	31	31	28,14
LODS	9	14	10	20	10	9	9	11,5
ATCD	-DNID -tabagique chronique	-Insuffisance rénale chronique	-UGD mal suivi	-Diabète -HTA	-tuberculose ganglionnaire traitée il y a 2ans	-Céphalées chronique -HTA méconnue	-DID sous insuline	-
Motif d'admission	SDRA sur vascularite	trouble de conscience +EDC septique	trouble de conscience fébrile	trouble de conscience fébrile	Ictère fébrile +sepsis sévère	perte de connaissance + crises convulsives	trouble de conscience fébrile	1 sepsis 5 trouble de conscience 1 SDRA
Etiologie	Infection bactérienne pulmonaire à acinétobacter baumani et pseudomonas Aeruginosa	MNE à pneumocoque	MNE à pneumocoque	MNE à pneumocoque	infection bactérienne pulmonaire sur sepsis sévère	infection bactérienne pulmonaire à klebsiella pneumoniae et sténotrophomonas sur AVCI du TC	une infection bactérienne pulmonaire à acinétobacter baumani sur coma hypo glycémique	4 infection bactérienne pulmonaire 3 MNE à pneumo
Signes cliniques : -fièvre (°c) -organomégalie (HSMG, ADP) -atteinte cutanée	+ (38,5) - + (Purpura vasculaire)	+ (38puis35) - -	+ (40 puis 35) - -	+ (39) - + (Lésions maculaires)	+ (38,7puis37) - + (Ictère CM +ecchymoses)	+ (38) - -	+ (38,2) - -	7/7 0/7 3/7
Signes biologiques : -cytopénie * Hb (g/dl) * Pq *PNN *Lymphocyte * Eosinophile (/mm3) -ferritine: élevé (ug/l)	Pancytopénie 7,9 44000 2400 300 0 + 3384	Pancytopénie 9,5 56000 1000 60 24 Non fait	Pancytopénie 10,6 30000 700 100 3 Non fait	Bicytopénie 10,5 23000 6500 800 0 Non fait	Pancytopénie 9,1 23000 2300 600 0 + 1201	Bicytopénie 8,3 18000 19800 500 0 + 500	Bicytopénie 8,6 4000 16800 500 0 + 934	4/7 P 3/7 B 4/4 faits

SAM en réanimation médicale

-LDH : élevé (UI/l)	+ 516	+ 1181	Normal 205	Non fait	+ 839	+ 393	+ 609	5/6 faits 2/5 faits 7/7
-TG : élevé (g/l)	+ 2,73	Non fait	Normal 0,85	Non fait	+ 3,86	Normal 0,58	Normal 0,54	
-CRP : élevé (mg/l)	+ 200	+ 467	+ 188	+ 527	+ 110	+ 261	+ 170	
M2dullogramme :								
- Lignées : (%)	20		34	10		12		
* Erythroblastique	63		49	59		73		
* Granulocytaire	17	Non calculés	15	22	Non calculés	15	Non calculés	
* Lymphoplasmocytaire	++		++++	+++		+++		
* Mégacaryocytaire	Non calculé		2	3		Non calculé		
* Monocytaire								
-Hémophagocytose	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	7/7
+macrophages activés								
Complications :								
-Neurologique:GCS(/15)	+ 10	+ 6	+ 3	+ 3	+ 3	+ 10	+ 3	7/7
-Circulatoire	+	+	+	+	+	+	+	7/7
-Respiratoire : SDRA	+ (infiltrat interstitiel)	+	+	+ (infiltrat interstitiel)	+ (infiltrat interstitiel)	+ (infiltrat interstitiel)	+	7/7 (4 infiltrats)
-Rénale : Ice rénale								6/7
* urée (g/l)	1,36	0,9		1,29	2,28	1,08	1,05	
* créatinine (mg/l)	22	38		57	63	7	14	
- Hématologique : CIVD								7/7
* TP (%)	50	37	41	36	29	48	37	
* TCA (s)	55	34	55	38	55	22,7	116,7	
* fibrinogène (g/l)	3		6	7,5	0,6	7,18	3,74	
* PDF (ug/l)	>20	Non faits	>20	>20	>20	>20	>20	
* DDimères (ug/l)	8,1		1,82	2-4	12,82	8,74	1,37	
-Hépatique								
+ (cholestase)		+ (cytolyse)	-	-	+ (cytolyse et cholestase)	-	+ (cytolyse)	4/7 3/4 Cytolyse 2/4 Cholestase
* BT (mg/l)	14	2			96		5	
* BC (mg/l)	8	2			82		Non fait	
* PA (UI/l)	161	89			192		226	
*ASAT (UI/l)	43	136			270		139	
* ALAT (UI/l)	22	67			225		65	
-Digestive : Hémorragie	-	-	+ vomito negro	-	+ gingivorragie	-	+ Saignement actif	3/7

SAM en réanimation médicale

Traitement : *symptomatique	-VA +sédation+adré -RHE -4 séances d'hémodialyse - transfusion de 2CG+1CPA pour sd hgiq	-VA +sédation+adré -RHE -4 séances d'hémodialyse	-VA +sédation+ adré -RHE	-VA +sédation+adré -RHE -une séance de dialyse	-VA +sédation+adré -RHE -une séance de dialyse -transfusion de 8CG	-VA +sédation+ adré -RHE	-VA +sédation+ adré -RHE -transfusion de 3CG+10CPA	
*Etiologique	Corticothérapie ATB	ATB	Corticothérapie ATB	Corticothérapie ATB	Corticothérapie ATB	ATB	corticothérapie ATB	
*spécifique	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	
Durée de séjour (jours)	23	4	17	3	9	20	21	14
Evolution : Décès	+	+	+	+	+	+	+	7/7

Discussion

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) est une pathologie individualisée suite aux travaux de Risdall en 1979 [5,6] et caractérisée par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage dont la traduction est une prolifération tissulaire d'histiocytes/macrophages activés avec une phagocytose des éléments figurés du sang [7].

On distingue deux formes. Le SAM primaire, survenant dans le cadre d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et le SAM secondaire à une infection, un lymphome, une maladie inflammatoire ou auto-immune.

Si la base génétique du SAM primaire commence à être décryptée et la prise en charge thérapeutique bien codifiée, il n'en est pas de même pour le SAM de l'adulte [7] dont le pronostic est sombre avec une mortalité proche de 50% [8]. En effet, le SAM de l'adulte est une entité diagnostiquée encore à l'heure actuelle tardivement parce qu'il n'existe aucun consensus pour son diagnostic. Ce dernier se base sur un ensemble de signes cliniques et biologiques non spécifiques, mais dont l'association doit être évocatrice et doit conduire à un examen cytologique ou histologique permettant le diagnostic [6].

I) Historique : [9, 10, 11, 12, 13]

La première dénomination et description clinique du SAM remonte à 1939 par Scott & Robb-Smith qui ont décrit une maladie à début brutal et à l'issue rapidement fatale, associant : fièvre, syndrome tumoral, pancytopénie et une prolifération histiocytaire médullaire. A cette entité ils attribuent le nom de « réticulose médullaire histiocytaire ».

En 1952 Farquhar et Claireaux lui donnent le nom de « réticulose hémophagocytaire familiale ».

Ce n'est qu'en 1979 que Risdall et coll. identifient « le syndrome hémophagocytaire réactionnel » résultant d'une prolifération histiocytaire bénigne incontrôlée témoignant d'une réponse immunitaire inadaptée avec des propriétés accrues d'hémophagocytose.

En 1983 Jaffe et al. montrent le rôle des Cytokines et des LT activés.

En 1987, l'Histiocyte society propose une classification concernant les pathologies impliquant les histiocytes en trois groupes :

*Classe I : Histiocytoses Langerhansiennes (exprimant des protéines S 100 et Cd1a+).

*Classe II : Histiocytoses non Langerhansiennes (cellules histiocytaires bénignes).

*Classe III : Histiocytoses malignes.

Le SAM fait partie de la classe 2 : « les histiocytoses non Langerhansiennes ».

C'est Imashuki et al en 1997 qui ont défini les critères de diagnostic pour le SAM primaire, transposables et largement utilisés dans le SAM de l'adulte.

Enfin en 2002 Karras et Hermine ont permis de chiffrer la fréquence des signes clinico-biologiques observés au cours du SAM.

II) Epidémiologie du SAM

1) *Incidence* : (figure 5)

Le diagnostic du SAM peut être méconnu dans les SAM d'origine virale, en particulier à parvovirus B19 chez l'immunocompétent, qui régressent spontanément [14], et chez les patients de réanimation où un myélogramme systématique devant un tableau clinico-biologique évocateur serait utile pour le mettre en évidence, en particulier dans les chocs septiques [15]. Ces données contribuent à fausser l'incidence du SAM secondaire.

Quand on calcule la prévalence du SAM à partir des prélèvements médullaires, celle-ci est estimée entre 0,8 et 1 % [16]. Cette approche devrait surestimer le SAM qui est une entité non seulement histologique, mais clinique et biologique. Malgré le manque d'études épidémiologiques prospectives récentes, le SAM reste cependant une pathologie rare.

- Au cours d'une étude menée à l'Hôpital de Baltimore entre 1982-1987 (Reiner, Médecine 1988), 0,8 % des adultes avaient une activation macrophagique. Dans cette étude Reiner et al évaluent, l'incidence annuelle, à environ quatre cas par an [17].
- L'incidence du SAM de l'adulte est très vraisemblablement sous estimée. En effet, dans la série de Stephan, une ponction sternale faite systématiquement chez 20 patients non immunodéprimés, hospitalisés en service de réanimation pour un choc septique et ayant une thrombopénie

inexpliquée, a mis en évidence un SAM chez 12 d'entre eux (60 %) [7] (Stephan, Clin Inf Dis, 1997).

- En France : Larroche a dénombré 85 cas sur 39 centres (Larroche, STV, 2003).

- Au Japon, environ 51 cas par an sont estimés par Imashuki pour les SAM à la fois primaires et secondaires.

- Au Maroc, nous ne disposons pas de données exactes. Il est nécessaire d'établir un questionnaire aux médecins internistes, infectiologues et réanimateurs pour évaluer l'incidence de patients atteints de SAM de l'adulte.

Dans notre série, l'incidence a été de 4%. Ce chiffre sous estime très probablement la vraie incidence, étant donné que ce diagnostic est souvent méconnue d'une part et vue la multiplicité des étiologies d'une fièvre ou d'une cytopénie en réanimation d'autre part.

2) Age et sexe :

- Le sexe ratio est variable selon les auteurs. On note une prédominance masculine (sexe ratio entre 1,2 et 2) pour Reiner et Coll et féminine pour Albert et Coll [18].

Dans notre série nous retrouvons une prédominance masculine avec 6 hommes pour 1 femme.

- Toutes les tranches d'âge peuvent être atteintes.

Dans notre travail, l'âge de nos patients varie de 23 à 70 ans avec une moyenne d'âge de 54 ans.

3) Mortalité:

Le taux de mortalité du SAM varie en fonction de la pathologie causale :
En ce qui concerne les SAM et VIH le taux de mortalité a atteint 70 %, tandis que pour les SAM et affections malignes, il est de l'ordre de 60 à 100 %, alors que pour les SAM et infections, le décès est survenu dans 20 à 40 % des cas [19].

Dans notre étude, nos sept patients sont tous décédés à la suite d'un sepsis sévère ou de défaillances viscérales à l'origine ou compliquant le SAM.

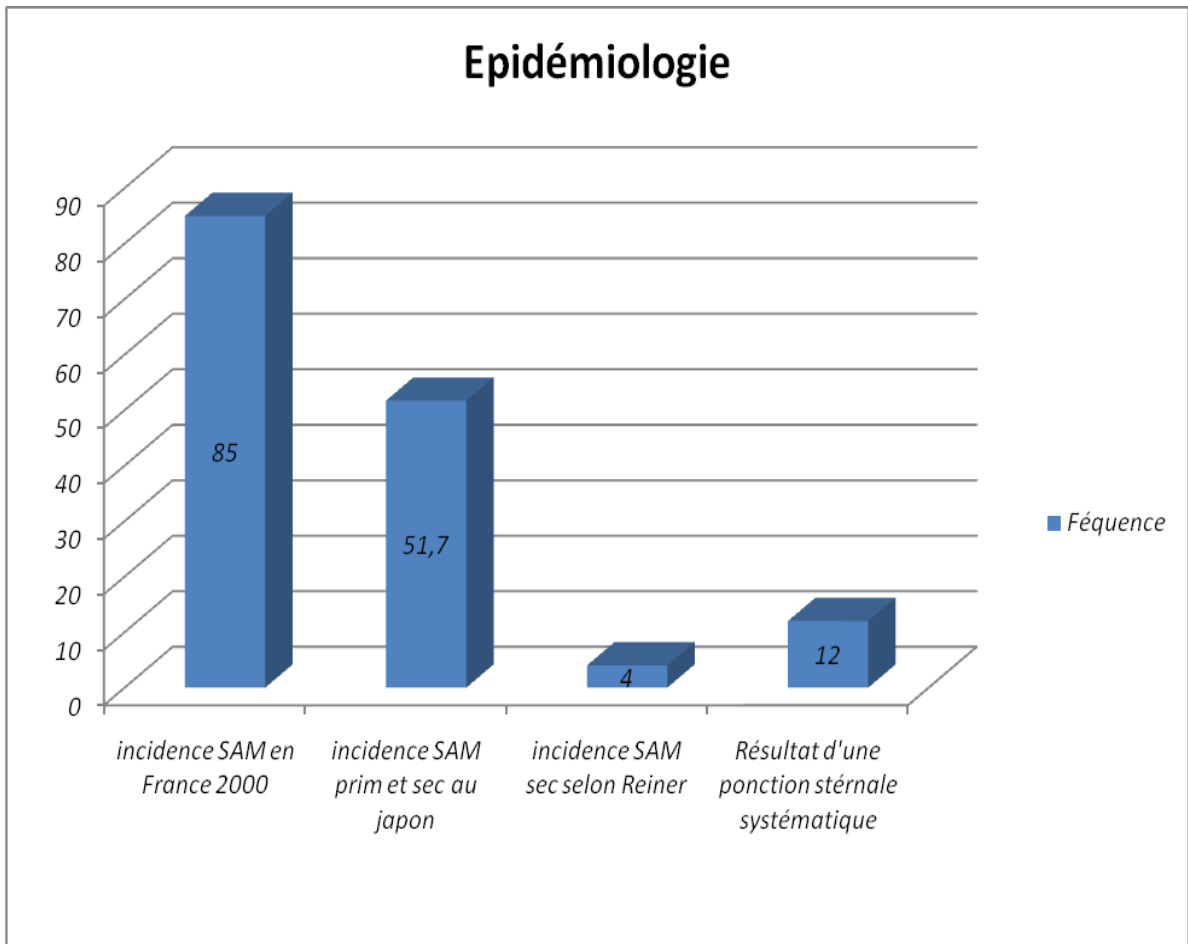


Figure 5: Incidence annuelle du SAM de l'adulte [6, 7, 17,18].

III) Physiopathologie du SAM

La physiopathologie du SAM reste à l'heure actuelle une énigme. Elle est centrée sur deux acteurs principaux : le macrophage et le lymphocyte T. Leur activation non contrôlée est à l'origine d'une hypercytokinémie responsable du tableau clinico-biologique [56].

L'anomalie primitive semble être centrée sur les lymphocytes T et l'activation des histiocytes macrophages en serait une conséquence [20].

1. Réponse Th1 physiologique :

La coopération entre histiocytes, macrophages, lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL) et Natural killer (NK), est l'élément central du SAM. Lors d'une agression par un agent pathogène viral ou intracellulaire, s'établit dans le système Th1, une boucle de coopération entre ces cellules afin d'augmenter l'efficacité du système CTL et la capacité de macrophagie et de prolifération des macrophages. Cette réponse est habituellement initiée par l'immunité naturelle NK et par les macrophages qui, après avoir phagocyté les agents pathogènes, présentent leurs antigènes à la surface en association avec HLA-DR. La réponse CTL est alors initiée et amplifiée par la production de TNF- α et d'IL-12 par les macrophages. Les CTL et les NK sécrètent à leur tour des cytokines regroupées sous le terme de « *phagocytosis inducing factor* » et regroupant l'IFN- γ , TNF- α , GM-CSF et le récepteur soluble à l'IL-2 (sIL-2R). La réponse s'amplifie en

boucle jusqu'à l'élimination de l'agent pathogène et disparition des cellules présentatrices d'antigène, puis elle s'éteint.

2. Activation lymphocytaire T, Prolifération et différenciation macrophagique :

Très rapidement ont été notés des signes d'hyperactivation lymphocytaire cytotoxique pure comprenant les cellules T et les cellules (NK) [21]. Les cellules T cytotoxiques CD8⁺ présentent des marqueurs d'activation tels qu'une surexpression de la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2 (IL-2) [CD25], de l'HLA-DR et de Fas. On retrouve aussi une élévation du récepteur soluble à L'IL-2 (sIL-2R) dans le sérum des patients [22]. Paradoxalement, il existe une tendance lymphopénique T8 périphérique en faveur d'une infiltration tissulaire par ces cellules [23]. L'activation se fait en faveur d'une réponse T helper Th1 cytotoxique avec une augmentation des taux sanguins des cytokines sécrétées par ces cellules : interféron (IFN)- γ , IL-12, IL-2, M-CSF et GM-CS et Fas-L [24], authentifiant le déséquilibre Th1–Th2. Les monokines produites par les macrophages sont aussi retrouvées à des titres très élevés : l'IL-1, l'IL-6, le TNF- α , et le G-CSF, ainsi que des facteurs de la coagulation (Facteurs V, VII, IX, X) et de la transferrine. L'IL-18 semble jouer également un rôle important en stimulant la sécrétion d'IFN- γ et d'IL-12 [25].

3. État d'hypersécrétion cytokinique :

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'amplification du SALH (Fig. 6). Tout se passe comme si la réponse Th1 ne pouvait s'éteindre et ne cessait de s'amplifier. Les taux extraordinaires de ces cytokines expliquent la symptomatologie clinique et biologique (Tableau II). Par exemple, le TNF- α participe à l'effet myélosuppresseur, à l'altération de l'état général et à l'hypertriglycémie [26].

En ce qui concerne les manifestations hépatiques, les arguments en faveur du rôle des cytokines dans la physiopathologie de la cholestase sont maintenant nombreux:

* Existence d'une cholestase intra-hépatocytaire sans obstacle au niveau des voies biliaires intra ou extra hépatiques. Régression complète de la cholestase lorsque la maladie guérit et sans séquelles.

* In vivo et in vitro, les cytokines pro inflammatoires sont cholestasiantes. Le TNF α provoque une cholestase chez l'homme [27]. L'IL1 diminue la sécrétion biliaire dans le modèle du foie isolé perfusé de rat [28], l'administration d'anticorps anti TNF α prévient la diminution de la sécrétion biliaire induite par les endotoxines [29].

Les progrès de la biologie moléculaire [30,31], ont permis de mieux comprendre les manifestations hépatiques en rapport avec les cytokines pro-inflammatoires. Il a été récemment montré que les cytokines pro-inflammatoires et les endotoxines entraînaient un syndrome de cholestase intra hépatocytaire 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 [31].

Le lien physiopathologique entre l'activation macrophagique et l'atteinte glomérulaire pourrait être la sécrétion d'un facteur d'hyperperméabilité glomérulaire au cours de cette tempête cytokinique qui accompagne le SAM. Plusieurs pistes expérimentales ont suggéré que le facteur de perméabilité libéré dans les phases actives du syndrome néphrotique idiopathique était sécrété par des lymphocytes activés [32].

Or le SAM est justement une situation pathologique caractérisée par une activation lymphocytaire extraordinaire et pourrait par ce biais provoquer l'hyperperméabilité glomérulaire. On sait justement que le TNF- α et l'IL-6, dont les taux plasmatiques sont extrêmement élevés au cours de la phase aiguë du SAM, ont des effets importants sur la perméabilité de la barrière glomérulaire [33,34]. Par ailleurs elles interfèrent avec la production intra rénale de VEGF, dont le rôle semble également essentiel dans le maintien de l'architecture glomérulaire et de la fonction endothéliale et podocytaire [35].

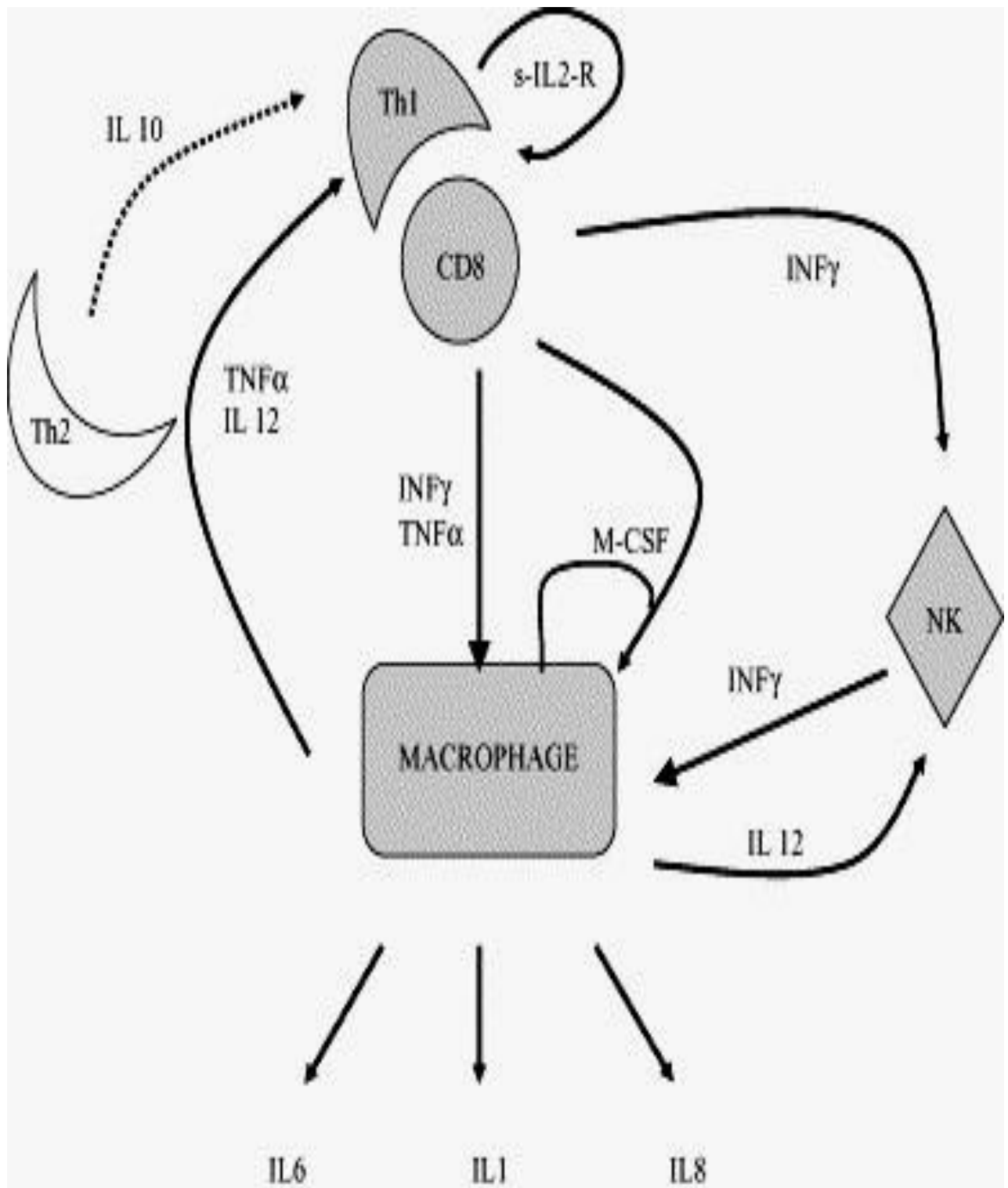


Figure 6 : Boucle d'activation Th1 [36].

4. Les maladies génétiques clés de la physiopathologie des SAM « réactionnels » :

Les SAM primaires sont observés dans des formes familiales d'histiocytose non Langerhansienne avec activation macrophagique. Ils ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du SAM. La symptomatologie est déclenchée par une infection. Les signes cliniques et biologiques sont identiques à ceux observés dans les formes réactionnelles en dehors d'une survenue précoce souvent dans la jeune enfance voire dès la naissance, d'atteintes neurologiques plus fréquentes et plus sévères et de la survenue de primo-infections virales fatales. La découverte par génétique positionnelle des gènes responsables a complètement modifié la compréhension de la physiopathologie du SAM. Ces déficits génétiques ont en commun d'altérer la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modifier 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. En présence d'un microorganisme le système 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'auto amplifie ainsi sans fin expliquant la prolifération lymphohistiocytaire responsable du syndrome tumoral et « l'orage cytokinique »

responsable des autres signes clinico-biologiques (Tableau II). Ces différents déficits sont :

- *La Lymphohistiocytose familiale (FHL - familial hemophagocytic lymphohistiocytosis)* est une maladie autosomique récessive débutant tôt dans l'enfance. Un premier locus de susceptibilité (9q21.3-22 pour FHL1) a été localisé mais le gène muté n'est pas encore identifié. Deux autres gènes ont été identifiés : celui codant pour la perforine (FHL2) et celui de Munc13-4 (FHL3). La perforine est la protéine effectrice contenue dans les granules de cytotoxicité [37], tandis que munc13-4 est indispensable à la fusion à la membrane cellulaire des granules [38].

- *Le syndrome de Chediak-Higashi* est une maladie rare autosomique récessive associant hypo pigmentation, tendance aux saignements itératifs et atteinte neurologique. La majorité des enfants atteints de ce syndrome vont développer des syndromes d'activation hémophagocytaire graves. Ceux qui survivent jusqu'à l'âge adulte développent des atteintes neurologiques progressives fatales. Des mutations du gène CHS1 codant pour le *lysosomal trafficking factor* aboutissent à des granules géants non fonctionnels aussi bien dans les cellules mélaniques et les synapses que dans les cellules cytotoxiques [39].

- *Le syndrome de Griscelli* est une maladie rare autosomique récessive caractérisée par une dépigmentation de la peau et des phanères et une susceptibilité aux infections virales. Certains patients développent des manifestations neurologiques précoces. Deux gènes responsables situés sur le bras long du chromosome 15 (15q21-22) ont été identifiés. Il s'agit des gènes

MYO-VA et RAB27A [40]. Ces gènes codent pour des protéines impliquées dans le transport intracellulaire des granules [40].

- *XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome)* ou syndrome de Purtillo est une maladie héréditaire rare, lié à l'X, caractérisée par des primo-infections EBV fatales chez des jeunes garçons [41]. Environ 50 % de ces tableaux sont expliqués par des mutations du gène codant pour SAP (SLAM associated protein). Le SAP est indispensable au signal intracellulaire d'une famille de récepteurs (SLAM) présents sur les lymphocytes T, NK et les monocytes–macrophages. Son déficit conduit paradoxalement à une diminution de la cytotoxicité et à une augmentation de la production d'INF- γ [42].

Il s'agit donc dans tous les cas de déficit de cytotoxicité. Asymptomatique jusqu'à ce que le système soit stimulé, ils s'expriment alors par une « hyper activation » paradoxale. Il est vraisemblable que les SALH d'origine infectieuse témoignent d'un déficit acquis ou non de même nature, au moins vis-à-vis du germe en question. D'ailleurs un déficit immunitaire est effectivement noté dans 40 à 60 % des SALH rapportés dans la littérature. Quand ce ne sont pas des déficits primitifs, il s'agit le plus souvent d'infection à VIH ou de traitement immunosuppresseur prescrit pour des maladies de système ou en post transplantation. La relation qu'entretient le SAM avec les pathogènes infectieux est complexe. En effet, les infections peuvent être le « trigger », elles viennent aussi en compliquer l'évolution. Ainsi la moitié des décès est la conséquence directe d'infection [43]. Ce déficit immunitaire clinique est la conséquence à la fois de la neutropénie mais aussi de « l'anergie » induite par l'activation de l'ensemble du système Th1.

5. Lymphoprolifération, source de cytokines :

Les SAM compliquant les lymphoproliférations T et EBV semblent indépendants d'un facteur déclenchant. Il existe en effet une transcription non régulée d'ARNm de l'INF- γ dans des cellules lymphomateuses T [44], ou de TNF- α dans des cellules lymphomateuses EBV+. Par ailleurs, le surnageant de culture de cellules T-EBV est capable d'induire la différenciation macrophagique de lignées monocytaires [45]. Certaines lymphoproliférations peuvent donc initier et « alimenter » la boucle Th1 par effet paracrine.

(Figure 7)

Hemophagocytic syndrome (HS)

G. Méнасché, A. Fischer

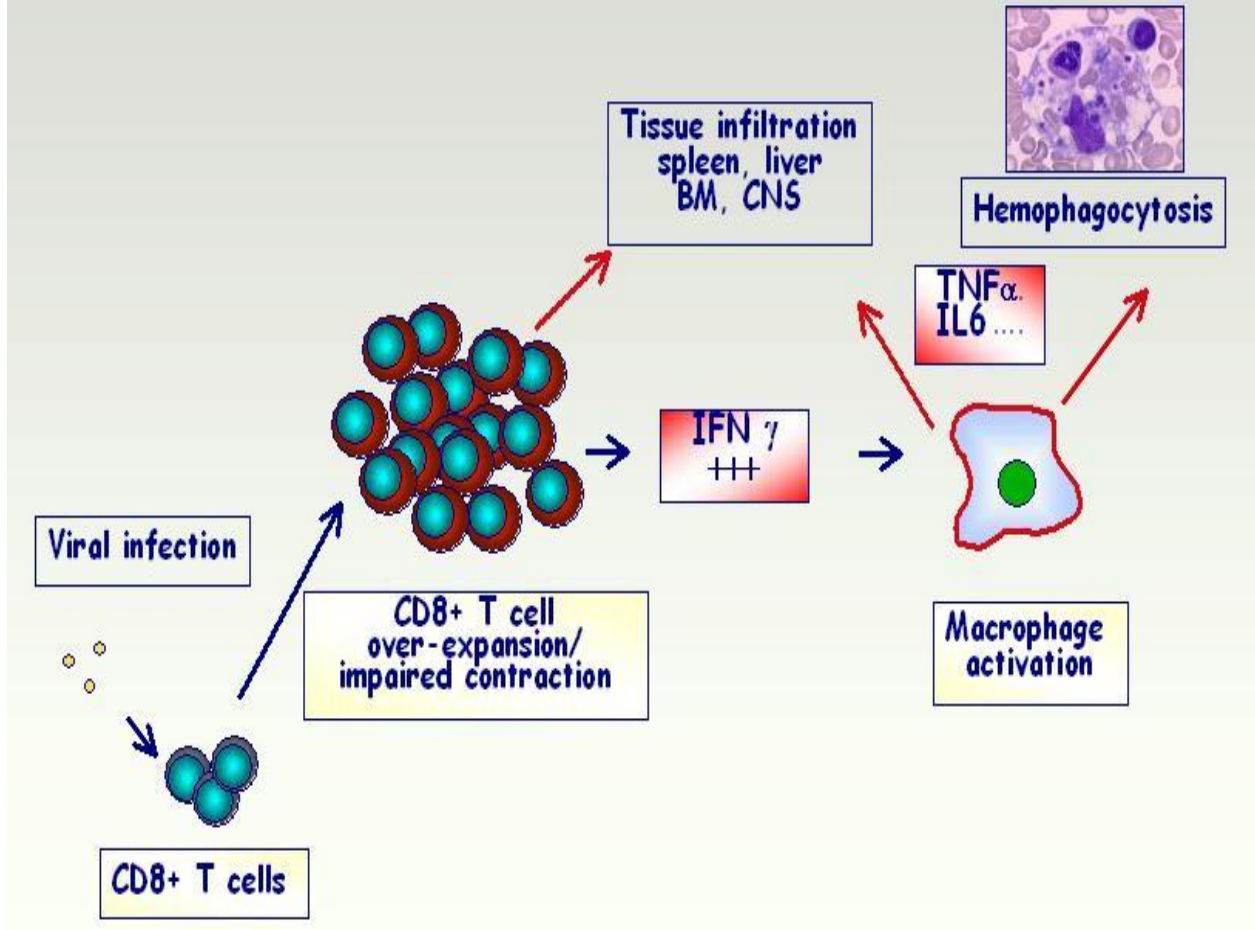


Figure 7: Physiopathologie du SAM [46].

Tableau II : Les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le SAM.[36]

Effets cytokiniques	Cytokines impliquées
Fièvre	TNF- α , IL-1, IL-6
Cytopénie	TNF- α , IL-1, IFN- γ
Élévation des transaminases	TNF- α , IL-1
Hypertriglycémie	TNF- α , M-CSF
Inhibition de la lipoprotéine lipase	TNF- α
Hypofibrinogénémie, CIVD	IL-1, TNF- α , INF- γ
Troubles neurologiques	IL-1, TNF- α
Basse activité NK	TNF- α
Infiltration lympho-histiocytaire	IL-1, IL-2, TNF- α
Hémophagocytose	M-CSF, IFN- α , IFN- γ
Insuffisance rénale	IL-6

6. SAM secondaires :

Dans l'état actuel de nos connaissances, le SAM peut être considéré comme une pathologie de la collaboration lymphocyte T-système histio mono macrophagique, secondaire à une agression (parfois infectieuse, souvent conditionnée par des états sous-jacents tels que immunodépression ou hémopathie) [47,48].

Les monocytes et macrophages ont de très grandes propriétés phagocytaires, tant pour les microbes que pour les diverses particules, et ils persistent longtemps au site d'une inflammation chronique ou d'une infection. Parmi les productions de ces cellules, citons le NO, qui joue un rôle majeur dans la mise à mort des pathogènes microbiens, ainsi que leur large production de ces cytokines, telles que IL12 et interféron gamma, qui leur donnent également un rôle régulateur dans la réponse immune [49].

Les cellules phagocytaires de la lignée monocyte-macrophage et toutes les cellules qui en sont proches, cellules de Langerhans au niveau de l'épiderme, cellules de Kupffer au niveau du foie, cellules microgliales au niveau du système nerveux central, cellules dendritiques, etc., présentes au niveau de nombreux tissus, sont toutes des cellules présentatrices d'antigènes.

Généralement, elles expriment des molécules du système HLA de classe I et II. Sous l'effet d'une infection particulière, apparaît une activation anormale lymphocytaire, avant tout de type TH1. Celle-ci est objectivée par la mise en évidence, dans le plasma, d'une élévation de la bêta-2-microglobuline, du taux des récepteurs solubles à IL2 (sIL2R) et de ceux à l'interféron (INF) gamma qui

traduisent cette activation [50]. La libération de nombreuses lymphokines pro-inflammatoires, IL1, IL6, IL18, TNF alpha, conduit à la stimulation des macrophages. Celle-ci peut être objectivée notamment par l'hémophagocytose, mais aussi par l'élévation de la neuron-specific enolase [51].

Par ailleurs, des modifications sont notées également au niveau des lymphocytes CD8 cytotoxiques qui sont activés par l'infection, comme en témoigne la libération des protéines fas-ligand et des récepteurs à celles-ci.

La protéine Fas joue un rôle important dans l'apoptose, de même que son ligand Fas L. Des défauts en Fas et Fas L peuvent être à la base d'une maladie auto-immune et d'une importante lymphoprolifération [52].

La libération de ces cytokines pro-inflammatoires est responsable (Figures 8 et 9) de l'apparition de la fièvre, des troubles de l'hémostase, des phénomènes inflammatoires, des troubles du métabolisme lipidique ; en un mot, des trois grands symptômes cliniques que sont la fièvre, la pancytopenie et l'inflammation.

Enfin, la libération par les macrophages activés de leurs cytokines, notamment TNF alpha, IL1 IL6 IL12, IL18, favorise la différenciation lymphocytaire TH1 et agit en retour sur ses sécrétions [53,54].

Cependant, la physiopathologie de ce syndrome reste encore en partie mystérieuse, d'autant plus que, pour les SAM secondaires, de très nombreuses circonstances étiologiques ont été considérées comme favorisant sa survenue et pourtant aucun dénominateur commun n'est évident entre toutes ces circonstances. De plus, la survenue du SAM à des âges variés (petite enfance, adulte, sujet âgé) milite contre l'existence régulière et constante d'une anomalie

sous-jacente de l'immunomodulation chez ces patients, notamment d'une régulation anormale lymphocyte-macrophage (au contraire du SAM primitif).

Actuellement, aucune étude sur les populations lymphocytaires TH2 ou TH3 (Tr1, qui produit les cytokines immunosuppressives TGF bêta et IL10) n'a été effectuée.

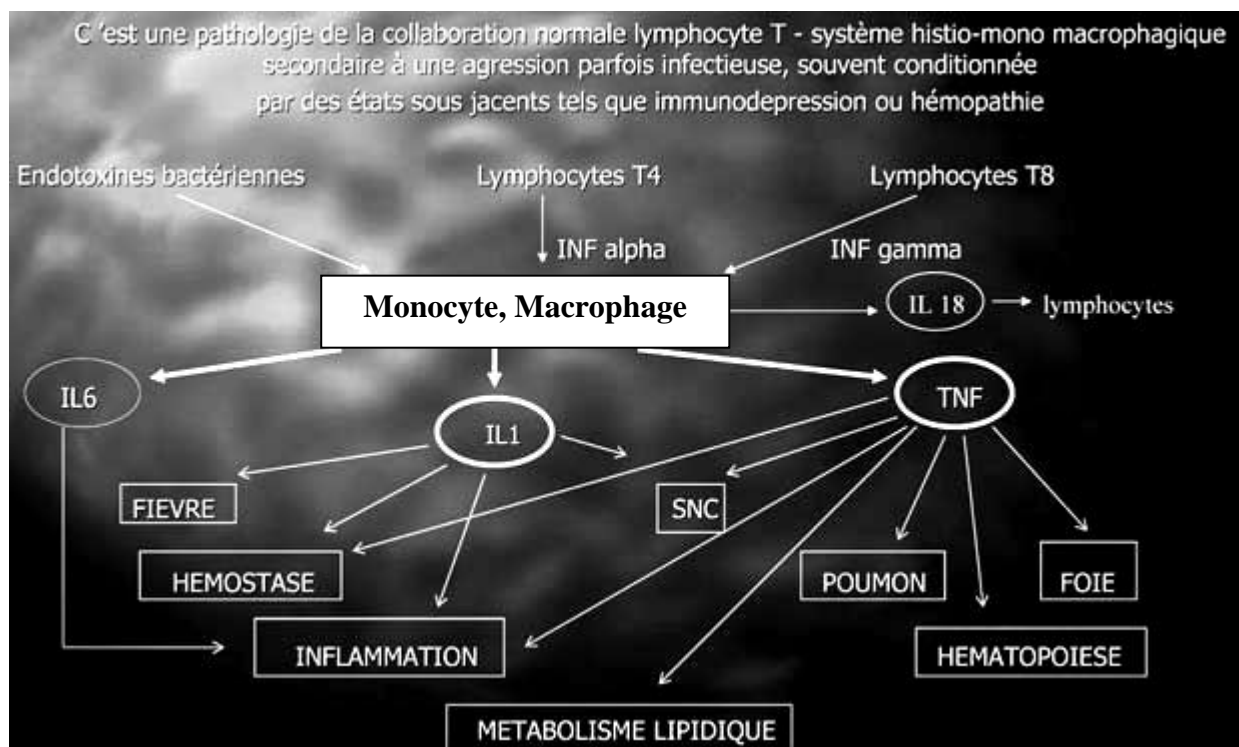


Figure 8 : Syndrome d'hyperactivation macrophagique [55].

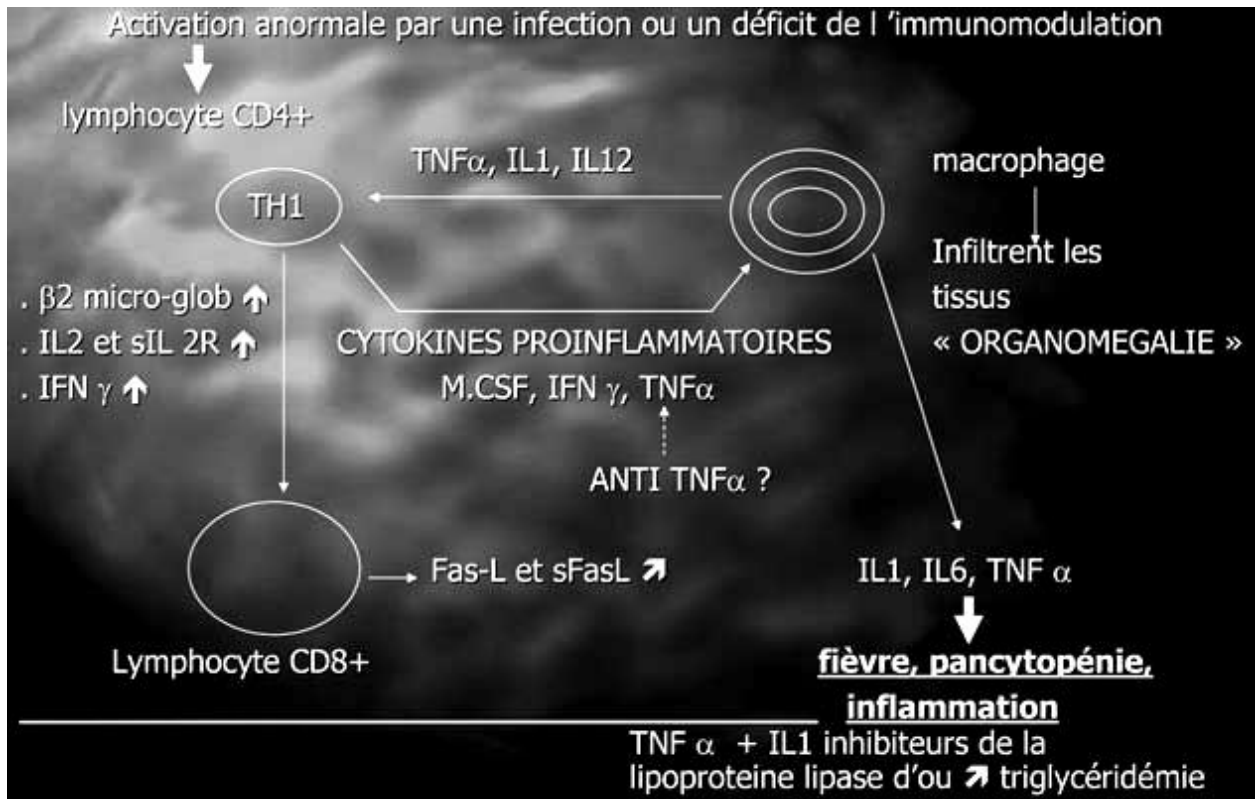


Figure 9 : Activation anormale par une infection ou un déficit de l'immunomodulation [55].

IV) Diagnostic positif

1. Clinique :

Les signes cliniques et biologiques étant non spécifiques et se superposant souvent à ceux de la maladie causale, le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multi viscérale inexplicée et atypique [2,57]. Les signes cliniques sont détaillés dans les Tableaux II et IV. La présentation clinique est souvent de début brutal et d'évolution rapidement progressive.

1.1. Fièvre :

Présente dès le début [9], quasi constante [58,59,5,6,12], sans aucun profil particulier [133], souvent élevée (supérieure à 39° C), au long court, répondant mal aux ATB, associée à des sueurs, frissons et une altération profonde de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement voire cachexie. Elle correspond au symptôme le plus caractéristique et représente souvent le premier signe d'appel.

Dans l'étude de Karras et Hermine, cette fièvre est retrouvée chez 81,4% (Fig.10) des patients [9]. Elle a été présente dans 100 % des cas dans l'étude de Larroche [7].

Nos observations sont en accord avec les données de la littérature. En effet une fièvre d'au moins 38°c, ayant un caractère persistant en plateau à été retrouvée chez les sept patients. La concordance des résultats de nos

observations avec ceux de la littérature confirme une fois de plus la constance de cette fièvre et surtout de son importance en tant que critère clinique clef de diagnostic du SAM. D'ailleurs, certains auteurs suggèrent que son absence permet d'éliminer d'emblée le diagnostic de SAM [9].

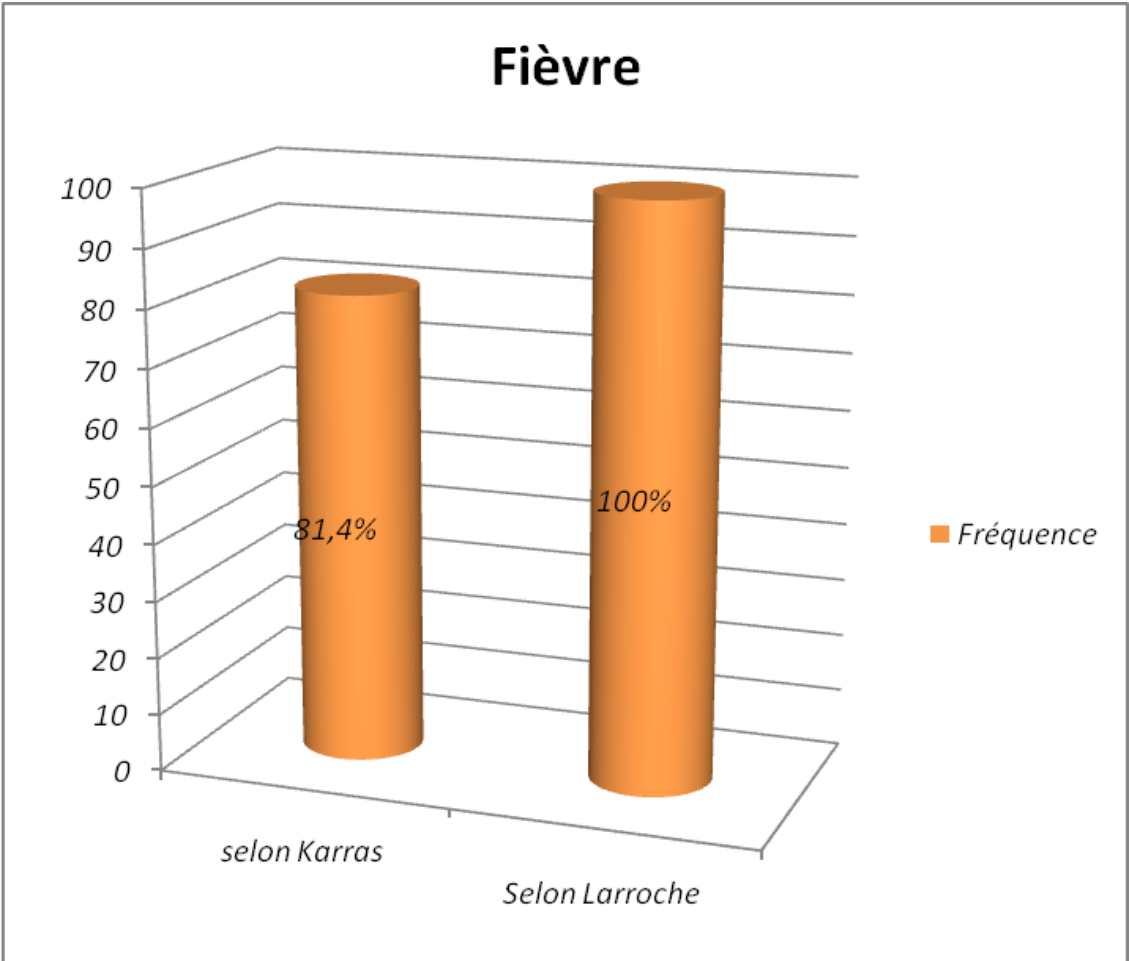


Figure 10 : Fréquence de la fièvre selon Karras et Larroche [5,7].

1.2. Organomégalies :

Il existe fréquemment un syndrome tumoral lymphoïde (indépendamment de l'étiologie sous-jacente) témoignant d'une infiltration histiocytaire tissulaire entraînant une hépatosplénomégalie (50 % des cas) [60, 3, 4], des adénopathies profondes ou superficielles moins fréquentes (35 % des cas), ou une atteinte hépatique avec des vomissements et un ictère cutanéomuqueux.

Son absence, comme c'est le cas chez nos patients, n'écarte pas le diagnostic. Certains auteurs (comme Imashuki) ont éliminé cette organomégalie des critères cliniques de diagnostic du fait de son inconstance.

1.3. Atteinte cutanée :

A type de rash peut également être présente (20 % des cas) [60, 3, 4], le plus souvent sous la forme d'une éruption maculeuse érythémateuse ou purpurique. Des érosions muqueuses, des ulcères cutanés, des nodules hypodermiques, des œdèmes localisés ou généralisés ont aussi été décrits. La panniculite histiocytaire macrophagique est une entité spécifique peu rapportée survenant surtout chez l'adulte et associée à une hémopathie lymphoïde maligne T.

Chez nos patients, l'atteinte cutanée a été observé chez trois d'entre eux, et s'est manifesté par un purpura vasculaire, des lésions maculaires et un ictère cutanéomuqueux.

1.4. Atteintes neurologiques centrales ou périphériques :

Ils sont plus rares dans les SALH réactionnels, et sont à type de : leptoméningite, méningo-encéphalite, névrite optique, neuropathie sensitivomotrice [63]. Ces troubles neurologiques doivent être recherchés en raison de leur issue fatale pour les formes centrales qui se manifestent sous forme : d'irritabilité, confusion, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de la nuque avec vomissements, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne [58].

L'analyse du LCR montre une hypercellularité à type de lymphocytose polymorphe et/ou d'hyperproteinorrhachie même chez des patients sans signes neurologiques.

La ponction lombaire est toute fois difficile à réaliser en raison des troubles de l'hémostase.

L'IRM cérébrale peut détecter des anomalies à type d'atrophie parenchymateuse, d'images de démyélinisation, de calcifications parenchymateuses allant jusqu'à la nécrose encéphalique [64].

1.5. *Atteintes pulmonaires :*

Plus rares, à type d'infiltrats interstitiels diffus (20 à 30 % des cas), une dyspnée avec une toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu ont été rapportés [58], comme c'était le cas de nos sept patients.

1.6. *Atteintes cardiaques :*

L'atteinte cardiaque au cours du SAM se rencontre surtout à la suite d'état de choc.

1.7. *Atteintes digestives :*

Des hémorragies digestives, parfois très graves, témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie, ont été retrouvées chez 3 de nos patients. Des troubles du transit inconstants et non spécifiques se manifestant par des nausées, vomissements et douleurs abdominales sont possibles [5]. De même que des signes œdémato-ascitiques, par hypoalbuminémie et hyponatrémie, à type d'œdèmes pulmonaires ou oculaires et d'épanchements pleuraux ou ascite.

1.8. Atteinte hépatique :

Les manifestations hépatiques sont très fréquentes au cours du syndrome d'activation des macrophages. Il faut penser à ce diagnostic devant un tableau d'ictère fébrile avec une hépatomégalie homogène ou d'insuffisance hépatique fulminante inexplicée. Les biopsies médullaires et hépatiques sont indispensables au diagnostic de SAM et de la maladie sous-jacente et doivent être réalisés le plus rapidement possible. La mise en route précoce d'un traitement spécifique peut parfois éviter une issue fatale [65].

Une observation a été rapportée dans la littérature [66]. C'est celle d'une femme de 49 ans présentant initialement une insuffisance hépatique sévère aiguë. Le diagnostic de SAM avec atteinte hépatique sévère a été retenu sur un ensemble d'arguments cliniques (ictère fébrile en dehors de toute infection), biologiques (pancytopénie, hypofibrinogénémie) et cytologiques (ponction médullaire et hépatique). Le diagnostic n'a été affirmé que tardivement après la mise en route d'une nutrition parentérale qui est un facteur classiquement aggravant.

Le SAM s'est manifesté deux jours après l'introduction de la NPE. Le mécanisme évoqué dans ce cas serait la baisse d'activité des lipoprotéines lipases (LPL) entraînant une hyperlipidémie responsable, avec l'hypercytokinémie, de l'activation anormale des macrophages et de l'initialisation du SAM.

Dans les différentes séries, environ 60% des patients présentent des manifestations hépatiques. Celles-ci sont très variables allant de l'hépatomégalie isolée à l'insuffisance hépatique fulminante (Tableau III).

Tableau III : Manifestations hépatiques chez les patients présentant un SAM [65].

Auteur (réf) Nombre de patients	Hépatomégalie	Elévation des transaminases	Ictère	Insuffisance hépatique fulminante
Karras (7) n=17	53%	59% (25 % >10 N)	47 %	ND
Dhotte (8) n=26	23%	65%	ND	ND
Reiner (n=23)	35%	95 % (élévation des transa ou de la bilirubinémie)	ND	ND
Florena (6) n=26	58%	ND	ND	ND
De Kerguenec (5) n=30	80 %	100 %	61 %	10%
Chow (12) n=7	85%	ND	57 %	28 %

Les manifestations hépatiques du SAM (cytolyse, insuffisance hépatocellulaire, cholestase) sont retrouvées dans 40 à 60 % des cas [67,68]. Dans une étude rétrospective rapportant 30 cas de SAM avec une atteinte hépatique, les manifestations hépatiques étaient le motif d'hospitalisation pour 19 de ces patients [68]. L'association fièvre, ictère, hépatomégalie ou splénomégalie était retrouvée chez 50 % des patients.

L'élévation des transaminases est constante. Sur le plan histologique, l'architecture hépatique est conservée dans tous les cas. Les principales anomalies observées sont une dilatation des sinusoides avec des images d'hémophagocytoses, une hyperplasie des cellules de Kupffer et des signes d'inflammation au niveau portal.

Le diagnostic de syndrome d'activation des macrophages devrait être évoqué et éliminé systématiquement devant tout tableau d'insuffisance hépatique aiguë inexplicée avant d'envisager une transplantation hépatique [65].

1.9. Atteinte rénale :

L'atteinte rénale du syndrome d'activation macrophagique est assez mal étudiée dans la plupart des grandes séries rétrospectives. Néanmoins, en regardant de plus près, l'insuffisance rénale aiguë est une complication

fréquente, observée dans 30 à 50 % des cas de SAM [69], en fonction du type de patients et de la définition retenue au plan néphrologique.

Dans notre étude l'insuffisance rénale a été présente dans 85% des cas soit chez 6 de nos patients.

Cette insuffisance rénale aiguë, est classiquement attribuée à une nécrose tubulaire aiguë (NTA) faisant suite à la défaillance multiviscérale du SAM ou aux traitements néphrotoxiques utilisés dans ce contexte. Dans une étude autopsique récente [70], les auteurs ont décrit une NTA dans 45 % des cas de SAM, mais aussi une néphropathie interstitielle aiguë dans 55 % des reins autopsiés. Ces constatations, associées à certaines observations, où la NTA apparaît avant ou en l'absence de défaillance circulatoire, suggèrent que le SAM pourrait en soi être responsable de la toxicité tubulo-interstitielle.

L'existence d'une glomérulopathie au cours d'un syndrome d'activation macrophagique a déjà été évoquée par certains auteurs, [71,72]. Une enquête rétrospective multicentrique a été rapportée, rassemblant 9 cas de syndrome néphrotique associé à un syndrome d'activation macrophagique. Cette étude a montré l'histologie rénale dans certains cas particuliers de SAM, où l'hémophagocytose n'était pas rapidement contrôlée par le traitement hématologique, aboutissant à une protéinurie persistante pendant quelques jours et aboutissant à un véritable syndrome néphrotique, et a conclu aussi que la survenue d'un SAM sévère sur un terrain génétique particulier, notamment chez certains sujets Noirs, peut aboutir à une atteinte glomérulaire spécifique, la « *collapsing glomerulopathy* », expliquant la persistance de la protéinurie après la disparition du SAM.

Le sujet immunodéprimé tel que le transplanté rénal est particulièrement exposé au risque de développer un SAM, du fait de l'incidence accrue des infections systémiques ainsi que des hémopathies malignes. Le néphrologue peut par ailleurs être confronté à cette entité clinique par le biais de l'insuffisance rénale aiguë, souvent observée au cours de la défaillance multiviscérale qui entoure le SAM. La survenue d'un syndrome d'activation macrophagique chez des patients transplantés rénaux a été déjà rapportée dans la littérature (20 cas au total), sans toutefois disposer de séries importantes [73,74]. Une étude rétrospective afin de recenser les cas de syndrome d'activation macrophagique survenus parmi les patients suivis dans les services franciliens de transplantation rénale [75], a été entreprise, dans le cadre du Groupe Coopératif de Transplantation d'Île de France (GCIF). Cette enquête a ainsi permis d'étudier les dossiers de 17 patients transplantés rénaux, dont 10 (soit 59 %) ont développé l'hémophagocytose dans les deux mois qui ont suivi la transplantation.

1.10. Défaillances multi viscérales :

L'ensemble du tableau peut rapidement conduire à une défaillance multi viscérale fébrile, qui est souvent la conséquence d'une CIVD secondaire au SAM, présente chez tous nos malades, pouvant entraîner une embolie pulmonaire, un arrêt cardio-vasculo-respiratoire ou une insuffisance hépatique, hématologique et rénale [62].

Tableau IV : Fréquence des signes cliniques au cours du syndrome d'activation lymphohistiocytaire [76].

Cliniques	Fréquence (%)
Fièvre	81,4
Hépatomégalie	44,8
Splénomégalie	42,8
Adénopathies	34,9
Signes neurologiques	4,2
Atteinte pulmonaire	1,0
Atteinte cutanée	8,2

2. Biologie :

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

2.1 L'hémogramme :

Les cytopénies sont presque constantes (89,4 %) (Figure 11), sous la forme d'une bicytopénie (retrouvés chez 3 de nos patients), ou parfois une pancytopénie (chez 4 de nos patients), ou une cytopénie isolée initialement :

- La thrombopénie, généralement inférieure à 100 000 par millimètre cube [10], est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente, existant chez nos 7 patients, elle peut être de mécanisme central mais également parfois périphérique [77].

Dans notre série, la moyenne du taux de plaquettes a été de 28286 éléments /mm³ avec des extrêmes de 4000 et 56000/mm³.

- L'anémie, normochrome, normocytaire, arégénérative, présente chez tous nos patients, est profonde et de constitution rapide avec une perte de 4 à 6g/dl d'Hb en quelques jours [58], et parfois des signes d'anémie hémolytique intratissulaire avec érythroblastose, chute de l'haptoglobine, augmentation de LDH et de bilirubine libre [58] et habituellement un test de Coombs négatif. Le mécanisme de l'anémie est aussi bien central par avortement intra médullaire

lié en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques ,que périphérique par érythrophagocytose extra hématopoïétique [58].

- La leucopénie, inconstante, observée chez 4 de nos patients, et survenant plus tardivement, est caractérisée par une chute des polynucléaires neutrophiles puis des lymphocytes.

La pancytopenie résulte donc d'un mécanisme multiple :

- Infiltration tissulaire.
- Libération de facteurs plasmatiques inhibant l'hématopoïèse comme le $TNF\alpha$ et l'IFN γ .
- Hémophagocytose médullaire.
- Hémolyse.
- CIVD.

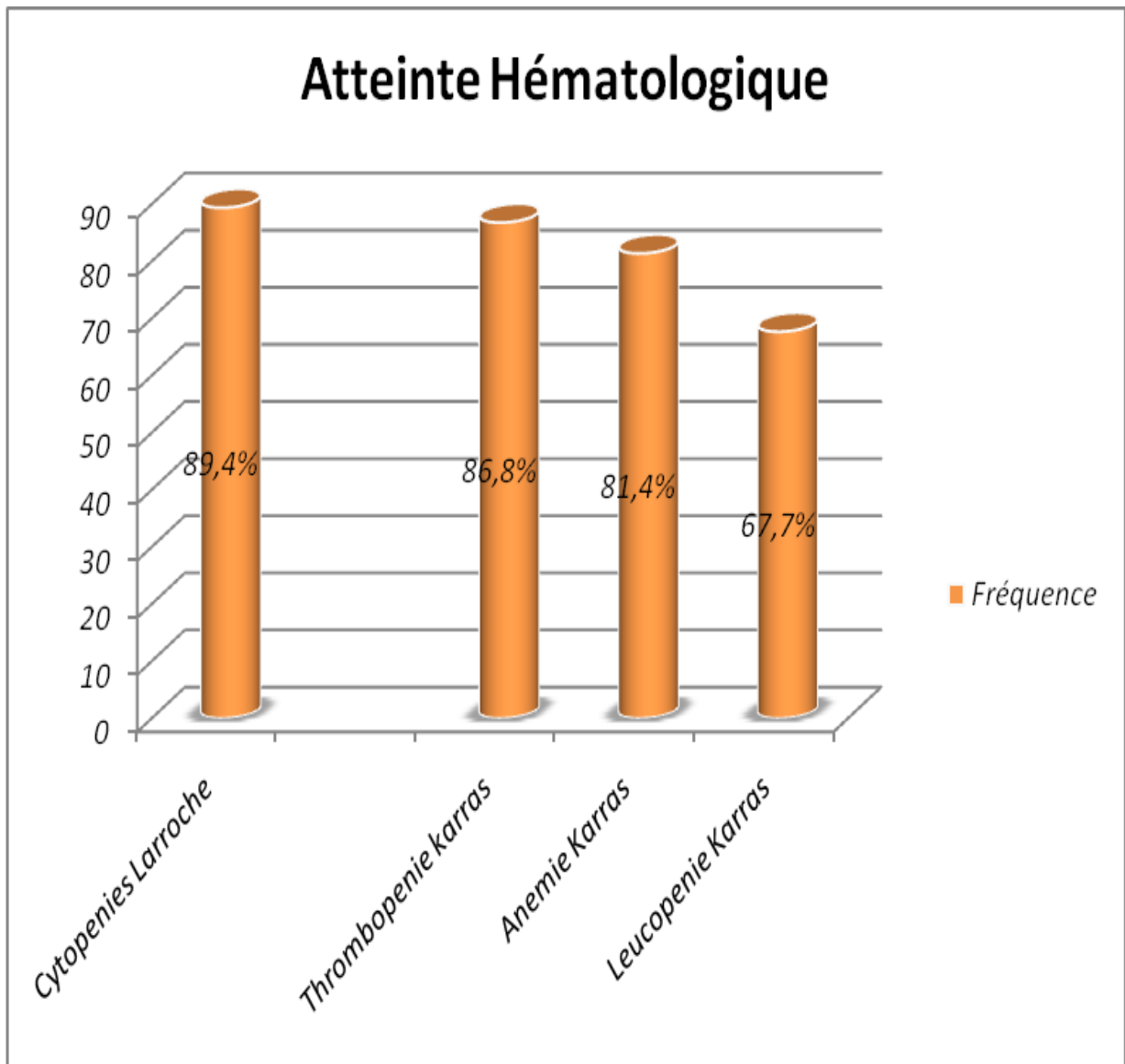


Figure 11 : Fréquence des atteintes hématologiques selon Larroche et Karras [5,7]

2.2 L'étude de l'hémostase :

- L' hypofibrinogénémie : souvent inférieure à 0,5g/l [48], est rencontrée dans 35 à 85 % des cas selon les auteurs [79,80].

Dans nos cas nous avons remarqué cependant des hyperfibrinogénémies dues au syndrome inflammatoire, à part l'observation n°5 qui a manifesté par contre une hypofibrinogénémie à 0,6g/l.

- Les facteurs II, VII + X : une baisse modérée, contrastant avec un facteur V normal traduisant alors une insuffisance hépatocellulaire parfois une coagulopathie de consommation. Cette dernière est de signification péjorative lorsqu'elle est présente.

2.3 Le bilan hépatique :

La cytolyse et la cholestase sont observées dans près de la moitié des cas de SALH [81] et dans 57% dans notre série avec 3 cas de cytolyse et 2 de cholestase.

L'IFN- γ participerait à l'apparition de la cholestase. Par ailleurs, le *colony stimulating factor* (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale, tout comme l'interaction Fas–FasL due à l'élévation d'IFN- γ participe à l'apoptose hépatocytaire. L'élévation des transaminases peut être parfois supérieure à 100 fois la normale et s'accompagne de signes d'insuffisance

hépatocellulaire avec une hypoalbuminémie secondaire à l'augmentation des taux d'IFN- γ [82].

2.4 Autres tests biologiques : (figure 12)

- Hyperferritinémie est-elle aussi quasi constante excédant le plus souvent 3000 $\mu\text{g/l}$ [83]. C'est un excellent élément d'orientation. L'IL-1 β est probablement à l'origine de cette production accrue de ferritine par les macrophages activés. Le relargage par les tissus lésés en augmente par ailleurs le taux [83]. Les taux de ferritine sérique semblent être corrélés avec l'activité de la maladie, en particulier au cours de l'évolution sous traitement.

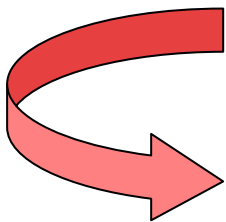
Notons aussi que tous les SAM n'ont pas d'importantes élévations de la ferritine comme l'a suggéré Emmeneger [84]. En effet un seuil de ferritine de 500 $\mu\text{g/l}$ est suffisant pour entrer dans les critères de diagnostics de SAM [64]. Tel est le cas de deux de nos observations qui présentent des taux de ferritine supérieur à 500 $\mu\text{g/l}$ sans atteindre 1000 $\mu\text{g/l}$ (seuil minimal parmi les critères de diagnostic de SAM selon Imashuki).

- Hypertriglycéridémie, souvent précoce et pouvant atteindre des taux à dix fois la normale. Elle correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF- α . Chez nos malades, cette hypertriglycéridémie a atteint le chiffre de 3,86 g/l chez un patient.

- Lactates déshydrogénases (LDH), augmentation quasi constante, qui rend compte de la lyse cellulaire (Tableau V). La moyenne dans notre série a été de 707,6 UI/l et des extrêmes de 393 et 1181UI/l.

- Insuffisance rénale est souvent rapportée au cours des stades évolués de SALH, parfois en rapport soit avec l'élévation des protéines de la phase aiguë hépatique, soit avec un syndrome hépatorénal, soit encore avec une toxicité directe de l'IL-6 qui a été clairement montrée comme étant néphrotoxique à doses supra physiologiques. En effet, l'IL-6 peut induire une protéinurie (45 % des cas) et une élévation de la créatinine (65 % des cas) [85]. L'histologie retrouve le plus souvent des lésions glomérulaires minimales [86].

- En dehors d'un syndrome inflammatoire biologique souvent très important, et constant chez tous nos cas, de nombreuses autres anomalies biologiques non spécifiques peuvent se voir au cours du SAM. Il s'agit d'une hypo ou Hypergammaglobulinémie polyclonale, d'un test de Coombs ou des antinucléaires positifs ou encore d'une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH) [87].



Fièvre + bicytopenie + hyperferritinémie
= suspicion de SAM.

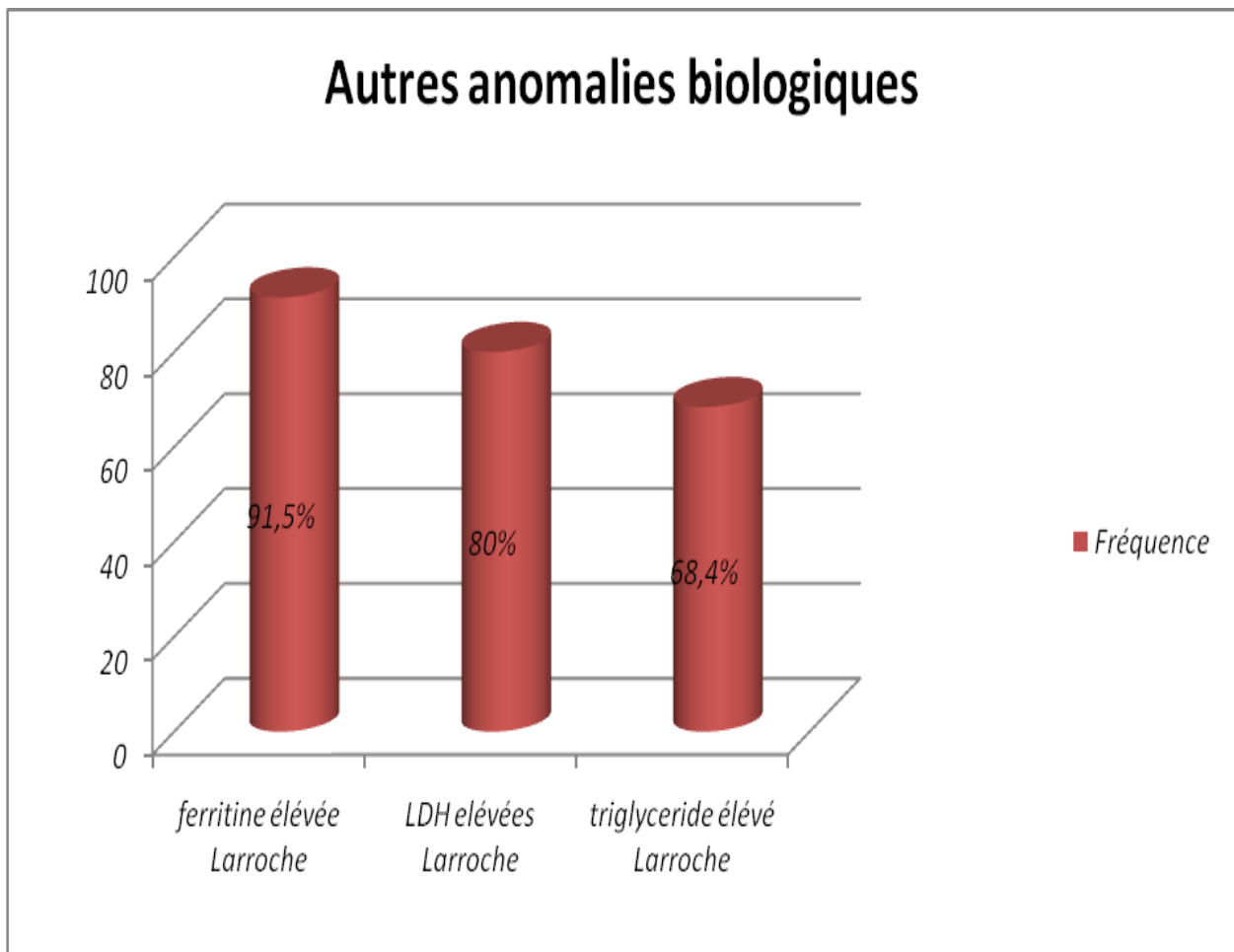


Figure 12: Fréquence de l'hyperferritinémie de l'hypertriglycémie et de l'hyperlactodeshydrogenasémie d'après Larroche [7].

Tableau V : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique [79].

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

3. Cytologie et histologie

L'examen de référence pour le diagnostic de SAM est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic et parfois faire suspecter ou confirmer l'étiologie de ce syndrome. Il objectivera l'hémophagocytose indispensable au diagnostic avec une moelle riche, infiltrée par des histiocytes macrophages « bénins », comme c'est le cas de nos patients. Le pourcentage de macrophages (> 3 % des cellules nucléées) est un critère diagnostique important pour certains auteurs [88] mais n'est pas retenu par tous. Ces macrophages sont de morphologie normale et montrent une activité phagocytaire des éléments des trois lignées hématopoïétiques, observés au sein de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques. Une érythroblastose réactionnelle est fréquente. Cependant, l'hémophagocytose cytologique peut être absente et le myélogramme doit alors être à nouveau réalisé (Figure 13).

Enfin, une hémophagocytose intra médullaire peut se rencontrer au cours d'autres affections hématologiques et apparaît donc nécessaire mais non suffisante au diagnostic de SAM et l'association aux signes cliniques et biologiques sus-cités reste indispensable [89].

D'autres examens cytologiques et/ou histologiques peuvent révéler l'hémophagocytose active mais restent moins performants. Ainsi, la biopsie ostéomédullaire peut aider au diagnostic et mettre en évidence l'étiologie du SAM (lymphome, tuberculose).

En cas d'anomalies hépatiques, la ponction biopsie hépatique peut montrer une infiltration macrophagique des capillaires sinusoides et/ou des espaces portes, voire une nécrose hépatocellulaire[90]. La biopsie hépatique permettrait de faire un diagnostic étiologique dans 50 % des cas [81,65].

L'hémophagocytose cytotogique peut parfois être retrouvée sur la pièce de splénectomie montrant une expansion de la pulpe rouge avec prédominance de l'activité hémophagocytaire à ce niveau et une déplétion lymphocytaire de la pulpe blanche ou sur des biopsies ganglionnaires ou cutanées avec une infiltration histiocytaire prédominant au niveau sinusoides beaucoup plus qu'au niveau cortical ou para cortical. On retrouve exceptionnellement une déplétion lymphocytaire avec des centres germinatifs atrophiques L'architecture est le plus souvent respectée, mais une prolifération vasculaire para corticale est possible rappelant l'angiogenèse de la lymphadénopathie angio-immunoblastique.

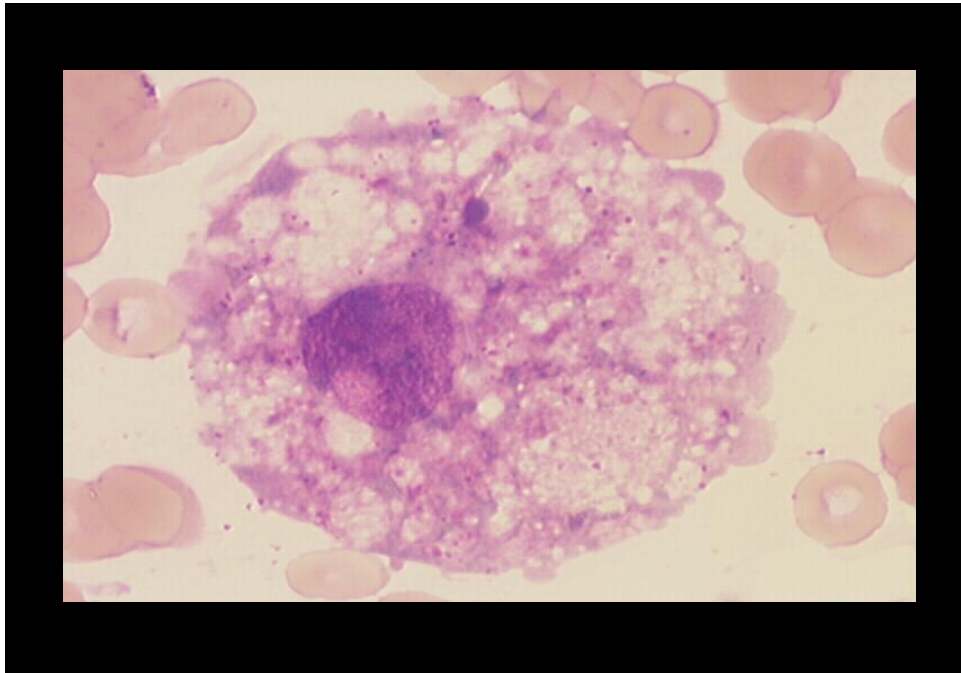
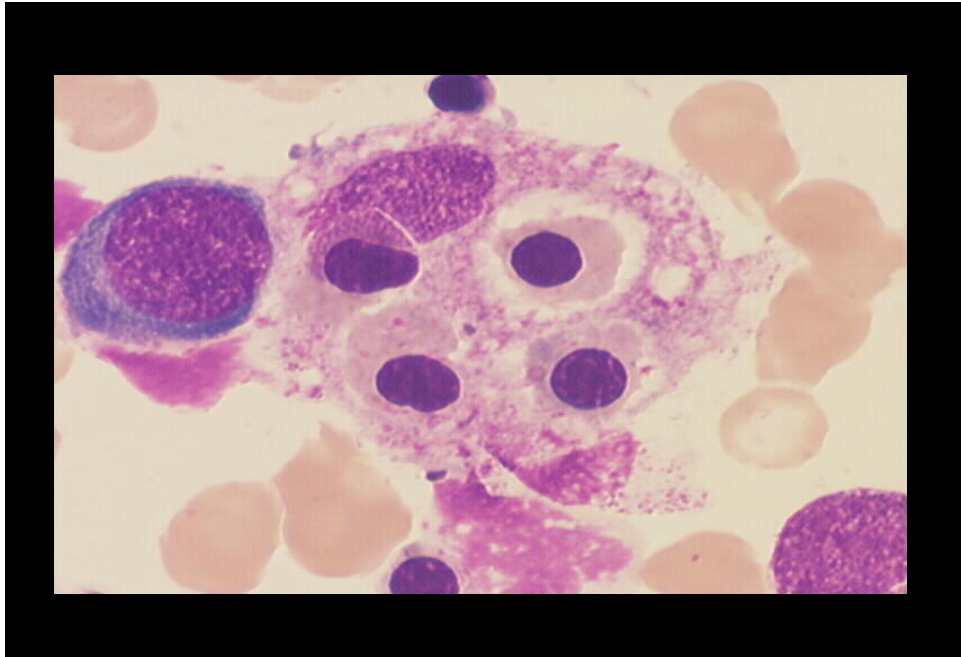


Figure 13 : Images 1 et 2 d'hémophagocytose [19].

4. Critères diagnostiques

L'existence d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques ne suffit pas pour porter le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique. En effet, des images d'hémophagocytose sont rencontrées dans un certain nombre de situations cliniques, sans nécessairement être associées au cortège de signes cliniques et biologiques qui font la gravité du syndrome d'activation macrophagique.

Ainsi, plusieurs auteurs ont proposé des critères diagnostiques [91,92,93] s'appuyant sur des faisceaux d'arguments clinico-biologiques, l'hémophagocytose cytologique étant dans tous les cas une condition nécessaire mais non suffisante pour affirmer la pathologie. Nous mentionnons ci-dessous les trois propositions de critères diagnostiques formulées dans la littérature.

4.1. Histiocyte Society (FHL study group) 1991 [92].

(Tous les critères sont exigés).

Critères cliniques :

- Fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C.
- Splénomégalie.

Critères biologiques :

- Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm³, plaquettes < 100 000/mm³), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique.
- Hypertriglycéridémie > 2 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l.

Critères histologiques :

- Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).

- Absence de signe de malignité.

4.2. Tsuda 1997 [91] (Tous les critères sont exigés) :

Critères cliniques :

- Fièvre > 7 jours.

Critères biologiques :

- Cytopénie inexplicée sur deux ou trois lignées.

Critères histologiques :

- Hémophagocytose médullaire avec histiocytose > 3 % (ou > 2 500/ml) ou présence d'hémophagocytose hépatique, splénique ou ganglionnaire.

4.3. Imashuki 1997 [93] (tous les critères sont exigés).

Critères cliniques :

- Fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C.

Critères biologiques :

- Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm³, plaquettes < 100 000/mm³), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique,
- Augmentation de la ferritine plasmatique (> 3DS ou > 1000 ng/ml) ;
- Augmentation de la LDH (> 3DS ou > 1000 UI/l).

Critères histologiques :

- Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire)

Une étude rétrospective effectuée par Emmenegger et al sur un total de 57 patients qui avaient le SAM réactionnel a retrouvé seulement 46 % qui ont tous les 5 critères exigés par Imashuki [94]. Dans cette même étude 17 % présentent seulement 3 des 5 critères. Ceci prouve l'insuffisance de ces critères et la complexité du diagnostic du SAM secondaire.

Dans nos observations, plusieurs critères clinico-biologiques nous ont permis de poser le diagnostic du SAM. Certes les affections causales rencontrées sont de mauvais pronostic, mais nous sommes frappés par le retard du diagnostic et la mise en place du traitement. Ceci nous incite donc à reconsidérer les critères diagnostiques pour permettre une prise en charge plus rapide et fiable. Dans notre étude nous reprenons les critères diagnostiques requis pour noter le diagnostic du SAM, retrouvés dans la littérature internationale, et nous les confrontons à nos résultats.

Chez nos patients les deux paramètres qui n'ont pas obéi aux critères d'Imashuki sont la ferritinémie et la LDH. Du fait du caractère rétrospectif de notre étude ces deux paramètres ne sont pas disponibles dans tous les cas. Leurs valeurs étaient augmentées de manière significative sans atteindre les valeurs seuils de diagnostic selon Imashuki.

Concernant la ferritinémie, comme on l'a déjà évoqué, d'après Costello et al un seuil de 500 ug/l est donc suffisant pour entrer dans les critères de diagnostic de SAM au lieu d'un taux de plus de 1000ug/l tel que l'a suggéré Imashuki [64]. Ce qui pourrait s'appliquer à deux de nos patients.

Pour ce qui est de la LDH, le seuil proposé par Imashuki n'est pas systématiquement rencontré dans la littérature et n'a pas empêché le diagnostic dans beaucoup d'observations de la littérature. A titre d'exemple, seulement la moitié de dix plus grandes séries connues jusqu'en 2002 l'ont dosée et son taux n'était élevé que chez 46% des patients dans la série de Sailer qui est la plus grande et comportant 99 patients. De plus le taux de LDH ne figure ni dans les critères de 1991 proposés par Henter [7] ni dans la mise à jour proposée en 2006 par ces mêmes auteurs.

Il semble qu'aucune étude statistique n'a testé ces critères dans une série importante et homogène de patients adultes, avec le calcul de la sensibilité et de la spécificité de chaque critère [7].

D'autres paramètres qui ne sont pas déterminés chez nos patients ont été également proposés par certains auteurs comme le niveau élevé de récepteur soluble à l'IL2 (sCD25) et l'activité altérée des NK [64].

Un travail effectué au Canada rapporte une inversion du ratio CD4/CD8 chez 4 patients sur un total de 7 [95]. Ce rapport pourrait aider au diagnostic parce qu'il semble suivre l'évolution de la maladie. IL se normalise après un traitement à base de ciclosporine. Il semble que des études sont en cours pour identifier d'autres marqueurs immunologiques pour le diagnostic précis du SAM.

A la suite de notre étude et des données de la littérature, on peut rassembler les critères diagnostiques proposés de la manière suivante :

Le diagnostic du SAM exige la présence de tous les critères suivants :

Critères cliniques :

- Fièvre d'au moins 38°C, ayant un caractère persistant en plateau.

Critères biologiques :

- Cytopénie inexplicée touchant 2 ou 3 lignées et d'aggravation progressive.

- Hyperferritinémie > 500 µg/l

Critères histologiques :

- Myélogramme avec une moelle riche ou diluée avec de nombreux macrophages activés, sans anomalies cytonucléaires et avec des images d'hémophagocytose.

V) Diagnostic étiologique

A) SAM primitifs de l'enfant

Plusieurs pathologies héréditaires du système immunitaire sont caractérisées par une activation macrophagique et lymphocytaire T appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou phase accélérée de la maladie), souvent déclenchée par une infection intercurrente. Quatre maladies sont désormais bien individualisées et les anomalies génétiques à leur origine commencent à être connues [96] :

1) **La lymphohistiocytose familiale** : (la plus fréquente)

Il s'agit d'une maladie de la première enfance (âge moyen des patients : 2 mois), transmise sur le mode autosomique récessif [96,97]. Les premiers cas ont été décrits par Farquhar et Claireaux en 1952. Au décours d'une infection, souvent virale, les organes lymphoïdes sont infiltrés par une population cellulaire polyclonale mixte, lymphocytaire T et macrophagique, avec une évolution secondaire quasi constante vers le décès en l'absence de traitement. La fréquence de cette pathologie a été évaluée à 1/50 000 naissances en Suède. Lorsqu'un cas d'activation macrophagique survient chez l'enfant, la lymphohistiocytose héréditaire doit être évoquée s'il existe des antécédents familiaux (50 % dans le registre international) ou une consanguinité (10 % des cas). Des mutations inactivatrices du gène de la perforine ont récemment été

identifiées [98] dans environ 40% des cas familiaux étudiés. Le défaut de cytotoxicité des lymphocytes CD8+ résultant de ces mutations empêcherait la lyse des cellules présentatrices d'antigènes exprimant à leur surface un antigène viral ou bactérien, et par conséquent entretiendrait une activation permanente d'une population lymphocytaire dirigée vis à-vis de cet antigène. Les anomalies clinico-biologiques de ce syndrome sont celles de tout syndrome hémophagocytaire, mais avec une fréquence accrue d'atteinte du système nerveux central (50 % des patients), ce qui représente d'ailleurs un facteur de mauvais pronostic.

2) Le syndrome de Chediak-Higashi [96]

Caractérisé par un albinisme partiel, cutané et oculaire associé à un déficit immunitaire T cytotoxique et NK, avec présence de grandes granulations intracytoplasmiques dans de nombreuses populations cellulaires. Le syndrome d'activation macrophagique peut très souvent survenir chez ces enfants, avec un assez mauvais pronostic vital. Le gène muté dans cette maladie code pour une protéine appelée *LYST (LYSosomal Trafficking regulator)*, impliquée dans l'adressage des protéines intracellulaires. Certaines protéines membranaires lymphocytaires (perforine, CTLA4...), jouant un rôle clé dans la régulation du système immunitaire, semblent dans ce cas déviées de leur destination primitive et se retrouvent adressées vers les lysosomes cellulaires, expliquant la présence des grandes vacuoles cytoplasmiques caractéristiques de cette maladie.

3) Le syndrome de Griscelli [96]

Pathologie assez voisine du syndrome de Chediak-Higashi et seule l'absence des grandes granulations intra cytoplasmiques peut distinguer les deux maladies. Deux gènes semblent pouvoir être mutés dans ce syndrome, codant pour la myosine 5A et la protéine RAB27A, protéines impliquées dans le trafic intracellulaire. Les patients présentant une mutation de la protéine RAB27A [99] présentent également un déficit lymphocytaire T cytotoxique et quelquefois un syndrome d'activation macrophagique déclenché par un épisode infectieux. Cette protéine ayant une fonction importante dans la liaison de la vésicule d'exocytose avec la membrane cellulaire, on peut supposer que sa mutation conduit à un mauvais routage de certaines molécules (*ex.* CTLA4) contrôlant l'activation lymphocytaire T.

4) Le syndrome de Purtilo (X-linked lymphoproliferative syndrome)

Déficit immunitaire héréditaire rare (1/10⁶ garçons) caractérisé par une susceptibilité accrue à l'infection par le virus Epstein-Barr [96]. Près de la moitié des patients présentent des signes avant toute rencontre avec l'EBV (hypogammaglobulinémie, lymphome B – souvent de localisation intestinale ou iléocæcale), mais l'évolution est surtout marquée par la survenue d'une mononucléose infectieuse gravissime et fatale après l'infection par ce virus. Les autres manifestations possibles sont une aplasie médullaire, une vascularite nécrosante, une granulomatose lymphomatoïde pulmonaire ou une hépatite fulminante. Biologiquement ces patients ne développent pas d'anticorps anti-

EBNA et histologiquement ils présentent une infiltration tissulaire massive par des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) responsables des lésions nécrotiques.

La mortalité spontanée de cette maladie (fatale dans 100 % des cas avant l'âge de 40 ans) rend nécessaire une greffe de moelle osseuse. Quant à la génétique de cette maladie, elle a été élucidée en 1998, avec la mise en évidence de mutations portant sur un gène localisé sur le bras long du chromosome X. Ce gène code pour une protéine nommée SH2D1A ou SAP (pour *SLAM-Associated Protein*), exprimée dans les lymphocytes T [100]. Elle se lie à la protéine membranaire lymphocytaire appelée SLAM (*Signaling Lymphocytic Activation Molecule*), bloquant la phosphorylation de ses résidus tyrosine et sa liaison à d'autres protéines impliquées dans le contrôle de la réponse lymphocytaire (telle SHIP). Des expériences chez l'animal ont montré que l'inhibition du signal SLAM (par la mutation de SAP) provoquait une activation lymphocytaire T de type Th1, ce qui pourrait expliquer la fréquence du syndrome d'activation macrophagique dans cette pathologie.

Toutes ces pathologies ont donc en commun une activation primitive lymphocytaire T, souvent déclenchée par une infection opportuniste, avec production majeure de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , IL-1, IL-6, TNF- α), puis une activation macrophagique qui participe aux lésions tissulaires disséminées. La chimiothérapie et les immunosuppresseurs apportent parfois une amélioration transitoire de la maladie, mais le traitement curatif implique une greffe de moelle [101].

B) SAM secondaires

Les affections les plus souvent associées au SAM sont les infections et les lymphomes (Tableau VI et figure 14).

Nous avons constaté dans notre étude que la cause du SAM chez nos patients était une infection bactérienne dans 100% des cas, avec 4 cas d'infections bactériennes pulmonaires à acinétobacter baumani , pseudomonas Aeruginosa , klebsiella pneumoniae et sténotrophomonas et 3 cas de Méningo encéphalite à pneumocoque.

Les principaux groupes étiologiques

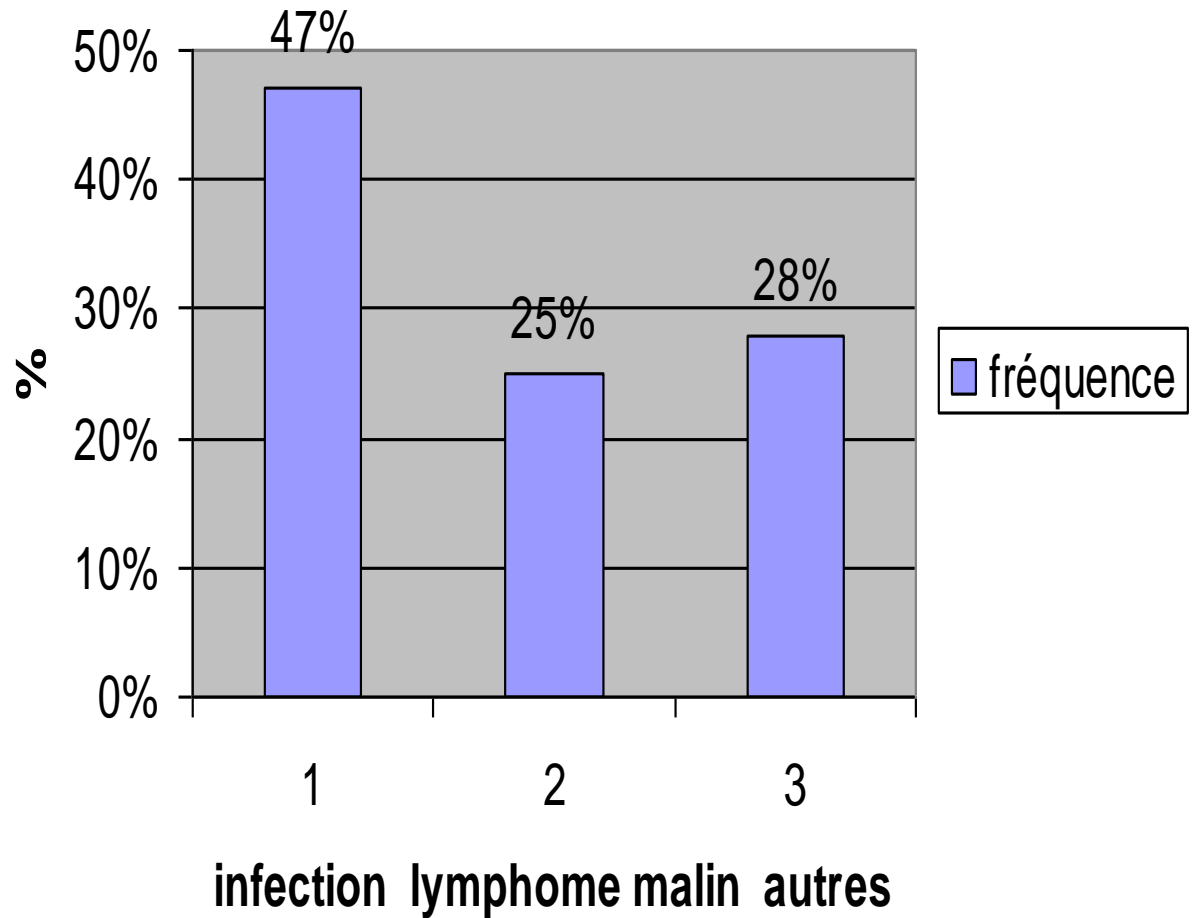


Figure 14: Facteurs infectieux et environnementaux selon Larroche [7].

Tableau VI : Étiologie des syndromes d'activation lympho-histiocytaire réactionnels [60, 102, 103, 3, 104, 105, 76].

<i>Infections virales</i>	28,4 (%)
• HSV	2,9
• EBV	6,9
• CMV	10,5
• VIH	8,8
<i>Autres infections</i>	20,6 (%)
• Bactéries	13,1
• Mycobactéries	2,3
• Parasite– champignon	5,2
<i>Lymphomes</i>	19,9 (%)
<i>Autres hémopathies</i>	8,2 (%)
<i>Cancer solide</i>	1,6 (%)
<i>Maladie de système</i>	7,2 (%)
<i>Maladie héréditaire</i>	6,2 (%)
<i>Sans étiologie</i>	18,0 (%)

1) Infections

1.1 Infections virales :

Le SAM peut être associé à toute infection virale avec une prédominance pour les virus du groupe Herpes qui en constituent plus de la moitié des cas. Le SAM associé à EBV se rencontre à tout âge mais prédomine chez les jeunes enfants ; les formes graves sont plus fréquentes chez l'immunodéprimé, mais les formes chez l'adulte immunocompétent peuvent également être mortelles. Le SALH survient fréquemment au cours de primo-infections EBV, et plus rarement au cours de réactivation EBV. La mise en évidence de l'ADN viral par PCR est nécessaire au diagnostic. Le cytomégalovirus (CMV), impliqué dans 30 à 50 % des causes virales, est à rechercher systématiquement, un traitement spécifique étant disponible. L'HHV6 [106], l'herpe virus simplex (HSV) [107], ainsi que le parvovirus [108] sont fréquemment rapportés. Les infections à adénovirus [109], HBV, HAV, rubéole, VRS, rougeole, coxsackie sont plus anecdotiques. Au cours de l'infection à VIH la plupart des SAM témoigne d'une complication, au premier lieu desquelles on trouve des hémopathies lymphoïdes (maladie d'Hodgkin et maladie de Castleman) ou des infections opportunistes [110].

1.2 Infections bactériennes

Des infections à pyogènes ont été documentées au cours du SAM , sans toujours pouvoir parfaitement établir la relation de cause à effet. La responsabilité des germes intracellulaires dans le SAM est moins équivoque (mycoplasmes, rickettsies, légionnelles, chlamydiae, mycobactéries [111], brucella, borréliose, babésiose, *Mycobacterium avium* [112]).

1.3 Infections fongiques et parasitaires

L'histoplasmosse est parmi les infections fongiques, la plus fréquemment compliquée de SAM. La leishmaniose, quant à elle, constitue presque un modèle expérimental d'hémophagocytose. Des syndromes d'activation ont aussi été notés au cours d'accès palustre. Plus rarement et le plus souvent sur terrain immunodéprimé, ont été rapportées d'autres infections : anguillulose disséminée, pneumocystose, aspergillose, tuberculose [113], toxoplasmose, cryptococcose, candidose [114] (Tableau VII et figure 15).

Tableau VII : Infections associées au syndrome d'activation macrophagique [80].

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

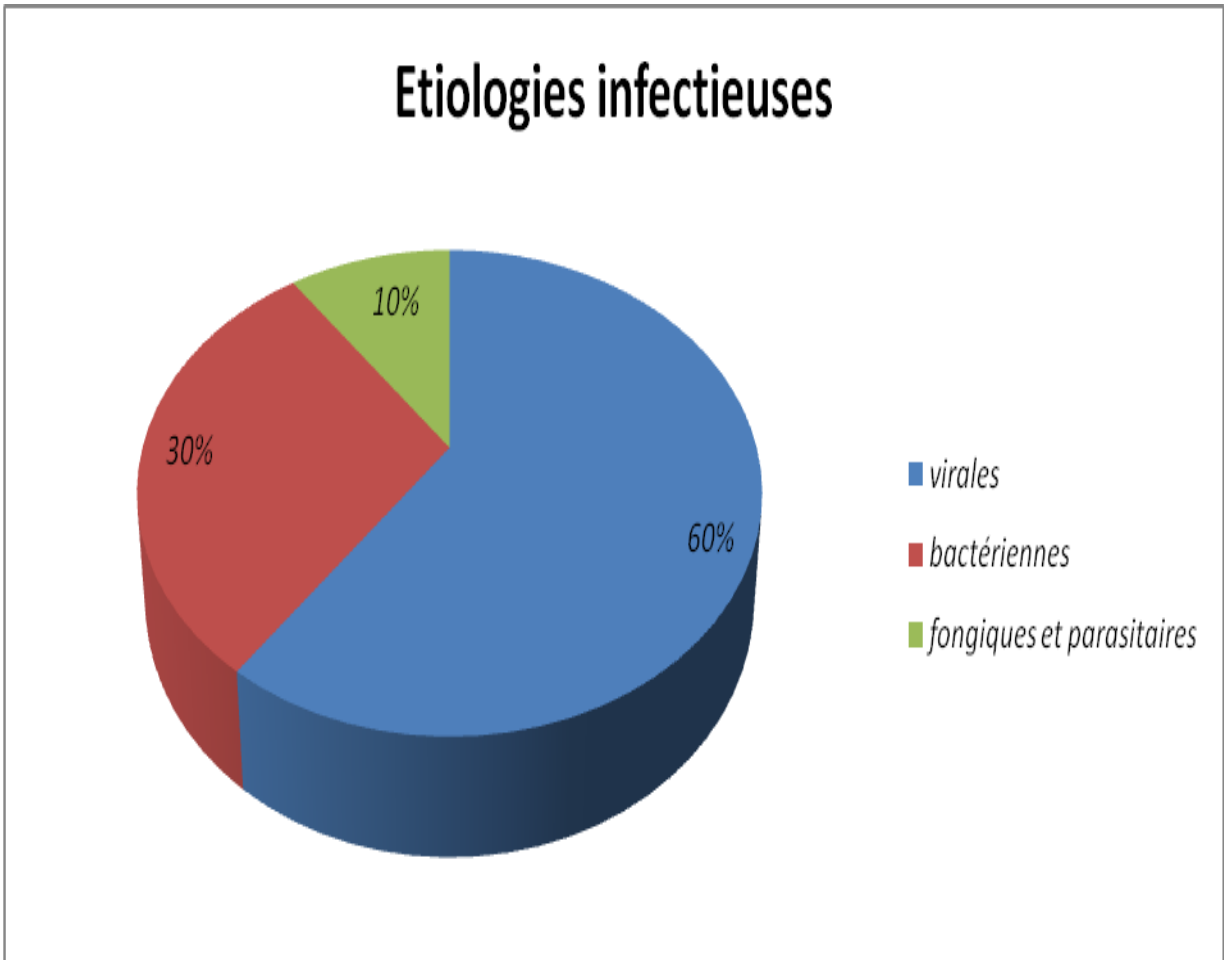


Figure 15 : Etiologies infectieuses selon Larroche [7].

2. Néoplasies

2.1. *Lymphoprolifération :*

Un SAM est rapporté dans 35 % des cas de lymphome malin non hodgkinien (43 % des cas dans les lymphomes T et 23 % dans les lymphomes B) [115]. Jaffe et al. montrent en 1983 que la plupart des « histiocytoses malignes » avec hémophagocytose sont en fait des lymphomes non hodgkiniens T [116]. Le caractère monoclonal est démontré par l'étude du réarrangement du récepteur T.

Parmi les lymphomes les plus susceptibles de développer un SAM, il faut souligner la fréquence particulière des lymphomes T souvent associés à EBV au début ou en rechute de la maladie. La maladie d'Hodgkin se complique plus fréquemment de SALH que les autres hémopathies B. La susceptibilité au SAM est d'autant plus importante que l'hémopathie est associée à l'EBV ou qu'elle survient sur un terrain immunodéprimé (Lymphoprolifération post transplant ou associée à l'infection VIH). Beaucoup plus rarement sont rapportés des cas de SAM secondaires à des leucémies aiguës à lymphocytes NK [117] ou de phénotype T. D'exceptionnels SAM ont été décrits au cours des leucémies aiguës de l'adulte rapportées au virus HTLV1 mais aussi au cours de lymphomes intra vasculaires [118].

2.2 Tumeurs solides métastatiques :

- Estomac,
- Poumon,
- Ovaire,
- Hépatocarcinome,
- Mélanome malin.

3. Désordres immunitaires

3.1 Maladies de systèmes

La survenue d'un SAM au cours des maladies dites dysimmunitaires est rapportée comme une manifestation intrinsèque de la maladie systémique, d'infections favorisées par l'immunodépression thérapeutique, ou d'association à un lymphome [119,120]. La plus importante série publiée de maladies de système compliquées de SAM est celle de Dhote et al. [121] en 2003 qui retrouvent sur une série de 26 patients atteints d'immunopathies avec SAM 14 cas de lupus, quatre maladies de Still, deux cas de polyarthrite rhumatoïde et deux cas de périartérite noueuse puis des cas isolés de maladie de Kawasaki, de connectivite mixte, de sarcoïdose pulmonaire et de syndrome de Gougerot-Sjögren (Tableau VIII). Dans la plupart des cas le SALH est rapporté à une infection active (virale $n = 3$, bactérienne $n = 10$, mycobactérie $n = 1$ ou aspergillaire $n = 1$) imposant parfois une diminution de l'immunosuppression.

Neuf patients ont présenté un SALH réactionnel directement en rapport avec la maladie de système nécessitant une intensification du traitement immunosuppresseur. Il s'agissait toujours de poussée de lupus ou de maladie de Still. La mortalité globale est de 38,5 % sur cette série.

3.2 *Déficit immunitaire acquis :*

- Consommation éthylique.
- Infection par le VIH au stade SIDA.
- Syndrome inflammatoire prolongé.

4. Autres facteurs :

- Traitement immunosuppresseur et chimiothérapie.
- Splénectomie.
- Phénytoïne, méthotrexate, carbamazépine, phénobarbital.
- Nutrition parentérale prolongée avec des lipides solubles.

Tableau VIII : Étiologies des maladies de système compliquées de syndrome d'activation lympho-histiocytaire [121].

	Nombre de cas	Pourcentage
Lupus	14	53,8 %
Maladie de Still de l'adulte	4	15,3 %
Polyarthrite rhumatoïde	2	7,6 %
Sarcoïdose	2	7,6 %
Sclérodemie	1	3,8 %
Connectivites mixtes	1	3,8 %
Gougerot-Sjögren	1	3,8 %
Syndrome de Kawasaki	1	3,8 %

VI) Diagnostic différentiel

Le diagnostic du 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 ou d'une cytopénie. Le diagnostic est souvent complexe et 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 [55].

VII) Traitement du SAM

1. La prise en charge globale

L'objectif de la prise en charge du SAM en réanimation est multiple :

- Pallier la défaillance des grandes fonctions vitales, le plus souvent secondaire au SAM lui-même.
- Proposer un traitement spécifique de l'activation lympho-histiocytaire sans lequel les défaillances ne peuvent s'améliorer.
- Mener l'enquête étiologique afin de traiter la pathologie causale, sous peine de voir rapidement les signes d'activation réapparaître.
- Traiter les complications infectieuses favorisées par le SAM.

La gestion des grandes fonctions vitales, et en particulier de l'hémostase (transfusion de plaquettes, plasma, fibrinogène) est indispensable dans les formes sévères de SAM. Le traitement symptomatique consiste en la correction des troubles hydro électrolytiques (restriction hydrique, épuration extra rénale si nécessaire), de l'insuffisance cardiaque et de la vasoplégie (substances vasoactives), de l'anémie, des troubles neurologiques et le cas échéant de l'insuffisance respiratoire aiguë avec ventilation assistée si besoin.

Par ailleurs, il est important de contrôler l'ensemble des complications infectieuses secondaires : antibiothérapie et/ou antifongique adaptée ou probabiliste surtout s'il existe une neutropénie.

Le traitement de la pathologie causale dès qu'elle est identifiée est primordial. Les antiviraux sont justifiés pour les infections à HSV, VZV ou CMV mais n'ont pas montré d'efficacité franche dans les SAM associés à EBV, HHV8 ou HHV6. Le diagnostic de maladie de système ou de Lymphoprolifération, nécessite un traitement et une prise en charge spécifique urgente pouvant se confondre avec le traitement spécifique du SAM. En l'absence de traitement étiologique adapté les signes d'hémophagocytose réapparaîtront quelques jours ou semaine après le traitement « symptomatique ».

2. 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. Le service d'hospitalisation du patient (réanimation ou médecine) doit être une décision multidisciplinaire en concertation entre les médecins en charge du patient et les médecins réanimateurs. De toutes les façons, ces patients doivent être précocement présentés à l'équipe de réanimation.

- L'équilibre hydro électrolytique 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.
- L'utilisation de facteurs de croissance pour lutter contre la neutropénie (*granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF]) est controversée. Certains auteurs rapportent une exacerbation du SAM sous G-CSF [122,123], tandis que d'autres la recommandent [88,124]. L'administration de *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) est en revanche unanimement proscrite [79].
- Antipyrétiques
- Traitement anti-infectieux large probabiliste

- La splénectomie est d'efficacité transitoire en cas d'hypersplénisme

3. Traitement spécifique

Le traitement du SAM secondaire n'est pas encore bien codifié. Selon Bibault et al [18], le traitement est essentiellement celui de sa cause déclenchante. Les corticoïdes et les gammaglobulines polyvalentes, la cyclosporine ainsi que certains médicaments cytotoxiques (cyclophosphamide, Etoposide) ont été proposés comme traitement spécifique.

L'étoposide (VP16) est un produit cytotoxique dérivé de la podophyllotoxine agissant à la fois sur le fuseau et les topo isomérases 2 pour empêcher l'entrée en mitose des cellules tumorales.. Bien que non spécifique, elle a un tropisme particulier pour la lignée monocyte-macrophage. Son efficacité dans le SAM est rapportée depuis de longues dates, et validée par plusieurs protocoles [125]. Les effets leucémogènes à long terme et la majoration transitoire de la neutropénie ne sauraient être des obstacles à sa prescription en urgence dans les formes graves, compte tenu de sa rapidité d'action (24–48 heures). Sa supériorité à d'autres traitements immuno modulateurs (immunoglobulines polyvalentes, cyclosporine) est démontrée au moins dans les SAM induits par EBV. De plus, la même étude a montré que l'administration précoce du VP16 influe sur la survie à long terme (90 vs 56 % en cas d'administration retardée). L'étoposide est donc le traitement de référence des SAM en association à la corticothérapie [126]. La poursuite du VP16 sera ensuite discutée en fonction de l'étiologie. Ce produit est généralement administré par voie veineuse, dans un premier temps, à des doses généralement

de 100 à 150 mg/m² par 24 heures, puis par voie orale, le plus souvent à des doses de l'ordre de 50 mg/m² par jour, mais il est indispensable de tenir compte de l'association éventuelle d'autres cytostatiques, de l'existence de traitements antérieurs radiothérapie ou chimiothérapie, de surveiller de manière précise le risque de myélosuppression (leucopénie, thrombopénie), sans oublier les problèmes éventuels d'insuffisance rénale et les troubles de la coagulation [6].

** Contre indications :*

- Hypersensibilité
- Grossesse/allaitement.
- L'injection intraveineuse directe est proscrite.

** Effets indésirables :*

- Leucopénie et, plus rarement, thrombopénie, réversibles et non cumulatives dépendantes de la dose.
- Une hypotension artérielle peut être observée en cas d'administration intraveineuse trop rapide,
- Des réactions anaphylactiques (notamment cardio pulmonaires) peuvent être occasionnellement observées. Elles imposent l'arrêt de la perfusion.
- Des doses cumulées élevées de Vépéside peuvent accroître le risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, en particulier chez l'enfant traité pour lymphome non hodgkinien. Ce risque est évalué à 1,4% entre la seconde et la sixième année suivant l'instauration du traitement dans les lymphomes non hodgkiniens, et à 0,5% dans les lymphomes hodgkiniens et les leucémies lymphoïdes aiguës. Ce risque doit être comparé aux bénéfices attendus du

traitement.

- Nausées + vomissements.
- Alopécie : réversible et inconstante.
- Paresthésies périphériques : rarement.
- L'apparition de mucites sévères représente un facteur limitant aux fortes doses (à partir de doses totales supérieures ou égales à 2000 mg).

4. Traitement étiologique du SAM

Dans les formes sévères (avec facteurs de mauvais pronostic), le traitement est urgent. Dans les cas moins graves, l'enquête étiologique peut être menée avant, afin de ne pas gêner l'interprétation des prélèvements histologiques ; les prélèvements doivent néanmoins être rapides, l'aggravation clinique pouvant être rapide et brutale.

4.1 Dans les SAM primaires :

Le traitement des formes de SAM associées à un déficit immunitaire primitif relève essentiellement de la greffe de cellules souches allogéniques. Les résultats du protocole HLH-94, destiné à des enfants ayant une forme familiale de la HLH, mais aussi une forme récurrente ou persistante, permettent de disposer d'une base rationnelle dans la gestion des SAM de l'enfant. Le protocole comprenait une phase de chimiothérapie par étoposide et dexaméthasone d'une durée de 8 semaines, suivie d'un entretien comprenant des bolus de dexaméthasone alternant avec de l'étoposide, associés à de la ciclosporine. Ce protocole de chimiothérapie et son entretien ont permis d'obtenir un taux de réponse complète de 78 %, les décès constatés (25 patients sur 113) étant dus dans leur grande majorité (20 sur 25) à la progression de la HLH. Cette phase de chimiothérapie est indispensable avant la greffe, même autologue, car « l'orage cytokinique » déclenché par cette procédure peut exacerber la HLH. L'allogreffe de cellules souches, réservée aux patients ayant

une forme familiale ou réfractaire, a donné dans l'étude de Henter un taux de survie à 3 ans de 62 %, la majorité des décès (17 sur 25) étant dus aux complications de l'allogreffe [127].

Pour Shieh JH et al [12], l'association des corticoïdes constitue le traitement de choix des SAM primaires tandis que Tsuda H et al [128] proposent la ciclosporine.

En effet, l'inhibition spécifique de l'activation de la prolifération lymphocytaire T par la ciclosporine permet d'atteindre la mise en place du traitement du déficit immunitaire sans exposer de façon prolongée le sujet à des produits leucémogènes [12] comme l'étoposide.

Par ailleurs les injections intrathécales de méthotrexate avaient permis de traiter les atteintes du système nerveux central [129], 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, qui reste le seul traitement permettant d'éradiquer définitivement la lymphohistiocytose [130], tout comme les autres pathologies hématologiques héréditaires associées à une hémophagocytose.

4.2 Dans les SAM d'étiologie infectieuse :

- Larroche et al [7] ont proposé en première intention de traiter par des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sur la base d'une étude rétrospective qu'ils ont réalisée avec l'aide du groupe d'experts sur les Ig IV du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris [131]. L'efficacité de ces Ig IV dans ce contexte est également confirmée par Charles (dans les SAM associés à CMV) [132]. Larroche et al ont préconisé la dose de 2 grammes par kilo et par cure, en réalisant une seule cure. La réponse aux Ig IV est rapide avec disparition de la fièvre et amélioration des cytopénies, en moyenne dans les 8 jours suivant la perfusion des Ig IV [7]. Il est nécessaire d'instituer le traitement par immunoglobulines pendant la phase précoce d'installation de la HLH, correspondant à la période d'augmentation des taux de ferritine, dont la diminution sert de marqueur d'efficacité du traitement [133]. Les mécanismes présumés de l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses sont multiples : clairance des agents pathogènes ayant déclenché la HLH ou de super antigènes, régulation du réseau anti-idiotypique et cytokinien, saturation des récepteurs Fc [64].

- En cas d'inefficacité, une corticothérapie générale est recommandée (pour inhiber la production de TNF) [7] par des bolus de méthyl prédnisolone à fortes doses (500 à 1 000 mg/j) x 3J ou 2- 4 mg/Kg/J de méthyl prédnisolone puis relais par voie orale diminuée progressivement sur une moyenne de deux à trois mois.

Instauré précocement, ce traitement par corticoïdes a fait la preuve de son efficacité en l'absence d'atteinte neurologique [134]. Chez les patients soumis à une immunodépression au long cours favorisant l'apparition d'une infection pouvant être à l'origine du syndrome hémophagocytaire (greffés rénaux) on préconise plutôt une réduction ou un arrêt des traitements immunosuppresseurs, lorsque cela est possible [95].

- Si le SAM est réfractaire, le pronostic du patient est engagé et l'utilisation du vépéside (étoposide) seul ou associé à d'autres thérapeutiques paraît légitime. Les patients atteints de SAM lié au virus Epstein Barr [61] doivent impérativement recevoir du vépéside dans le régime thérapeutique, comme l'ont parfaitement démontré Imashuki et al. [7].

4.3 Dans les SAM d'étiologie lymphomateuse :

Le pronostic du patient est malheureusement très réservé. En attente de la caractérisation exacte de la prolifération lymphoïde, il paraît justifié d'utiliser d'emblée l'association de corticoïdes et de vépéside [7]. En plus, l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab) semble également prouvée dans ce contexte [7].

4.4 Dans les SAM compliquant les maladies auto-immunes ou inflammatoires :

- Principalement le lupus érythémateux systémique et la maladie de Still en poussée. En l'absence d'infection à l'origine du SAM, la corticothérapie générale seule ou en association avec la ciclosporine A est habituellement suffisante [7].

- Les Ig IV peuvent être une alternative thérapeutique intéressante dans ces situations [7].

- Les anticorps monoclonaux anti-TNF α Etanercept et Infliximab semblent être prometteurs dans la maladie de Still et ont pu être proposés du fait du rôle majeur de cette cytokine dans la physiopathologie du SAM et de leur activité sur la maladie de fond. L'association d'Etanercept à la dose de 0,4 mg deux fois par semaine pendant quatre semaines après le diagnostic de SAM a montré son efficacité avec une diminution des symptômes en 24 heures et une possibilité d'arrêter les corticoïdes en cinq semaines sans rechute des symptômes [135].

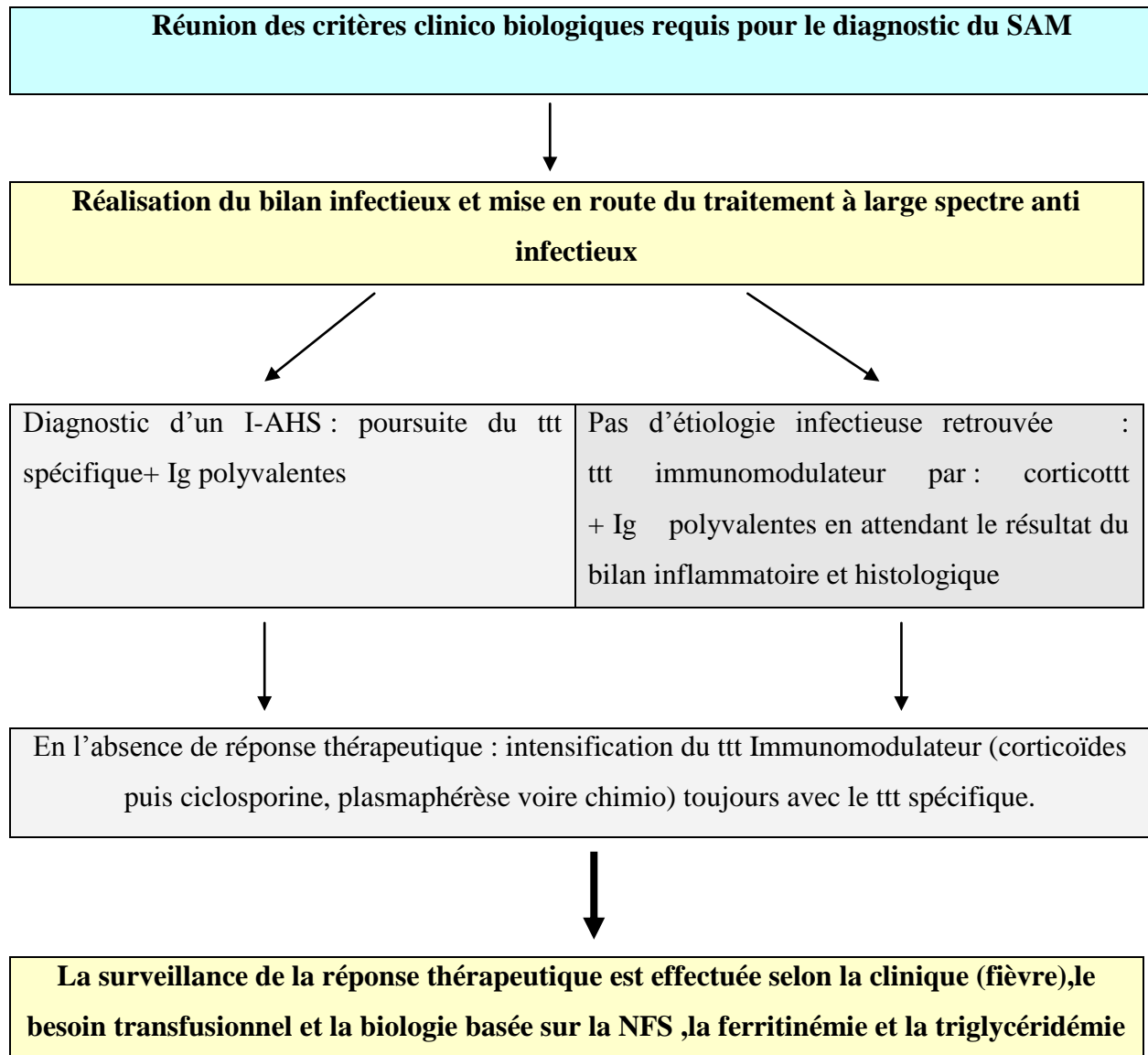
- D'autres molécules ont également montré leur efficacité chez certains patients comme les bloqueurs de la chaîne α du récepteur de l'IL2 [136]. Il est à noter qu'aucun schéma thérapeutique n'est validé à l'heure actuelle.

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.

A la suite de notre étude la stratégie thérapeutique que nous proposons, débute de façon précoce pour éviter le cercle vicieux de l'hypercytokinémie et du SAM, dans l'espoir de pouvoir le contrôler dans les plus brefs délais. Notre idée consiste en la mise en place d'un traitement anti infectieux dit à large spectre couvrant les étiologies, les plus fréquemment responsables de SAM. Nous proposons de débiter dès que les critères diagnostiques clinico-biologiques sont réunis et après réalisation du bilan infectieux, un traitement infectieux basé sur l'association d'un antiviral + biATB couvrant les germes pyogènes et intracellulaires (Blactamine et Fluoroquinolone) + antifongique (fluconazole).

Ce schéma peut être adapté en fonction des éléments cliniques, de telle façon à couvrir d'autres orientations diagnostiques (mycobactéries, paludisme...).dès la réception du bilan infectieux et la réalisation de prélèvement de la moelle osseuse voire ganglionnaires à la recherche d'une origine lymphomateuse. Nous pouvons mettre en route le traitement immuno modulateur :Ig polyvalentes IV , et si c'est insuffisant, une corticothérapie 1 à 2mg/kg/j. Pendant toute cette période nous disposerons du temps nécessaire à la réception du bilan réalisé, permettant ainsi, d'adapter le traitement en fonction de l'affection causale retrouvée, mais sans perdre de temps pour la prise en charge thérapeutique, car le traitement proposé couvre la grande majorité d'étiologie de SAM [137].

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



Algorithme 1 : Stratégie thérapeutique proposé à la suite de notre étude.

VIII) Pronostic et facteurs de pronostic

1. Le pronostic

1.1. Dans les SAM héréditaires :

Le protocole HLH-94 et la greffe de moelle allogénique (Fig.16) ont totalement modifié le pronostic et permettent d'atteindre respectivement un taux de survie de 78 % [127] et de 66 % [95].

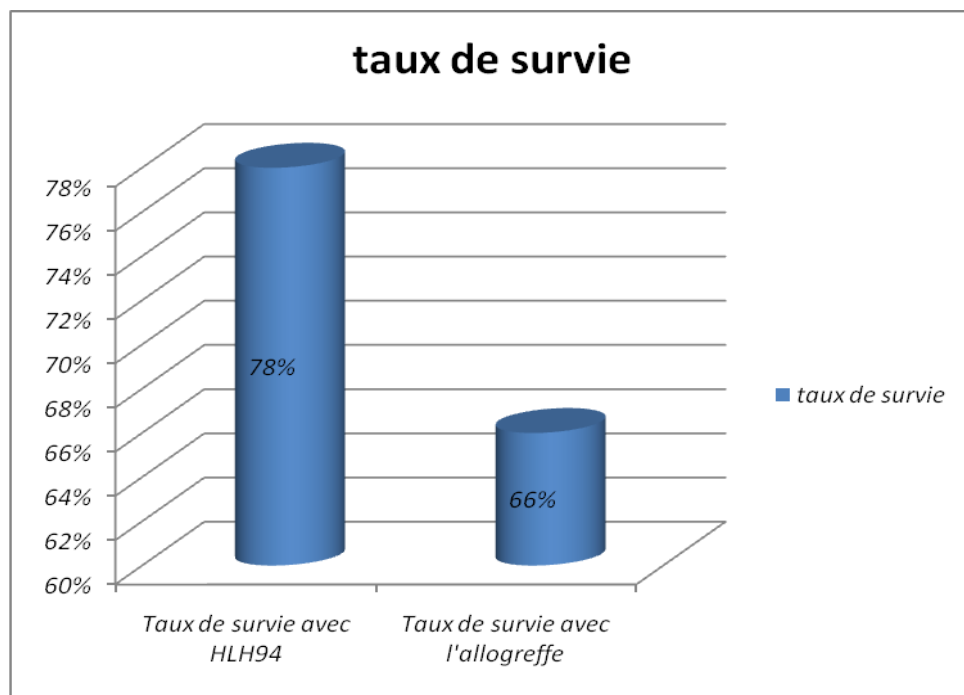


Figure 16 : Apport positif de la greffe allogénique et du protocole HLH-94 dans le SAM primaire [138,139].

1.2. Dans les SAM réactionnels :

Le pronostic dépend de plusieurs paramètres : précocité du diagnostic, positivité du bilan étiologique, mise en route précoce d'un traitement anti-infectieux adapté, étiologie néoplasique associée et le statut immunitaire antérieur (HIV, immunodéprimé) [140].

Le pronostic était défavorable dans 49 % des cas dans l'analyse de Karras et Hermine cumulant les principales séries publiées jusqu'en 2002 [140]. Ce pronostic semble encore plus sévère dans certains contextes étiologiques (Fig. 17). En effet, dans l'étude de Sailer et al, concernant les SAM d'étiologies infectieuses on retrouve 55 % de décès en cas d'infections à germes intracellulaires, parasite et champignons et jusqu'à 80 % de décès dans les infections à germes pyogènes (Fig17) Aussi, dans l'étude de Grateau et al [141], il apparaît que le pronostic est plus réservé en cas d'infection à VIH (19 décès sur 26 patients).

Le pronostic du SAM est globalement réservé avec un taux de décès de 22 à 62 % selon les études (Tableau IX). Dans notre étude, la survenue d'un SAM aggravait le pronostic des patients puisqu'il était associé à un taux de mortalité de 100%.

Les SAM liés à une hémopathie maligne ou à l'EBV sont de plus mauvais pronostic. En revanche, les SAM d'origine virale ou survenant au cours d'infections à germes intracellulaires ont une évolution moins péjorative. Dans les cas fatals, le décès est précoce dans les quatre à huit semaines, par défaillance multiviscérale, hémorragie, ou sepsis.

Le pronostic de l'atteinte hépatique au cours du SAM est plus sombre en cas de cholestase hépatique (bilirubine > 22 $\mu\text{mol/l}$, phosphatases alcalines > 740 UI/l). La sévérité de la cholestase (et non de la cytolyse hépatique) est également corrélée à un pronostic fatal pour Kerguenec et al. [142] dans leur série comprenant 30 patients avec SAM et atteinte hépatique, tout comme l'hypofibrinogénémié et la diminution du facteur V plasmatique.

Le pronostic de l'activation macrophagique chez le transplanté rénale est assez sombre. Les résultats décrits dans la littérature montrent que moins d'un tiers des patients transplantés rénaux qui ont présenté un syndrome d'activation macrophagique ont survécu avec un greffon fonctionnel. Ils avaient après la résolution de l'hémophagocytose, une fonction rénale identique à celle qu'ils avaient lorsque le SAM a débuté.

Au cours de l'étude faite sur 9 patients atteints de SAM et syndrome néphrotique, un seul survivant parmi deux qui ont pu être suivis, a évolué favorablement, avec disparition de la protéinurie et normalisation de la fonction rénale, alors que le deuxième a évolué vers l'insuffisance rénale chronique malgré le contrôle rapide du SAM, nécessitant par la suite l'hémodialyse chronique, puis la transplantation rénale [32].

2. Les facteurs de mauvais pronostic

* Kaito et al. [104] ont étudiés les facteurs associés à un mauvais pronostic, de façon rétrospective, chez 34 patients atteints de SALH réactionnel (tableau X). Ceux, retrouvés au cours de cette étude sont cliniques et biologiques et comprennent :

- L'âge supérieur à 30 ans.
- La nature de la pathologie sous-jacente.
- Le taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl.
- Le taux de plaquettes inférieur à $100\,000/\text{mm}^3$.
- Une hyperferritinémie supérieure à $500\ \mu\text{g/l}$.
- Ou encore une augmentation de la bilirubine ou des phosphatases alcalines.
- D'autres marqueurs ont été corrélés à la mortalité comme le taux de $\text{TNF-}\alpha$ [143] ou d' $\text{IFN-}\gamma$ ou de sIL2-R .

Il faut noter que la moitié des décès est causée par des complications infectieuses. Il s'agit pour la plupart d'infections fongiques et notamment aspergillaires [43].

* Dhote et al. ont étudié les facteurs pronostiques de mortalité dans le SALH associé aux connectivites et aux vascularites [121]. Ils retrouvent trois facteurs pronostiques majeurs : l'absence d'adénopathie au diagnostic ; une corticothérapie préalable et la thrombopénie.

Dans notre étude, nous retrouvons les facteurs de mauvais pronostic sus cités.

* Il faut souligner que dans certaines études le délai d'administration de l'étoposide est le facteur principal influençant la survie à long terme. Cela est particulièrement évident pour les SALH associés à une infection EBV. Shinsaku rapporte une survie de 90 % chez les patients traités précocement (avant quatre semaines) par étoposide contre 56 % dans le groupe traité plus tardivement quels que soient les traitements précédemment reçus (Ig IV, cyclosporine).

3. La mortalité

La mortalité dans les SAM secondaires aux infections est de 20-40 % *versus* pratiquement 100 % en cas de SAM secondaires aux autres affections, en particulier malignes [144]. Au sein des SAM d'étiologie virale, le spectre évolutif va des SAM spontanément régressifs dans les infections à parvovirus B19 ou HHV6 [14,145], aux SAM fulminants chez des enfants préalablement sains liés à EBV et HHV6 [146].

Dans notre série, le décès est survenue chez tous nos patients après un sepsis sévère compliqué de défaillance multi viscérale, après une durée moyenne d'hospitalisation d'environ 14j.

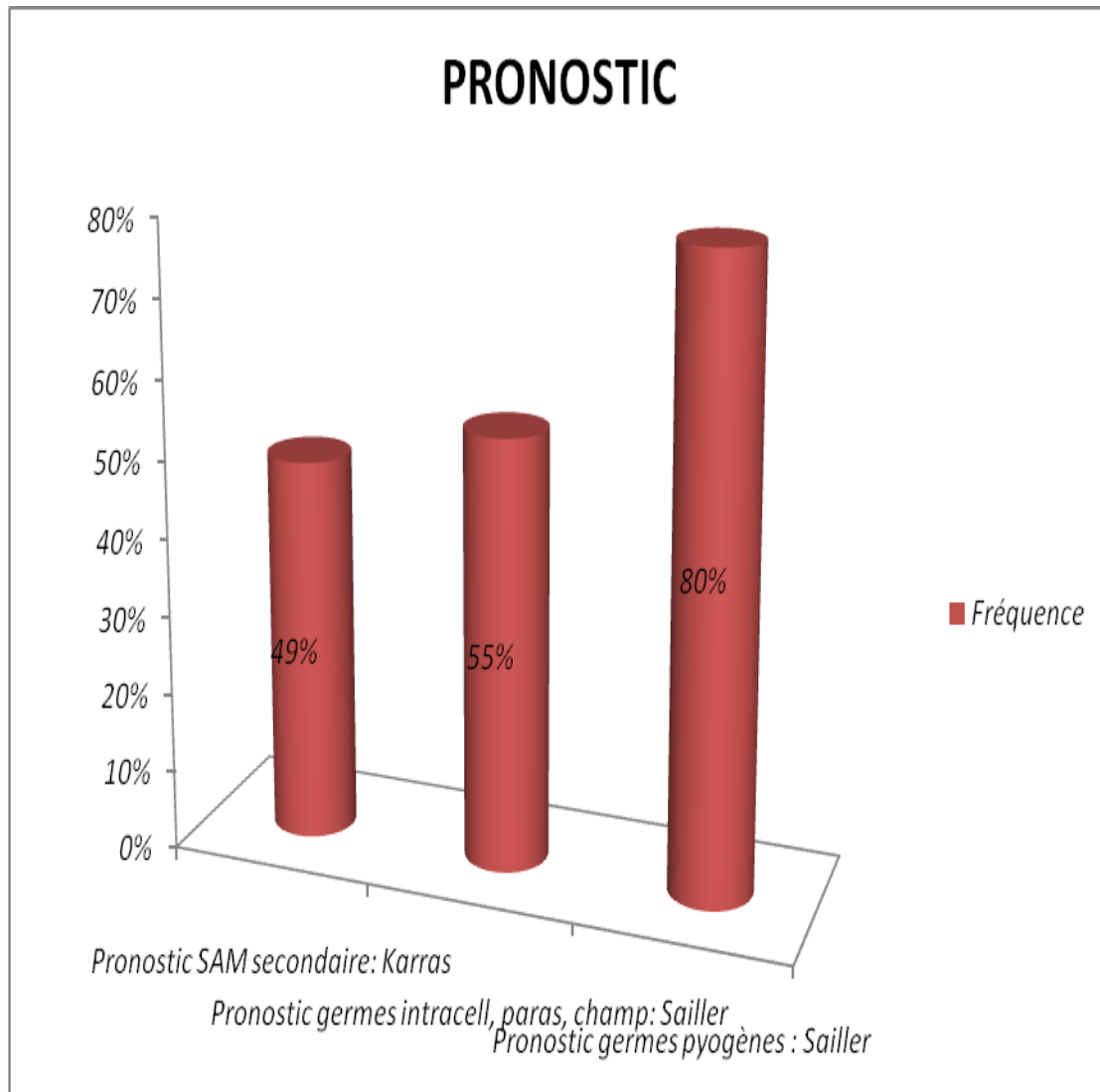


Figure 17 : Pronostic du SAM secondaire [5,94].

Tableau IX : Mortalité du syndrome d'activation lymphohistiocytaire selon les études [36].

Études	Nombre de cas	Nombre de décès	Pourcentage de décès
Risdall, 1979	19	5	26 %
Reiner, 1988	23	7	30 %
Albert, 1992	47	28	62 %
Wong, 1992	40	18	45 %
Sailler, 1997	99	49	49 %
Tsuda, 1997	23	5	22 %
Kaito, 1997	34	20	59 %
Dhote, 2002	26	10	38 %
Total	311	142	46 %

Tableau X : Facteurs pronostiques [36].

Cliniques	Biologiques
Âge supérieur à 30 ans	Hb < 10 g/l
Pathologie sous-jacente	Plaquettes < 100 000/mm ³
Absence d'adénopathie	Hyperferritinémie > 500 µg/l
Corticothérapie préalable	Augmentation de la bilirubine
	Augmentation des phosphatases alcalines
	Taux de TNF- α « élevés »
	IFN- γ > 30 UI/ml
	sIL-2-R > 10000 UI/ml

Conclusion

Nous avons mené une étude prospective portant sur sept cas de SAM secondaire .L'intérêt de cette étude vient de la mauvaise connaissance clinique et biologique de cette pathologie, de ses étiologies multiples, qui occasionnent des prises en charge difficiles et un pronostic encore redoutable .Ce syndrome a par ailleurs, une physiopathologie immunologique qui reste très mal comprise. Beaucoup de progrès restent à faire dans le domaine du SAM de l'adulte.

L'absence de signes spécifiques pour le SAM d'une part et l'absence de consensus au tour du diagnostic d'autre part rendent difficile le diagnostic précoce. Cependant cette pathologie ne doit pas être méconnue devant une bi ou pancytopenie fébrile dans un contexte clinique et biologique évocateur.

En dehors de la fièvre et des pancytopenies, le caractère constant de certains signes biologiques comme l'hyperferritinémie, l'hyperlactico-deshydrogenasémie , les anomalies hépatiques et les troubles de l'hémostase est également confirmé dans notre étude. La notion de pourcentage des macrophages avec hémophagocytose dans la moelle osseuse est aussi vérifiée.

Le schéma thérapeutique du SAM de l'adulte n'est pas encore validé. Ceci explique en partie l'évolution fatale dans beaucoup de séries malgré le traitement instauré.

Le pronostic varie selon les séries mais reste très défavorable surtout en cas de SAM d'étiologie infectieuse. Plusieurs facteurs pronostics corrélés à la gravité de la maladie sont retrouvés.

Des études sont nécessaires pour évaluer la prévalence et pour élaborer un score de gravité et des recommandations thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic du SAM.

Résumés

Résumé

Le syndrome d'activation macrophagique se définit par un ensemble de signes cliniques et biologiques qui sont la conséquence d'une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, entraînant une hémophagocytose et une libération de cytokines pro-inflammatoires aboutissant à une activation et à une prolifération lympho-histiocytaire bénigne.

Ce syndrome peut être primaire suite à des déficits génétiques spécifiques chez l'enfant, ou secondaire, chez l'adulte, faisant suite à des infections surtout virales, des hémopathies malignes ainsi qu'à des maladies auto-immunes variées.

Le pronostic est sombre, avec une mortalité de près de 50 %, d'où la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement précoce.

Le diagnostic doit être évoqué systématiquement devant toute pancytopénie fébrile, associée à une défaillance mono- ou multi viscérale. Il est aussi orienté par une élévation importante de la ferritine et des triglycérides plasmatiques et confirmé par un myélogramme et/ou des biopsies tissulaires retrouvant des images d'hémophagocytose.

Le traitement d'urgence doit être étiologique, et spécifique reposant sur des drogues immunosuppressives ou immunomodulatrices (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses, ciclosporine, étoposide).

En réanimation médicale, le diagnostic et la prise en charge du SAM de l'adulte représente l'un des soucis majeurs. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique.

Au cours de ce travail, nous avons rapporté sept cas de SAM de l'adulte diagnostiqués au service de réanimation médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat. A travers ces observations, nous avons mis le point sur l'état actuel des connaissances physiopathologiques et épidémiologiques, nous avons discuté des critères cliniques, biologiques et histologiques qui ont guidé au diagnostic. Et enfin, nous avons abordé, les facteurs pronostiques et la prise en charge du SAM.

Abstract

The hemophagocytic syndrome is defined by a set of clinical and biological signs which are the consequence of inappropriate stimulation of macrophage cells in bone marrow and lymphoid system, entrainant hemophagocytosis and release of pro-inflammatory cytokines leading to activation and proliferation lympho-histiocytic benign.

This syndrome may be primary, due to specific genetic defects in children, or secondary, in adults, in particular, viral infections, haematological malignancies, as well as autoimmune diseases varied.

The prognosis is poor with a mortality of nearly 50%, hence the need for diagnosis and early treatment.

The diagnosis must be considered systematically in any febrile pancytopenia associated with a single failure or multi-visceral. It is also driven by a significant rise in ferritin and plasma triglycerides and confirmed by a myelogram and / or tissue biopsies, finding pictures of hemophagocytosis.

Emergency treatment should be etiological and specific, based on immunomodulatory or immunosuppressive drugs (corticosteroids, intravenous immunoglobulin, cyclosporine, etoposide).

In intensive care, diagnosis and treatment of Hemophagocytic syndrome in adults represents a major concern. It's an emergency diagnostic and therapeutic.

During this work, we reported seven cases of Hemophagocytic syndrome in adults diagnosed in medical intensive care unit of the military instruction hospital Mohammed V of Rabat. Through these observations, we have an update on the current epidemiological and pathophysiological knowledge, we discussed the clinical criteria, biological and histological who guided diagnosis. And finally, we tackled the prognosis factors and management of this syndrome.

ملخص

تنادر تنشيط البلعيمات يتم تعريفها من قبل مجموعة من العلامات السريرية والبيولوجية التي هي نتيجة غير ملائمة لتحفيز خلايا بالعات في نخاع العظم والجهاز الليمفاوي ، والمسببة لبلعمة خلايا الدم والإفراج عن السيتوكينات الموالية للالتهابات مما يؤدي إلى تنشيط وانتشار الخلايا اللمفاوية و الخلايا histiocytic الحميدة .

هذا التناذر قد يكون ابتدائي، بسبب عيوب وراثية محددة عند الأطفال ، أو ثانوي ، عند الكبار ، خاصة في الالتهابات الفيروسية ، وأورام الدم الخبيثة ، وكذلك أمراض المناعة الذاتية المتنوعة .

تنبوء هو سيئ مع نسبة وفيات بلغت 50 % تقريبا ، مشددا على ضرورة التشخيص والعلاج المبكر .

ولا بد من تشخيص ، ينبغي أن ينظر بشكل منهجي في أي قلة شاملة للكريات مع ارتفاع درجة الحرارة ، وفشل واحد أو متعدد الحشوية . بل هو أيضا مرتبط بارتفاع كبير في الفريتين والشحوم الثلاثية في البلازما . التشخيص عادة ما أكدته مسحات نخاع العظم أو لطاخات الخزعات النسيجية بالعثور على بلعيمات بالعات خلايا الدم .

العلاج يتم عاجلا، بالإضافة إلى معالجة العوامل المسببة ، يجب أن يشمل علاجاً محدداً للمرض بالأدوية المناعية المكبحة أو المعدلة (الكورتيكوستيرويد، الجلوبيولين المناعي عن طريق الوريد ، السيكلوسبورين، etoposide) .

في الإنعاش ، يعتبر التشخيص و العناية بتنادر تنشيط البلعيمات عند الكبار ، أحد الاهتمامات الكبرى للفريق الطبي ، لأنها حالة طارئة تشخيصية وعلاجية .

خلال هذا العمل ، سبع حالات لهذا المرض تم تشخيصها في قسم الإنعاش الطبي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط . من خلال هذه الملاحظات لدينا معلومات مستكملة عن الوضعية الراهنة فيما يخص الفيزيولوجيا المرضية ، و نناقش المعايير السريرية ، البيولوجية والنسجية التي أدت إلى تشخيص الحالات السبع، بالإضافة إلى ذلك سنقوم بعرض للمعطيات الوبائية و للعوامل الأندازية وكذا، علينا معالجة المرض .

Annexes

Annexe 1: Fiche d' exploitation

Patient :

IPP :

Age : ans

Sexe : M /F

ATCD :

APACHE II :

LODS :

Motif d'admission :

Origine du sepsis :

Germes en cause :

Traitement étiologique :

Critères du SAM :

Critères cliniques	Critères biologiques	Medullogramme (réalisé à J)
T° : °c	Hb : g/dl Rte ; /mm3	Lignée érythroblastique : %
Splénomégalie : oui / non	PQ : /mm3	Lignée granulocytaire : % Lignée lymphoplasmocytaire : %
Hépatomégalie : oui / non	PNN : /mm3 Lymphocytes : /mm3 Eosinophiles : /mm3	Lignée mégacaryocytaire :
ADP périphériques: oui / non	Férritine : ug/l	Macrophages activés : oui/non
Atteinte cutanéomuqueuse : oui / non	LDH : UI/l TG : g/l	Hémophagocytose : oui/ non
Biopsie hépatique ou splénique : oui/ non		

Taux Albumine : g/l

Na⁺ : mmol/l **K⁺ :** mmol/l **Cl⁻ :** mmol/l **HCO₃⁻ :** mmol/l

PH artériel :

Défaillance neurologique : GCS : /15

Défaillance circulatoire : vasopresseurs : = u/kg/min

Inotropes : = u/kg/min Lactates : mg/l

Défaillance respiratoire : ventilation mécanique : oui/non PaO₂/FiO₂ :

Infiltrat pulmonaire apparu avec la cytopénie : oui / non

Défaillance rénale : Diurèse : ml/24h urée : g/l créat : mg/l

Défaillance hépatique : BT : mg/l BC : mg/l PA : UI/l

ASAT: UI/l ALAT: UI/l

Défaillance hématologique (coagulation) :

TP : % TCA : s Fibrinogène : g/l PDF : ug/l

DDimère : ug/l

Défaillance digestive : hémorragie digestive : oui/ non

Durée du séjour : j

Evolution : survie/ décès à j

Traitement spécifique du SAM : oui/non

**Annexe 2: Indice APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation)
Les 12 variables.**

	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Température centrale (°C)	≥41	39/40.9		38.5/38.9	36/38.4	34/35.9	32/33.9	30/31.9	<30
PA moyenne mmHg	≥160	130/159	110/129		70/109		50/69		<50
Fréquence cardiaque (c/min)	≥50	35/49		25/34	12/24	11/10	6/9		<6
Oxygénation (mmHG) si FiO ₂ >0.5 : (A-a) DO ₂ si FiO ₂ <0 : PaO ₂	≥500	350-499	200-239		200>70	61-70		55-60	<55
pH artériel	≥7.7	7.6/7.69		7.5/7.59	7.33/7.49		7.25/7.32	7.15/7.24	<7.15
Natrémie (mmol/L)	≥180	161/179	156/160	151/155	130/150		120/129	110/119	<110
Kaliémie	≥7.0	6/6.9		5.5/5.9	3.5/5.4	3/3.4	2.5/2.9		<2.5
Créatinémie (mmol/L) (x2 si IRA)	≥318	161/179	136/179		54/135				<54
Hématocrites (%)	≥60	6/6.9	50/50.9	46/49.9	30/45.9		20/20.9		<20
Leucocytose (x1000/mm ³)	≥40	180/317	20/39.9	15/19.9	3/14.9		1/2.9		<1
HCO ₃ (mmol/L) (si pH non disponible)	≥52	41/51.9		32/40.9	22/31.9		18/21.9	15/17.9	<15

Age

≤44ans	0
45-54ans	2
55-64ans	3
65-74ans	5
≥75	6

Etat de santé chronique

Le score APACHE est égale à la somme de A+B+C (A= points des variables+ B=points pour l'age+ C= points pour l'état de santé)

Annexe 3 : Calcul du score LODS (Logistic Organ Dysfunction System).

Système	Paramètres	Valeurs	scores
Système Cardiovasculaire	FC (bat/min)	<30 30-139 > =140	5 0 1
	Pression Artérielle Systolique (mmHg)	<40 40-69 70-89 90-239 240-269 > =270	5 3 1 0 1 3
Système Respiratoire	PaO2/FiO2		
	PaO2 (mmg) et MV ou CPAP ni vent ni CPAP ni IPAP	0-149 > =150	3 1 0
Neurologie	Score de Glasgow	3-5 6-8 9-13 14-15	5 3 1 0
Hématologie	Leucocytes (*10 9/l)	0- 0,9 1-2,4 2,5-49,9 > =50	3 1 0 1
	Plaquettes (*10 9/l)	0-49 >=50	1 0
Système Hépatique	Bilirubine (mg/l)	0-19 >=34,2	0 1
	Prothrombine (%)	0-24 >=25	1 0
Rein	Urée Sanguine Ou Azote uréique sérique (g/l)	0-0,35 0.36-059 0,6-1,19 > =1,20	0 1 3 5

	Créatinine (mg/l)	0-11,9 12- 15,9 ≥16	0 1 3
	Diurèse (l/24h)	0-0,49 0,50- 0,74 0,75-9,9 ≥10	5 3 0 3
Score LODS	<p>Pour chaque organe ou système, les valeurs retenues sont les plus défavorables observées durant les <u>24 premières heures</u> suivant l'admission en USI</p> <p>Le LODS est égal à la somme des scores obtenus pour chaque organe ou système.</p> <p>En raison de l'existence d'opérateurs logiques (et / ou), le score pour chaque organe ou système n'est pas égal à la somme des variables.</p> <p><u>Neurologie</u> : Prendre la valeur du score de Glasgow la plus faible. Si le patient est sédaté, prendre la valeur notée avant la sédation.</p> <p><u>Cardiovasculaire</u> :</p> <p>FC : Prendre la valeur la plus défavorable (FC élevée ou basse). L'arrêt cardiaque compte pour FC = 0</p> <p>PAS : Même méthodologie que pour FC</p> <p><u>Rein</u> : Prendre la valeur la plus élevée d'urée sanguine ou de créatininémie.</p> <p>L'azote uréique sérique ou sanguin (Blood Urea Nitrogen BUN des anglo-saxons) est rarement dosé en France = urée sanguine /2.808 (en mmol/L)</p> <p>Diurèse : si le patient est depuis moins de 24 h en USI, extrapoler la valeur obtenue sur 24 h. Si le patient est hémodialysé, prendre la valeur observée avant dialyse</p> <p><u>Pulmonaire</u> : Le patient ne bénéficiant ni d'assistance ventilatoire, ni de CPAP, est considéré comme n'ayant pas de dysfonction respiratoire, quel que soit le ratio PaO2</p>		
Mortalité Prédite	<p>La formule utilisée : $\text{Logit} = -3.4043 + 0.4173*(\text{LODS})$</p> <p>Probabilité de mortalité = $(e^{\text{Logit}}) / (1 + e^{\text{Logit}})$</p>		

Bibliographie

1. **F. Gonzalez, F. Vincent and Y. Cohen**, Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation* June 2009;18(4) :284-290
2. **F. Gauvin, B. Toledano, J. Champagne and J. Lacroix**, Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome, *Crit. Care Med* 2000;28 :3341–3345
3. **A.P. Reiner and J.L. Spivak**, Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature, *Medicine (Baltimore)* 1988;67:369–388
4. **K. Shirono and H. Tsuda**, Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults, *Eur. J. Haematol* 1995; 55: 240–244.
5. **A. Karras, O. Hermine**. Syndrome d'activation macrophagique (Hemophagocytic syndrome). *La revue de médecine interne* 2002 ; 23 : 768–778.
6. **A. Karras, O. Thauvat, L.-H. Noel et M. Delahausse** .syndrome d'activation macrophagique : implications pour le nephrologue. Flammarion médecine-sciences-actualités néphrologiques 2005.
7. **Claire Larroche**. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003. *Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux* 2003; 15, n° 3 : 135–42.
8. **S. Youness, S. Amal, L. Mahmal**. Hépatite fulminante et Syndrome d'activation macrophagique. *Annales Françaises d'Anesthésies et de réanimation* 2006 ; 25 : 1011-1018.
9. **P.Y. Briand, J.P. Gangneux, G. Favaretto, B. Ly-Sunnaram, M. Godard, F. Robert-Gangneux, T. Fest**, Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. *Ann Biol Clin* 2008 ; 66 (2) : 199-205.
10. **A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier**, Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. *Pathologie Biologie* 2004 ; 52 : 407–414.
11. **R. Clement MD (Forensic), H. Jouan MD (Anatomo-pathologist), F. Le Gall MD (Anatomo-pathologist), O. Rodat MD, PhD (Forensic)**. Macrophage activation syndrome: An autopsy case of sudden death. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006; 13: 356–360.

12. **C. Créput a, L. Galicier b, E. Oksenhendler b, E. Azoulay**, Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de la littérature, implications en réanimation. Pathophysiology of organ dysfunction in the macrophage activation syndrome. *Réanimation* 2005; 14:604–613.
13. **Bilbault, F. Schneider, A. Albert, M. Hasselmann .P. Luttun, Arcoux, J.D. Tempe.** Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopénie fébrile inexpliquée en réanimation. *Rean. Urg* 1995 ; 4 (5) : 607-610.
14. **Shirono K, Tsuda H.** Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome in healthy adults. *Br J Haematol* 1995; 89: 923-6.
15. **Stéphan F.** Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1159-64.
16. **Fléchaire A.** Les syndromes hémophagocytaires. *Revue Med Interne* 1996 ; 17 : 157-62.
17. **A. Niang, S. Diallo, M.M. Ka, A. Pouye, S. Diop, S. Ndongo, T.M. Diop .**Syndrome d'activation macrophagique compliquant une polyarthrite rhumatoïde séropositive de l'adulte. *La revue de médecine interne* 2004; 25: 826–828.
18. **Bilbault, F. Schneider, A. Albert, M. Hasselmann .P. Luttun, Arcoux, J.D. Tempe.** Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopénie fébrile inexpliquée en réanimation. *Rean. Urg* 1995 ; 4 (5) : 607-610.
19. **Manolie Phayphet, CHU St Etienne.** Le Syndrome d'activation macrophagique: Diagnostic et traitement.
20. **Favara BE.** Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med Pediatr Oncol* 1997 ; 29 : 157-66.
21. **R.M. Egeler, R. Shapiro, B. Loechelt and A. Filipovich,** Characteristic immune abnormalities in hemophagocytic lymphohistiocytosis, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1996 ; 18 :340–345.
22. **S. Imashuku, S. Hibi, M. Sako, Y. Ishida, H. Mugishima and J. Chen et al.,** Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Blood*1995; 86:4706–4707.

23. **K. Akashi, S. Hayashi, H. Gondo, S. Mizuno, M. Harada and K. Tamura et al.**, Involvement of interferon-gamma and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults, *Br. J. Haematol.* 1994; 87 :243–250.
24. **D. Hasegawa, S. Kojima, E. Tatsumi, A. Hayakawa, Y. Kosaka and H. Nakamura et al.**, Elevation of the serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia, *Blood* 1998;91:2793–2799.
25. **H. Takada, A. Nomura, S. Ohga and T. Hara**, Interleukin-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Leuk. Lymphoma* 2001; 42 :21–28
26. **A.D. Billiau, T. Roskams, R. Van Damme-Lombaerts, P. Matthys and C. Wouters**, Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha-producing macrophages, *Blood* 2005;105 :1648–1651.
27. **Jones A, PJ Selby, Viner C, Hobbs S, Gore ME, McElwain TJ**. Tumor necrosis factor, cholestasis and chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 938-939.
28. **Ott M, Vore M, Barker D, Strodel W, McClain C**. Monokine depression of bile flow in the isolated perfused rat liver. *J Surg Res* 1989; 47: 248-250.
29. **Whiting JF, Green RM, Rosenbluth AB, Gollan JL**. Tumor necrosis factor-alpha decreases hepatocyte bile salt uptake and mediates endotoxin-induced cholestasis. *Hepatology* 1995; 22:1273-1278.
30. **Trauner M, Meier PJ, Boyer JL**. Molecular pathogenesis of cholestasis. *NEJM* 1998 ; 339 : 1217-1227.
31. **Vos T, Hooiveld G, Koning H, Childs S, Meijer D, Moshage H, jansen P, Müller M**. Up-regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr1b, and down regulation of the organic anion transporter, Mrp2, and the bile salt transporter , Spgp, in endotoxinemic rat liver. *Hepatology* 1998; 28: 1637-1644.
32. **A. Karras , O. Thauinat, L.-H. Noel et M. Delahousse**. Syndrome d'activation macrophagique : Implication pour le néphrologue.

33. **Mccarthy ET, Sharma R, Sharma M et al.** TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol*, 1998 ; 9 : 433-438.
34. **Koukouritaki SB, Vardaki EA, PapakonstantiA EA et al.** TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase. *Mol Med*, 1999, 5, 382-392.
35. **Eremina V, Quaggin SE.** The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13, 9-15.
36. **C. Créputa, L. Galicierb, E. Oksenhendlerb and E. Azoulay .** Réanimation : Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de la littérature, implications en réanimation , November 2005 ;14(7) : 604-613
37. **S.E. Stepp, R. Dufourcq-Lagelouse, F. Le Deist, S. Bhawan, S. Certain and P.A. Mathew et al.,** Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Science*1999; 286:1957–1959
38. **J. Feldmann, I. Callebaut, G. Raposo, S. Certain, D. Bacq and C. Dumont et al.,** Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3), 2003; 115: 461–473
39. **M.A. Karim, D.L. Nagle, H.H. Kandil, J. Burger, K.J. Moore and R.A. Spritz,** Mutations in the Chediak-Higashi syndrome gene (CHS1) indicate requirement for the complete 3801 amino acid CHS protein, *Hum. Mol. Genet.* 1997 ; 6 :1087–1089
40. **G. Menasche, E. Pastural, J. Feldmann, S. Certain, F. Ersoy and S. Dupuis et al.,** Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome, *Nat. Genet.* 2000 ; 25 : 173–176.
41. **A.J. Coffey, R.A. Brooksbank, O. Brandau, T. Oohashi, G.R. Howell and J.M. Bye et al.,** Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene, *Nat. Genet.* 1998 ; 20 : 129–135.
42. **S. Latour and A. Veillette,** Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease, *Immunol. Rev.* 2003 ; 192 : 212–224.

43. **L. Sung, S.M. King, M. Carcao, M. Trebo and S.S. Weitzman**, Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002 ; 24 : 550–554
44. **E.S. Jaffe, J. Costa, A.S. Fauci, J. Cossman and M. Tsokos**, Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis, *Am. J. Med.* 1983;75: 741–749.
45. **J.D. Lay, C.J. Tsao, J.Y. Chen, M.E. Kadin and I.J. Su**, Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome, *J. Clin. Invest.* 1997 ; 100 : 1969–1979
46. **Présentation power point**. Hemophagocytose, Activation macrophagique, Activation lympho-histiocytaire
47. **Albert A, Azgui Z, Buisine J, Ciaudo M, Fenneteau O, Fillola G, Lasserre M, Merle-Beral H, Mielot F, Raphael M**. Macrophage activation syndromes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992;34:435–41.
48. **Tsuda H, Fujisao S**. Th1/Th2 milieu in adult hemophagocytic syndrome. *Acta Haematol* 1999; 101:157–60.
49. **Fisman D**. Hémophagocytic syndromes and infection. *Emerging Infectious Diseases* (synopsis) 2000;6:601–8.
50. **Imashuku S, Hibi S, Fujiwara F, Ikushima S, Todo S**. Haemophagocytic lymphohistiocytosis, interferon gamma-nemia and Epstein-Barr virus involvement. *Br J Haematol* 1994;88:656–8
51. **Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux C, Bibl F, Semela D, et al**. Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002;132:230–6.
52. **Hasegawa D, Kojima S, Tatsumi E, Hayakawa A, Kosaka Y, Nakamura H, et al**. Elevation of the serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 1998;91:2793–9

- 53. Watanabe M, Shimamoto Y, Yamaguchi M, Inada S, Miyazaki S, Sato H.** Viral-associated hemophagocytosis and elevated serum TNF- α with parvovirus B19 related pancytopenia in patients with hereditary spherocytosis. *Clin Lab Haematol* 1994;16:179–82.
- 54. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, et al.** Oversecretion of IL-18 in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity. *Br J Haematol* 1999;106:182–9.
- 55. A. Pradaliere a, F. Teillet b, J.-L. Molitor a, J.-C. Drappier .** Revue générale : Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) Macrophage activation syndrome hemophagocytic syndrome *Pathologie Biologie* 2004 ; 52: 407–414
- 56. Claire Larroche .** Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte. *Hématologie*. 1998; 5(4): 374-80.
- 57. F. Stephan, B. Thiolier, E. Verdy and M. Tulliez,** Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock, *Clin. Infect. Dis.* 1997 ; 25 :1159–1164.
- 58. T Papo.** Syndromes hémophagocytaires. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 2000 ; 4-0300.
- 59. N. Ben Arab¹, M. Attar¹, B. Khemekhem Hammami¹, H. Ghorbel¹, I. Maâlou¹, H. Karray H akim², M. Ben Jemaâ.** Virus-associated hemophagocytic syndrome. an observation with fatal outcome with Epstein-Barr virus. *Rev Tun Infectiol*, 2007; 1: 25 – 28.
- 60. R.J. Risdall, R.W. McKenna, M.E. Nesbit, W. Krivit, H.H. Balfour Jr. and R.L. Simmons et al.,** Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis, *Cancer* 1979 ;44 :993–1002
- 61. C. Ficko, C. Rapp, R. Barluet, P. Imbert and T. Debord .** Syndrome d'activation macrophagique compliquant une primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV) : intérêt d'un traitement par aciclovir et prednisone *La Revue de Médecine Interne* 2006 ;3(4) :388

62. **Thèse présentée par Mr Abdoulaye Ibrahim Baye .**Syndrome d'activation macrophagique: À propos de trois cas et revue de littérature 2008.
63. **L.S. Honig, G.J. Snipes, H. Vogel and D.S. Horoupian,** Sensorimotor neuropathy in hemophagocytosis syndrome, *Acta Neurol. Scand.* 1991 ;84 :316–320
64. **R. Costello, V. Baccini, K. Mazodier, G. Kaplanski, T. Le Treut, G. Sébahoun.** Lymphohistiocytose hémophagocytaire. Elsevier Masson SAS 2007; 10: 13-012.
65. **Dr Sophie Hillaire, Dr Caroline de Kerguenec .**Foie et syndrome d'activation des macrophages
66. **K. Nouette-Gaulain a, H. Rossi a, M. Neau-Cransac b, A. Quinart a, P. Revel a, F. Sztark a.** Insuffisance hépatique aiguë sévère et syndrome d'activation macrophagique : cause ou conséquence ?. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2004 ; 23 : 349–352
67. **Sailler L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, et al.** Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles : étude rétrospective chez 99 patients. *Rev Med Interne* 1997;18:855–64.
68. **De Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, et al.** Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 2001;96:852–7.
69. **Reiner A, Spivac J.** Hematophagic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine*, 1988; 67 : 369-388.
70. **Fitzgerald NE, Macclain KL.** Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol*, 2003 ; 33 : 392-401.
71. **Braun MC, Cohn RA, Kletzel M.** Nephrotic syndrome accompanying familial hemophagocytic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996, 18, 195-197.
72. **Ramaman AV, Rosenlum ND, Feldman BM et al.** Favorable outcome in patients with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2004 ; 31 :2068-2070.
73. **Rostaing L, Fillola G, Baron E et al.** Course of hemophagocytic syndrome in renal transplant patients. *Transplantation* 1995 ; 60 :506-509.

- 74. Kursat S, Cagirgan S, OK E et al.** Haemophagocytic-Histiocytic Syndrome in Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 1997 ; 12 :1058-1060.
- 75. Karras A, Thervet E, Legendre C. Groupe Coopératif de transplantation d'Ile de France.** Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation*, 2004; 77: 238-243.
- 76. A. Karras and O. Hermine,** Syndrome d'activation macrophagique, *Rev. Med. Intern.* 2002 ; 23 : 768–778.
- 77. J Clot.** Introduction à l'immunologie. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 14-012-A-10.
- 78. T Papo.** Syndromes hémophagocytaires. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2000 ; 4-0300.
- 79. N.G. Roupheal, N.J. Talati, C. Vaughan, K. Cunningham, R. Moreira and C. Gould,** Infections associated with haemophagocytic syndrome, *Lancet Infect Dis* 2007;7: 814–822
- 80. A. Karras and O. Hermine,** Hemophagocytic syndrome, *Rev Med Interne* 2002; 23:768– 778.
- 81. C. de Kerguenec, S. Hillaire, V. Molinie, C. Gardin, C. Degott and S. Erlinger et al.,** Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases, *Am. J. Gastroenterol.* 2001 ;96 : 852–857
- 82. O.N. Iso, N. Hashimoto, A. Tanaka, S. Sunaga, T. Oka and K. Kurokawa et al.,** Cytokine- induced hypoalbuminemia in a patient with hemophagocytic syndrome: direct in vitro evidence for the role of tumor necrosis factor-alpha, *Dig. Dis. Sci.* 1998; 43:67–73.
- 83. N. Esumi, S. Ikushima, S. Todo and S. Imashuku,** Hyperferritinemia in malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome, *N. Engl. J. Med.* 1987;316:346–347
- 84. . R. Rezik , F. Morazin, A. Lumbroso , J. Stirnemann , P. Montravers , R. Gauzit.** Reactive haemophagocytic syndrome and multiple organ failure in intensive care unit patients. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2004; 23: 1189–1191.

85. **J. Weber, J.C. Yang, S.L. Topalian, D.R. Parkinson, D.S. Schwartzentruber and S.E. Ettinghausen et al.**, Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies, *J. Clin. Oncol* 1993; 11:499–506.
86. **A. Karras, E. Thervet and C. Legendre**, Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature, *Transplantation* 2004; 77: 238– 243.
87. **A. Chubachi, I. Miura, Y. Hatano, A. Ohshima, T. Nishinari and A.B. Miura**, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome, *Ann. Hematol.* 1995 ;70 :53–55
88. **H. Tsuda and K. Shirono**, Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor, *Br J Haematol* 1996; 93 : 572–575
89. **C. Créput, L. Galicier, S. Buysse and E. Azoulay**, Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Intensive Care Med* 2008;34 : 1177–1187
90. **B.E. Favara**, Histopathology of the liver in histiocytosis syndromes, *Pediatr. Pathol. Lab. Med* 1996; 16: 413–433.
91. **Tsuda H.** Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol*, 1997;65: 215-226
92. **Henter JI.** Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol*, 1991;18: 29-33
93. **Imashuku S.** Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Haematol*, 1997, 66: 135-151.
94. **U. Emmenegger, b, A. Reimersb, U. Frey, chap. Fux, F. Bihl, Semelac D., P. Cottagnoudc, A. Cernyd, P. J. Spaethe, Klaus A. Nefteib.** Reactive syndrome d'activation des macrophages. *SWISS MED Wkly* 2002; 132:230-236.
95. **Paivi Miettunen Doctor.** Reversal of CD4:CD8 Ratio in Pediatric Patients with Macrophage Activation Syndrome Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/HLH): A Potential Marker for Active Disease Process. *Clinical Immunology* 2007;123:97-98.

96. **Dufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat F et al.** Genetic Basis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome. *Int J Mol Med*, 1999; 4: 1-7.
97. **Imashuku S, Hibi S, Todo S.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*, 1997; 130: 352-357.
98. **Stepp S, Dufourcq- Lagekrouse R, LE Deist F et al.** Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Science*, 1999; 286: 1957-1959.
99. **Ménasché G, Pastural E, Feldmann J et al.** Mutation in RAB27A Cause Griscelli Syndrome Associated with Haemophagocytic Syndrome. *Nature Gen*, 2000; 25: 173-176.
100. **Howie D, Sayos J, Terhorst C et al.** The gene defective in X-linked lymphoproliferative disease controls T cell dependent immune surveillance against EBV. *Curr Opin Immunol*, 2000; 12: 474-478.
101. **Arico M, Janka G, Fischer A et al.** for the FHL Study Group of the Histiocyte Society: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia*, 1996; 10: 197-203.
102. **K.F. Wong and J.K. Chan,** Reactive hemophagocytic syndrome--a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population, *Am. J. Med.* 1992;. 93 :177–180
103. **H. Tsuda,** Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults, *Int. J. Hematol.* 1997; 65: 215–226.
104. **K. Kaito, M. Kobayashi, T. Katayama, H. Otsubo, Y. Ogasawara and T. Sekita et al.,** Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases, *Eur. J. Haematol.* 1997; 59: 247–253.
105. **M. Tiab, F. Mechinaud, M. Hamidou, F. Gaillard, F. Raffi and J.L. Harousseau,** Syndromes hémophagocytaires. Une série de 23 observations, *Ann. Med. Intern. (Paris)* 1996 ;147 :138–144
106. **M. Takagi, A. Unno, T. Maruyama, K. Kaneko and K. Obinata,** Human herpesvirus-6 (HHV-6)-associated hemophagocytic syndrome, *Pediatr. Hematol. Oncol.* 1996 ; 13 : 451–456

107. **M. Lasserre, C. Huguet and O. Terno**, Acute severe herpes simplex hepatitis with virus-associated hemophagocytic syndrome in an immunocompetent adult, *J. Hepatol.* 1993 ; 18 : 256–257.
108. **S.E. Boruchoff, B.A. Woda, G.A. Pihan, W.A. Durbin, D. Burstein and N.R. Blacklow**, Parvovirus B19-associated hemophagocytic syndrome, *Arch. Intern. Med.* 1990 ; 150 :897–899.
109. **A. Morimoto, T. Teramura, Y. Asazuma, A. Mukoyama and S. Imashuku**, Hemophagocytic syndrome associated with severe adenoviral pneumonia: usefulness of real-time polymerase chain reaction for diagnosis, *Int. J. Hematol.* 2003 ; 77 : 295–298
110. **T.L. Chen, W.W. Wong and T.J. Chiou**, Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection, *Int. J. Hematol.* 2003 ; 78 : 450–452.
111. **M.A. Baraldes, P. Domingo, M.J. Gonzalez, A. Aventin and P. Coll**, Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome, *Arch. Intern. Med.* 1998 ; 158 : 194–195.
112. **W.K. Yang, L.S. Fu, J.L. Lan, G.H. Shen, G. Chou and C.F. Tseng et al.**, *Mycobacterium avium* complex-associated hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus patient: report of one case, *Lupus* 2003; 12 : 312–316
113. **A. Garcia Escudero, J.M. Benitez Moya and E. Lag Asturiano**, Síndrome hemofagocítico y aspergilosis invasiva en un paciente con vasculitis de Churg-Strauss, *Med. Clin. (Barc.)* 2000 ; 115 : 598.
114. **S. Bhatia, F. Bauer and S.A. Bilgrami**, Candidiasis-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus, *Clin. Infect. Dis.* 2003 ; 37 :161–166
115. **M. Miyahara, M. Sano, K. Shibata, M. Matsuzaki, K. Ibaraki and Y. Shimamoto et al.**, B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics, *Ann. Hematol.* 2000 ; 79 : 378–388.
116. **R. Jaffe**, Liver involvement in the histiocytic disorders of childhood, *Pediatr. Dev. Pathol.* 2004 ; 7 :214–225

117. **T. Okuda, S. Sakamoto, T. Deguchi, S. Misawa, K. Kashima and T. Yoshihara et al.**, Hemophagocytic syndrome associated with aggressive natural killer cell leukemia, *Am. J. Hematol.* 1991 ; 38 :321–323
118. **A. Aouba, O. Lambotte, V. Vasiliu, M. Divine, F. Valensi and B. Varet et al.**, Hemophagocytic syndrome as a presenting sign of transformation of smoldering to acute adult T-cell leukemia/lymphoma: efficacy of anti-retroviral and interferon therapy, *Am. J. Hematol.* 2004 ; 76 :187–189
119. **A. Tsutsumi and T. Koike**, Hemophagocytic syndrome in autoimmune diseases, *Intern. Med.* 1998 ; 37 : 498–499
120. **M. Okada, K. Suzuki, T. Hidaka, T. Shinohara, K. Kataharada and M. Matsumoto et al.**, Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus, *Intern. Med.* 2001 ; 40 :1263–1264
121. **R. Dhote, J. Simon, T. Papo, B. Detournay, L. Sailer and M.H. Andre et al.**, Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review, *Arthritis Rheum* 2003; 49 : 633–639
122. **G.L. Gilmore, D.K. DePasquale, B.C. Fischer and R.K. Shadduck**, Enhancement of monocytopoiesis by granulocyte colony-stimulating factor: evidence for secondary cytokine effects in vivo, *Exp Hematol* 1995;23:1319–1323
123. **B. Quesnel, B. Catteau, V. Aznar, F. Bauters and P. Fenaux**, Successful treatment of juvenile rheumatoid arthritis associated haemophagocytic syndrome by cyclosporin A with transient exacerbation by conventional-dose G-CSF, *Br J Haematol* 1997; 97 :508–510.
124. **A. Pradalier, F. Teillet, J.L. Molitor and J.C. Drappier**, Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome, *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52 :407–414.
125. **S. Imashuku, S. Hibi, T. Ohara, A. Iwai, M. Sako and M. Kato et al.**, Effective control Of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte society, Blood* 1999; 93: 1869–1874.
126. **S. Imashuku**, Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Int. J. Hematol.* 2000;72: 1–11

- 127. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G, Filipovich AH, et al.** Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:2367-73.
- 128. Tsuda H, Shirono K.** Serum lipids in adult patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 1996; 53: 285.
- 129. Fischer A, Virelizier JL, Arenzana-Seisdedos F et al.** Treatment of 4 patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of VP16-213, steroids, intrathecal méthotrexate and cranial irradiation. *Pediatrics*, 1985; 76: 263-268.
- 130. Blanche S, Caniglia M, Girault D et al.** Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*, 1991; 78:51-54.
- 131. Larroche C, Bruneel F, Andre MH, et al.** Les immunoglobulines intraveineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires: étude multicentrique évaluant leur intérêt, pour le groupe d'experts sur les immunoglobulines du CEDIT de l'AP-HP. *Ann Med Interne* 2000; 151: 533-9.
- 132. P. Charlesa, A. Hota, M.-H. Girard Madouxb, M. Simonb, L. Pérardb, J. Ninetc.** Succès d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses au cours d'un syndrome d'activation macrophagique associé à une primo-infection à cytomégalo-virus. *La Revue de médecine interne* 2006; 27: S336–S418.
- 133. Annie Spahr.** Caractérisation des macrophages alvéolaires chez un modèle animal d'asthme allergique. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval au QUEBEC: Médecine expérimentale Avril 2007.
- 134. K. Bouayed, H. Brik, A. Zakari, N. Mikou, F. Dehbi.** Hemophagocytic syndrome occurring in polyarticular juvenile arthritis treated by salazopyrine. *Archives de pédiatrie* 2006; 13:1156–1158.
- 135. S. Prahalad, K.E. Bove, D. Dickens, D.J. Lovell and A.A. Grom,** Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome, *J. Rheumatol.* 2001; 28: 2120–2124.
- 136. Tomaske M, Amon O, Bosk A, Handgretinger R, Schneider EM, Niethammer D.** Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:141-2.

- 137. Thèse présentée par Mr Nicolas Galatis : SAM : diagnostic et prise en charge**
Faculté de marseille, le 29 avril 2002.
- 138. A. Karras, O. Hermine.** Syndrome d'activation macrophagique (Hemophagocytic syndrome). *La revue de médecine interne* 2002 ; 23 : 768–778.
- 139. R. Costello, V. Baccini, K. Mazodier, G. Kaplanski, T. Le Treut, G. Sébahoun.** Lymphohistiocytose hémophagocytaire. Elsevier Masson SAS 2007; 10 : 13-012.
- 140. C. Créputa, L. Galicierb, E. Oksenhendlerb and E. Azoulay** Réanimation : Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de la littérature, implications en réanimation ,November 2005 ;14(7) : 604-613
- 141. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al.** Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 1997; 59:247–53.
- 142. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V et al.** Hepatic Manifestations of Hemophagocytic Syndrome: A Study of 30 Cases. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96, 852-857.
- 143. E. Ishii, S. Ohga, T. Aoki, S. Yamada, M. Sako and H. Tasaka et al.,** Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis: correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor, *Acta Haematol.* 1991; 85 : 93–99

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

- في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:
- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضني هدفي الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 196

سنة: 2009

العنوان

تتأثر تنشيط البلعميات في وحدة العناية المركزة الطبية:
التشخيص, المسببات و تأثيرها على التنبؤ

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: دلال بناني

المزداة في: 03 أبريل 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: الخطورة, بلعمة خلايا الدم, العدوى, البالعات, التنبؤ

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: الشرقي الحيمر

أستاذ في علم الالتهاب و التخدير

مشرف

السيد: هشام البلخي

أستاذ في علم الالتهاب و التخدير

السيد: خالد عبيدي

أستاذ مبرز في علم الالتهاب الطبي

أعضاء

السيد: هشام أزدور

أستاذ مبرز في علم الالتهاب الطبي

السيد: كمال الدغمي

أستاذ مبرز في علم الدم