

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 090/10

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE CHEZ L'ENFANT (A propos de 12 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/05/2010

PAR

Mlle. AMARA KAOUTAR

Née le 06 Janvier 1984 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Enfant - Activation macrophagique - Fièvre - Splénomégalie
Leishmaniose viscérale

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Pédiatrie	
Mme. BONO WAFAA.....	JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ATMANI SAMIR.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	

LISTE DES ABREVIATIONS

ACJ	: Arthrite chronique juvénile
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
BAAR	: bacilles acido-alcolo résistants
BAHS	: Syndrome hémophagocytaire associé aux bactéries
BOM	: Biopsie ostéomédullaire
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-G	: Colony Forming Unit-Granulocytic
CFU-GM	: Colony Forming Unit Granulo-Monocyt
CFU-M	: Colony Forming Unit-Monocytic
CG	: Culot globulaire
CHS	: Syndrome de Chediak -Higashi
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
CMV	: cytomégalovirus
CP	: Culot plaquettaire
CRP	: C reactiv protein
CSF	: Colony stimulating factor
CVC	: Circulation veineuse collatérale
EBV	: Epstein barr virus
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EHb	: Electrophorèse d'hémoglobine
EPP	: Electrophorèse des protides
GB	: Globules blancs
GGT	: Gamma Glutamyl Transférase
Hb	: Hémoglobine
HHV	: human herpes virus
HLA	: humain leucocyt antigen
HSV	: herpes simplex virus
HTLV	: Human T cell lymphotropic virus
HVA	: Virus de l'hépatite A
HVB	: Virus de l'hépatite B
HVC	: Virus de l'hépatite C
IDR	: Intradermoréaction
IFN	: Interféron
IL	: Interleukine
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LDH	: Lactates deshydrogénase
LH	: Lymphohistiocytose

LHF	: Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale
LVI	: Leishmaniose viscérale infantile
LYST	: LYSosomal Trafficking regulator
M-CSF	: Monocytic-Colony Stimulating Factor
MNI	: Mononucléose infectieuse
MNP	: système mononuclé phagocytaire
MQ	: Macrophages
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Cellules natural killer
NSE	: Estérase non spécifique
PAL	: Phosphatase alcaline
Pâleur CM	: Pâleur cutanéomuqueuse
PFC	: Plasma frais congelé
PL	: Ponction lombaire
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
RMH	: Réticulose médullaire histiocytaire
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
SAP	: SLAM Associated Protein
sCD25 (=sIL-2R)	: récepteur soluble de l'interleukine2
SGOT	: Sérum GlutamoOxaloacetate Transférase
SGPT	: Sérum GlutamoPyruvate Transférase
SLAM	: Signaling Lymphocytic Activation Molecule
SMG	: Splénomégalie
SNC	: Système nerveux central
TCA	: temps de céphaline active
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Triglycérides
Th	: lymphocytes T helper
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
VAHS	: Virus associated hemophagocytic syndrome
VGM	: Volume globulaire moyen
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
VS	: Vitesse de sédimentation
VZV	: Virus varicelle zona

SOMMAIRE

INTRODUCTION	6
DEFINITION	09
HISTORIQUE	11
PHYSIOPATHOLOGIE.....	15
I. Généralités sur les macrophages.....	16
II. Mécanismes du SAM.....	25
III. Conséquences de l'activation macrophagique	31
PATIENTS ET METHODES	35
I. Buts de notre étude.....	36
II. Matériel d'étude.....	36
III. Méthodes d'étude	36
IV. Critères d'inclusion.....	36
V. Nos observations	43
RESULTATS.....	94
I. Données épidémiologiques	95
II. Etude clinique	98
III. Etude paraclinique	102
IV. Critères diagnostiques	108
V. Etiologies	109
VI. Traitement.....	110
VII. Evolution	111
DISCUSSION	112
I. Epidémiologie.....	113
II. Diagnostic positif.....	116

1. Présentation clinique	116
A. Signes généraux	117
B. Organomégalie	117
C. Signes cutanés	117
D. Signes neurologiques	118
E. Syndrome oedémato-ascitique	119
F. Signes pulmonaires	120
G. Signes digestifs	120
H. Autres manifestations cliniques	120
2. Signes biologiques	123
A. Anomalies de l'hémogramme.....	124
B. Troubles de l'hémostase	125
C. Atteinte hépatique	126
D. Bilan lipidique	126
E. Hyperferritinémie.....	127
F. Troubles hydroélectrolytiques	127
G. Autres anomalies biologiques	128
3. Signes cyto-histologiques	131
A. Cytologie.....	131
B. Histologie	135
4. Critères diagnostiques	138
III. Diagnostic différentiel	142
IV. Etiologies.....	143
1. Les SAM primaires	144
2. Les SAM secondaires	155

V. TRAITEMENT	173
1. Buts du traitement.....	173
2. Les moyens thérapeutiques	173
3. Les indications	179
VI. Evolution et Pronostic	185
CONCLUSION	190
RESUME	192
BIOLOGIE	198

INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie proliférative non maligne, affectant les macrophages activés présentant l'antigène et résultant en une hémophagocytose incontrôlée [1]. Cette dernière est favorisée par une hypercytokinémie sévère, elle même conséquence d'une réponse immunitaire inappropriée [2]. Il est rare mais non exceptionnel et reste très habituellement sous diagnostiqué dans notre contexte.

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

Il peut répondre à une grande variété d'étiologies, il existe deux principaux cadres nosologiques :

- Les SAM « primaires » : regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement les nouveaux-nés et les nourrissons avec antécédents familiaux. On peut citer la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtilo, qui bénéficieront, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle osseuse ; les facteurs déclenchants et d'aggravation sont souvent infectieux.
- Les SAM secondaires pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes, infectieuses ou autres.

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

L'étude des formes génétiques de SAM a permis dans les dernières années, avec l'identification de nouvelles et sévères mutations, de mieux comprendre la physiopathologie de ce syndrome [3].

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

On a mené cette étude rétrospective et descriptive dont l'objectif est de rapporter les cas pédiatriques de SAM observés au sein du service de pédiatrie entre Octobre 2005 et Décembre 2009, d'analyser et de comparer leurs caractéristiques aux données de la littérature, et d'insister sur la fréquence de l'association SAM-leishmaniose viscérale infantile dans notre contexte , à l'issue de notre étude, nous espérons tirer des conclusions qui seront utiles dans l'élaboration de perspectives diagnostiques et thérapeutiques dans le but d'améliorer la prise en charge des malades.

DEFINITION

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

Le SAM est une maladie multisystémique, liée à une intense activation du système immunitaire, correspondant à une infiltration plus ou moins diffuse des tissus par des macrophages activés. Il appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes [4] et défini par l'association de critères cliniques, biologiques et cyto-histologiques :

- ▼ Les signes cliniques dont certains sont constants : la fièvre, l'altération profonde de l'état général, la splénomégalie et l'hépatomégalie, d'autres sont moins fréquents : les adénopathies profondes et périphériques, les signes cutanés ou neurologiques.
- ▼ Les signes biologiques représentés par une bi- ou pancytopénie, hypofibrinogénémié, hypertriglycémie, hyperferritinémie, perturbation du bilan hépatique, troubles de la coagulation et une hyponatrémie.
- ▼ Les signes cyto-histologiques : Il s'agit d'une prolifération médullaire et systémique (foie, rate, ganglions, LCR) d'histiocytes activement bénins hémophagocytaires (l'hémophagocytose correspond à la phagocytose d'éléments figurés du sang : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, de leurs précurseurs ainsi que de fragments cellulaires, par les cellules de la lignée monocyto-histiocytaire) [5].

Le SAM est à différencier des proliférations malignes des histiocytes-macrophages : la leucémie aiguë monocyttaire (LAM5), les leucémies myélomonocytaires aiguë (LAM4) et chronique et l'histiocytose maligne vraie qui reste une maladie exceptionnelle [6].

HISTORIQUE

▼ Les principales étapes dans la connaissance du SAM sont :

- En 1887 : description des MQ par Metchnikoff dans les ganglions, le foie et les poumons.
- En 1924 : Ashoff a utilisé le terme « système réticulo-endothélial » pour rassembler les différentes populations macrophagiques.
- En 1939 : Scott et Robb-Smith décrivent pour la 1ère fois une entité anatomo clinique : la «réticulose médullaire histiocyttaire : RMH » associant une fièvre, altération rapide de l'état général, syndrome tumoral lymphoïde périphérique avec hépatosplénomégalie et adénopathies, pancytopénie et une prolifération histiocyttaire médullaire, elle touche les adultes, de mauvais pronostic avec une évolution rapidement fatale [7, 8,9].
- En 1952 : reconnaissance de la réticulose hémophagocytaire familiale par Farquhar et Claireaux [10].
- En 1956 : Marshall observe une perturbation des tests hépatiques [11].
- En 1962 : Greenberg montre l'importance de l'étude de la moelle osseuse dans le diagnostic de cette pathologie [12].
- En 1966 : Rappaport introduit le terme d' « histiocytose maligne » pour décrire une prolifération systémique, progressive, d'histiocytes atypiques et de leurs précurseurs. Selon sa description, l'affection peut aussi toucher l'enfant, et on peut retrouver une forme clinique à début cutané et une forme viscérale. Sur le plan histologique la prolifération d'histiocytes de différents degrés de différenciation est multifocale (rate, foie, ganglions, moelle osseuse et peau) [13, 14].

Par la suite, les termes de RHM et histiocytose maligne étaient utilisées comme synonymes dans la littérature.

- En 1967 : Zinkhan rapporte 21 observations de nouveaux nés atteints d'une rougeole congénitale associée à une RHM [15].

- En 1975 : Chandra.P rapporte 2 observations de RHM, toutes deux réversibles ce qui n'avait encore jamais été décrit, l'une associée à une tuberculose et l'autre sans infection associée [16].
- C'est en 1979 que Risdall R.J. identifie le syndrome hémophagocytaire et le sépare de l'histiocytose maligne. Selon Risdall, le syndrome hémophagocytaire résulte d'une prolifération histiocytaire non maligne mais incontrôlée suite à un dysfonctionnement immunitaire, ayant un caractère réversible, le distinguant de l'histiocytose maligne. Risdall définit une entité réactionnelle à une infection virale et l'appelle « syndrome hémophagocytaire associé aux virus» (virus associated hemophagocytic syndrome ou VAHS) [17]. Plus tard en 1984 il décrit ce processus en association avec une infection bactérienne, forgeant le terme de syndrome hémophagocytaire associé aux bactéries (BAHS) [18].

Les pathologies initialement décrites en association à ce syndrome d'activation lymphohistiocytaire sont des infections virales de l'enfant ou de l'adulte [19].

Rapidement, ce syndrome est aussi rapporté à d'autres étiologies, en particulier malignes ou autoimmunes [20], mais aussi à d'autres causes infectieuses. Ainsi, en 1987 Chan J.K.C introduit l'appellation de « syndrome hémophagocytaire réactionnel».

- L'« Histiocyte society » propose en 1987 une classification permettant de différencier 3 groupes de pathologies prolifératives histiocytaires [21, 22] (tableau1):

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

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

Tableau 1: classification des histiocytoses par la société histiocyttaire [23]

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

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Généralités sur les macrophages	16
II. Mécanismes du SAM.....	25
III. Conséquences de l'activation macrophagique	31

I. Généralités sur les macrophages : [14, 24, 25, 26]

1. Origine des macrophages : (Figure 1)

▼ Le macrophage est une cellule tissulaire appartenant au système mononuclé phagocytaire (MNP) qui comprend : [27]

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

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

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

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

▼ Après avoir quitté le sang, les monocytes se fixent en position tissulaire de manière irréversible. Le pool tissulaire est mal connu mais il est, très

largement le plus important. Il constitue le compartiment fonctionnel dont la cellule effectrice est le macrophage.

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

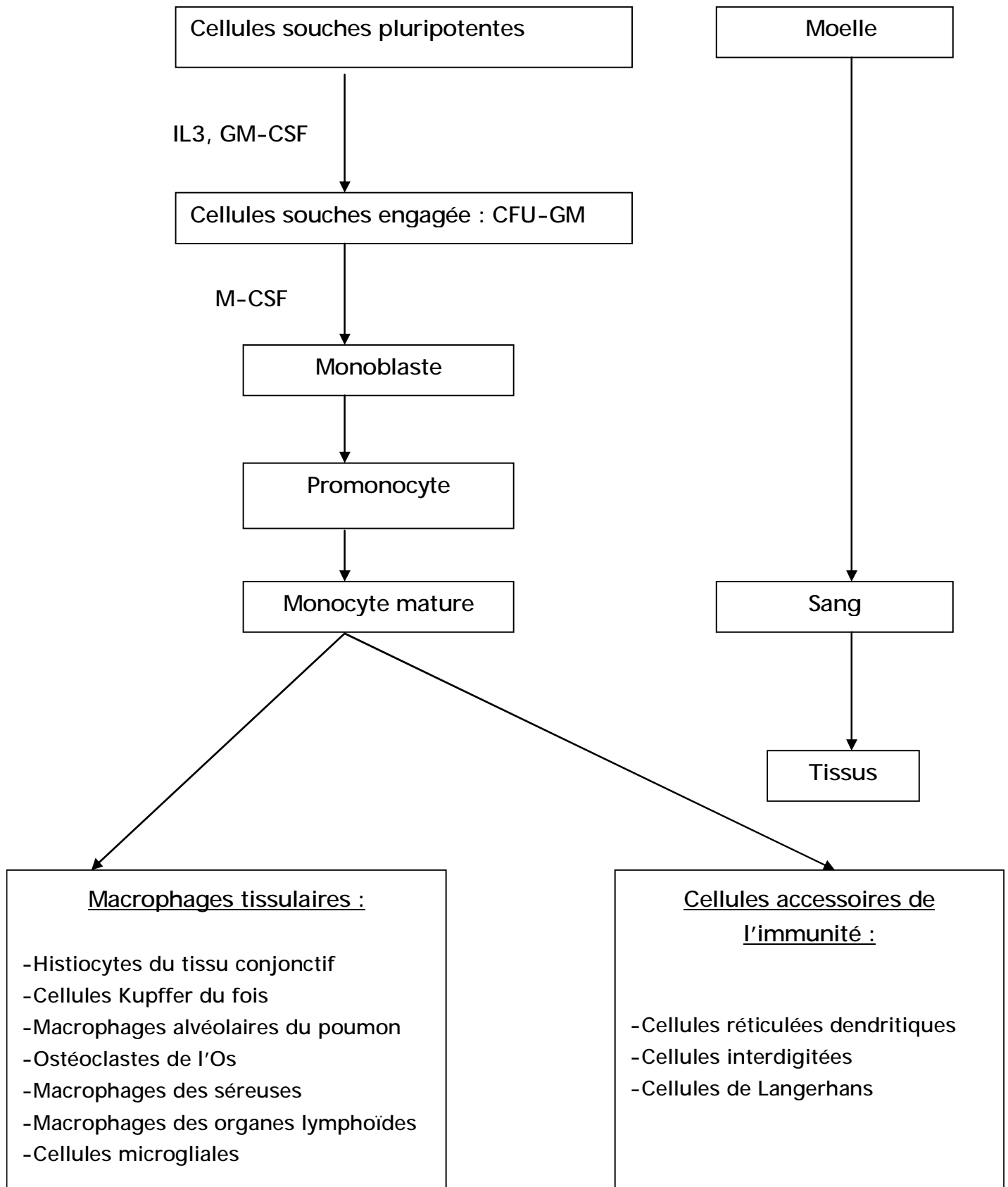


Figure 1 : le système des phagocytes mononuclés [28]

2. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques :

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

b. Le promonocyte : a un noyau ovoïde, replié sur lui-même ou déjà réniforme, son cytoplasme est faiblement basophile (Figure2).

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

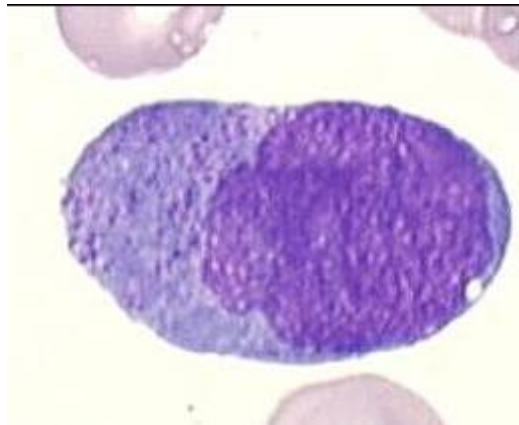


Figure 2: Promonocyte dans la moelle osseuse) [28']

c. Le monocyte : est une cellule mononucléée de grande taille (15-20 μ). Son noyau est irrégulier sans véritable segmentation, ou réniforme, avec une chromatine différant de celle du polynucléaire par sa densité moins grande et sa structure filamenteuse. Son cytoplasme est gris-bleu, semé de fines granulations azurophiles à peine visibles (Figure3). Il produit de nombreuses substances, son produit de sécrétion le plus important est le lysozyme, mis en évidence par immuno-cytochimie ou par dosage microbiologique dans le plasma.

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



Figure 3: Monocyte sanguin [28']

d. Les cellules tissulaires :

Il est habituel à des fins de compréhension, de séparer les cellules matures intratissulaires en deux compartiments : les cellules phagocytaires et les cellules accessoires de l'immunité [29]

▼ Les cellules phagocytaires ou macrophages : (Figures 4,5)

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

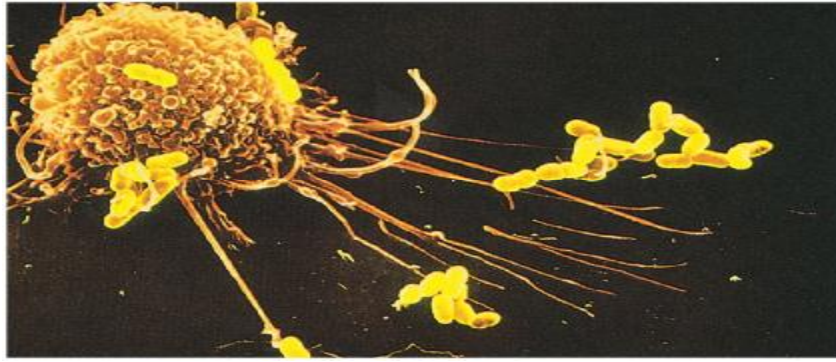


Figure 4 : macrophage phagocytant une bactérie

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

Le profil des antigènes de surface associe l'expression de HLA-DR, CD45, CD11, CD25, CD4 et l'expression variable de CD13, CD14 et CD33. Comme leurs précurseurs médullaires ces cellules sont positives pour l'estérase non spécifique, la phosphatase acide, le lysozyme [29].

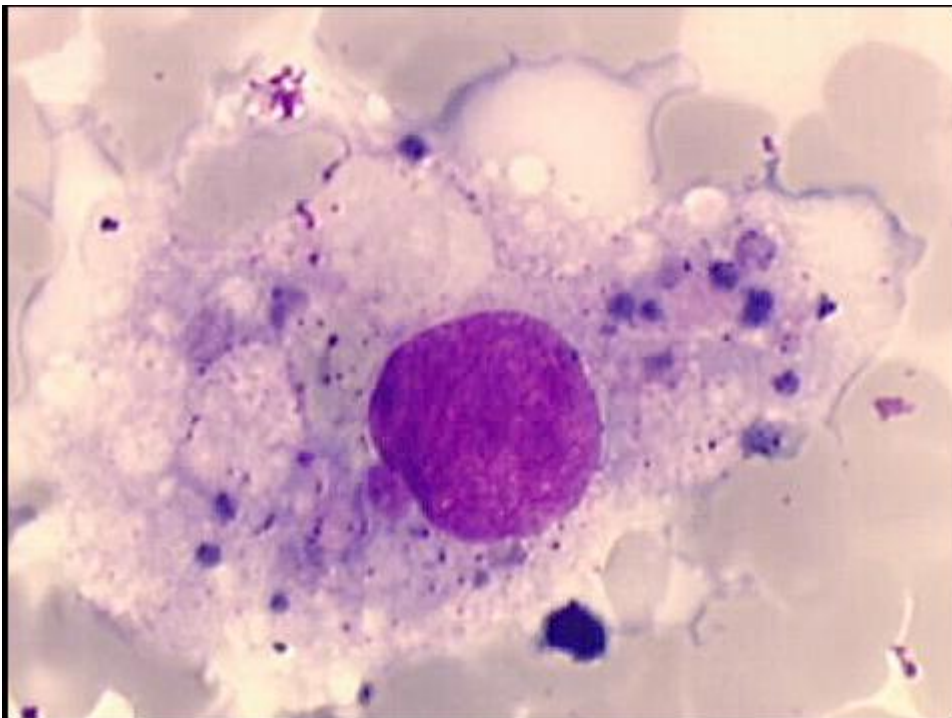


Figure 5: Histiocytes/macrophage [28']

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

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

Ø Toutes ces cellules expriment les antigènes d'histocompatibilité de classe I et classe II, CD45, le récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines. La protéine S100 est exprimée par la cellule de Langerhans et les cellules réticulaires interdigitées de même que la molécule CD1 [29].

3. Fonctions des macrophages : [14]

Les macrophages possèdent 3 grands types de fonctions :

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

a. La phagocytose : est une fonction essentielle qui permet une épuration et une désintoxication en débarrassant l'organisme de particules étrangères, de débris cellulaires, de particules chimiques ainsi que des cellules apoptotiques.

b. La participation à la réponse immunitaire : [30]

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

-Présentation de l'antigène :

Le macrophage capte l'antigène, le dégrade et l'associe avec les molécules HLA de classe II. Ce complexe antigène-HLA classe II sera exprimé à la surface du macrophage d'où la reconnaissance spécifique de l'antigène par le lymphocyte T CD4. Le macrophage exprime également une IL-1 membranaire jouant un rôle dans l'expression des récepteurs solubles à l'IL2 (sIL-2R) par le lymphocyte TCD4 activé d'où sécrétion de l'IL2 par les lymphocytes CD4+ responsable de leur prolifération.

- Contrôle de la prolifération tumorale:

Le macrophage a un pouvoir cytotoxique contre les cellules infectées et aussi contre les cellules tumorales. L'IFN γ peut être le support essentiel de cette activité anti-tumorale. Un autre mécanisme de cytotoxicité anti-tumorale est la sécrétion de TNF- α [30].

c. La fonction sécrétoire :

Le macrophage sécrète divers éléments dont :

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

Ø Ces fonctions sont conditionnées par une activation préalable des monocytes.

4. Activation des macrophages : [14, 25]

L'activation des macrophages désigne généralement l'accentuation des caractéristiques physiologiques qui leur sont attribuées. De façon plus précise, l'activation peut se mesurer par l'augmentation de la sécrétion des métabolites de l'oxygène, de l'IL-1 ou du TNF- α , ou encore de la densité membranaire des récepteurs Fc et des déterminants HLA de classe II [31,32].

Ø Les facteurs susceptibles d'activer les cellules monocytaires sont :

- Les toxines bactériennes lipopolysaccharidiques (LPS) et parasites ;
- TNF- α sécrété par les macrophages [33] ;
- L'interféron gamma (INF γ) : sécrété par les lymphocytes T CD4+, dans un moindre mesure par les CD8+ et les cellules NK. Il a été montré que l'INF γ pouvait accroître la phagocytose et la lyse de certains micro-organismes et stimuler la sécrétion d'IL6 et de TNF- α par les monocytes.
- Le M-CSF (facteur de croissance des monocytes-macrophages) permet la survie, la croissance, la différenciation des monocytes et active les fonctions monocytaires. La transcription du gène du M-CSF est essentiellement un phénomène induit par l'activation cellulaire préalable. Il est sécrété par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les lymphocytes T, les lymphocytes B infectés par l'EBV et les monocytes [34].

Récemment il a été rapporté une étude des taux de M-CSF et d'INF γ dans des syndromes hémophagocytaires, objectivant des taux élevés lors des phases actives de la maladie, et normaux lors des périodes de rémission, Il apparaissait donc logique d'évaluer la sécrétion de ces cytokines (M-CSF, INF γ , GM-CSF) dans les syndromes hémophagocytaires [35]

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

II. Mécanismes du SAM :

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

Les SAM primaires ont en commun un déficit de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modification de leur capacité d'activation ni leur sécrétion de cytokines. La plupart de ces déficits intéressent les granules de cytotoxicité, soit leur contenu effecteur (perforine) soit leur capacité de migration à la membrane cellulaire (Figure 6). En présence d'un microorganisme, le système lymphocyte T CD 8/NK s'active normalement mais reste inefficace aboutissant à la persistance à la fois de l'agent pathogène et des cellules macrophagiques présentatrices d'antigène. Celles-ci jouent naturellement leur rôle en continuant à favoriser l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK via la sécrétion d'IL-12 et TNF- α . En retour les cellules cytotoxiques amplifient leur sécrétion d'INF γ , de TNF- α et de M-CSF. La boucle s'autoamplifie ainsi sans fin expliquant la prolifération lymphohistiocytaire responsable du syndrome tumoral et « l'orage cytokinique » responsable des autres signes clinicobiologiques [7, 36, 37, 38]

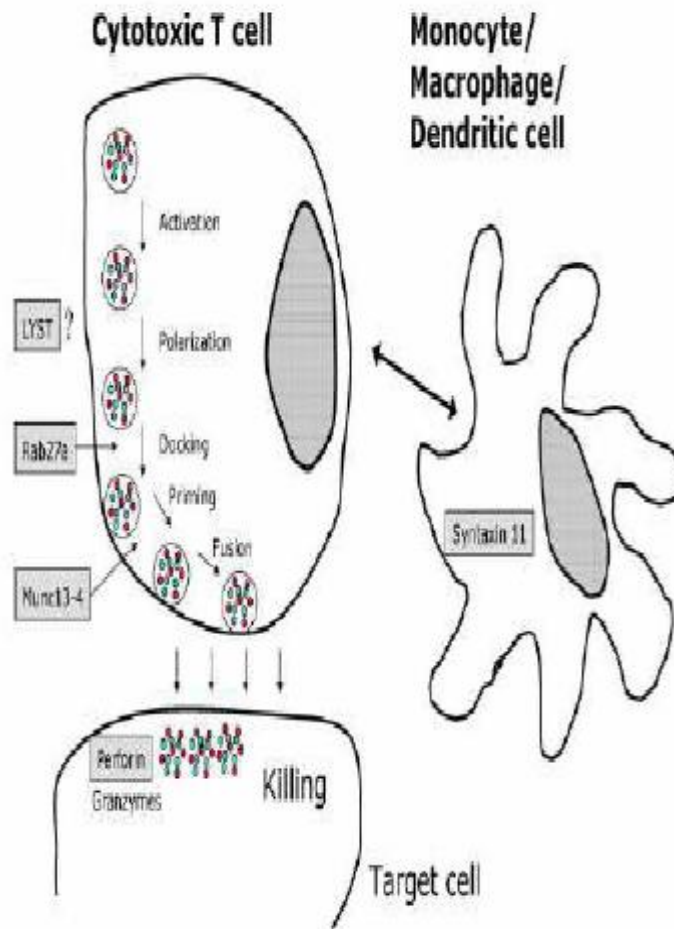


Figure 6 : Défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK [26] :

Molecular mechanisms based on the identification of genetic defects associated with the clinical picture of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHLH), Griscelli syndrome (GS-2) and Chédiak-Higashi syndrome (CHS). Perforin is secreted via cytotoxic granules and leads to disruption of the target cell. Cytotoxic granule processing occurs by means of a complex that contains at least a Rab27 α /Munc13-4 complex and several other unknown proteins. The exact functions of LYST and syntaxin 11 are not known. In case of syntaxin 11, monocytes or macrophages/dendritic cells may interact with cytotoxic cells by an unknown mechanism.

▼ Activation des lymphocytes T et macrophages :

Le déclenchement du SAM est lié à une activation anormale des lymphocytes T, sous l'effet d'une infection particulière (par exemple pour les SAM secondaires) ou favorisée par un déficit congénital des mécanismes immuno-modulateurs (pour les SAM primaires). [39, 40].

Ø Un déficit immunitaire préexistant au SAM, retrouvé dans 60 % des cas environ, suggère un rôle important du statut immunitaire sous-jacent dans la physiopathologie du SAM [41]

Les lymphocytes T activés, essentiellement de profil Th1, produisent de façon incontrôlée de grandes quantités de cytokines (IFN γ , TNF α , macrophage colony stimulating factor ou M-CSF) qui stimulent la réponse macrophagique [35, 42] avec phagocytose des éléments figurés du sang et production d'autres cytokines (tumor necrosis factor (TNF α) par les macrophages activés qui semble par ailleurs exercer un rétrocontrôle positif sur les lymphocytes T, entretenant ainsi une suractivation délétère du système immunitaire (Figure 7).

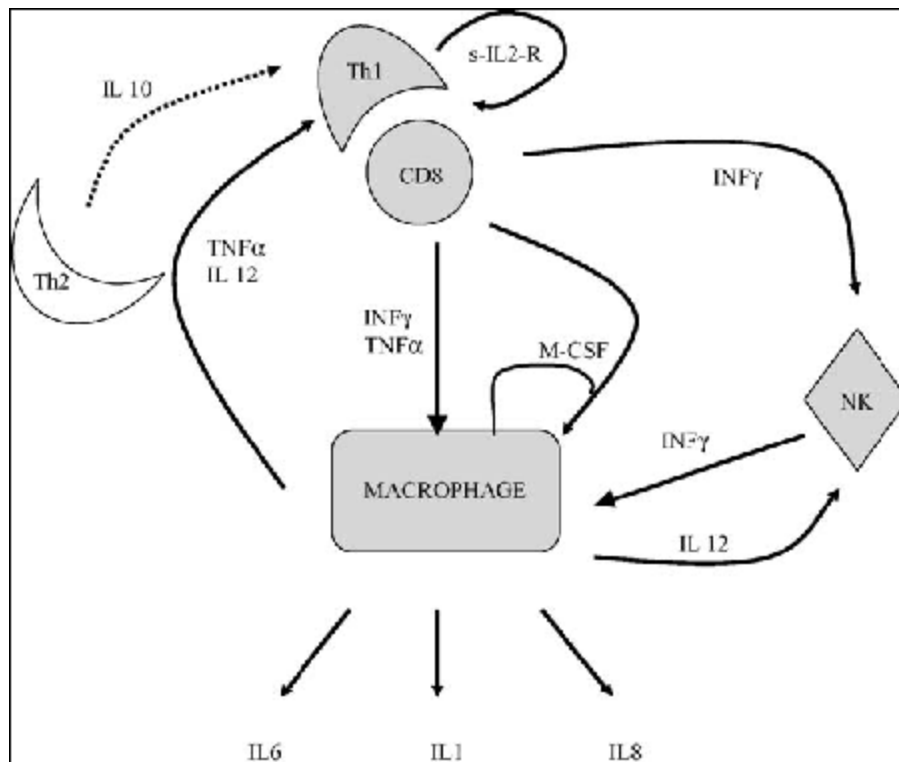


Figure7 : Boucle d'activation Th1 [7]

(Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'amplification du SAM)

L'activation des lymphocytes T se reflète dans l'augmentation des taux sanguins et urinaires de la beta2 microglobuline [43], l'élévation des taux sériques du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2R) [44] et de l'interféron gamma (IFN γ) [45]. Les taux plasmatiques de sIL-2R et d'IFN γ sont d'ailleurs corrélés à la gravité de la maladie et au pronostic de l'affection. À l'inverse, les taux plasmatiques d'IL-4 sont effondrés dans ce contexte, montrant bien le déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1, impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique [46]. Les lymphocytes CD8⁺ sont ainsi en état d'activation excessive, avec élévation des taux sanguins de CD8 soluble (sCD8) et de ligand soluble de Fas (sFasL) [36].

▼ Dysfonction des cellules NK :

Les anomalies lymphocytaires portent également sur les lymphocytes NK dont la fonction est très diminuée voire nulle chez les patients atteints de SAM [47,48].

▼ Hypercytokinémie :

L'hypercytokinémie est engendrée par les macrophages et les lymphocytes activés. Elle est responsable des lésions tissulaires à l'origine de la symptomatologie clinico-biologique du SAM [37,38]. (Tableau 2)

Tableau 2: les cytokines impliquées dans le SAM [14]

cytokines	Cellules productrices	fonctions
IL-1	Monocytes-macrophages Cellules dendritiques Cellules épithéliales Cellules NK, kératinocytes Fibroblastes	Action lymphocytaire Action pro-inflammatoire
IL-2	Lymphocytes T	Prolifération clonale des lymphocytes activés
IL-12	Monocytes/Macrophages activés	Immunité et inflammation Activité anti-tumorale
IL-18	Macrophages activés, Cellules de Küppfer, Cellules dendritiques, Kératinocytes	Activation des lymphocytes T CD4 augmente la production d'INF γ Activation des macrophages Augmentation des IgE.
IL-6	Monocytes-macrophages Cellules T (Th2) Fibroblastes Cellules endothéliales Kératinocytes	Prolifération des lymphocytes B. Synthèse des protéines de l'inflammation.
TNF alpha	Monocytes-macrophages	Activité anti-tumorale. Stimulation des lymphocytes T.
INF-gamma	Lymphocytes T NK	Activation des macrophages. Augmente l'expression du CMH de classe II
GM-CSF	Macrophages Lymphocytes T Fibroblastes Cellules endothéliales	Prolifération des monocytes. Activateur des macrophages.
M-CSF	Lymphocytes T activés Cellules endothéliales Monocytes	Prolifération et activation des monocytes-macrophages

L'IFNgamma est la cytokine la plus délétère dans le SAM puisqu'elle augmente l'activation et la phagocytose des macrophages, en plus de ses autres rôles (myélosuppression, effets catabolique et procoagulant...), elle reflète l'activité de la maladie [46]. On retrouve une corrélation entre le taux de sIL-2R, le taux sérique d'IFNgamma et la gravité du SAM. Un taux de sIL-2R supérieur à 10 000 U/ml est corrélé avec un mauvais pronostic [49].

- TNFalpha, IL-6 sont élevées à la phase active du SAM, et sont produites spontanément par les macrophages [35].

Le rôle clé du TNF α est suggéré par un certain nombre d'observations : en pathologie humaine, son taux est un indicateur pronostique de la maladie [50] et il a été démontré in vitro que c'était le plus puissant activateur des macrophages. On sait d'ailleurs que les infections virales à herpès virus, et plus particulièrement à CMV et à EBV peuvent conduire à une dysrégulation de la production de TNF α par les cellules mononuclées infectées [51,52], expliquant peut-être la fréquence accrue de SAM dans ce type d'infection.

- L'IL-1beta active les lymphocytes, paradoxalement, on ne retrouve pas d'élévation sérique de l'IL-1 dans le SAM actif, mais une augmentation de l'antagoniste de l'IL-1 récepteur (IL-1RA), dont le taux revient à la normale en rémission [53].

III. Conséquences de l'activation macrophagique : [14,54]

1. La fièvre :

Elément constant du tableau, elle est liée à la sécrétion d'IL-1 et de TNF α qui sont de puissants agents pyrogènes sécrétés par les monocytes activés [55].

2. Les cytopénies :

Les cytopénies sont secondaires à une activation de la phagocytose avec consommation des précurseurs hématopoïétiques et des éléments figurés du sang, mais également à une déplétion des précurseurs myéloïdes témoignant de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'INF γ (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL [55]), le TNF α et l'IL-1 [7, 56].

La lignée granuleuse apparaît plus tardivement déficitaire, il est possible que l'IL-1 et l'IL-6, le G-CSF et le GM-CSF sécrétés par les monocytes stimulent la production de granuleux [56]. Concernant la lignée plaquettaire, il a été montré in vitro que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétine et de TNF α ont la capacité de phagocyter les mégacaryocytes codéveloppés en culture [55, 57].

3. La coagulopathie :

La fibrinopénie peut rendre compte d'une atteinte hépatique, mais semble être avant tout liée à une sécrétion d'activateur du plasminogène par les monocytes activés [7, 58].

4. L'hypertriglycémie :

Correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF α [59].

5. L'hyperferritinémie :

Résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré [55].

6. L'atteinte hépatique :

Les perturbations hépatiques résultent de l'activation macrophagique intrahépatique (cellules de Kupffer) avec cytolysse hépatique et de l'induction, par l'IFN γ , de la molécule Fas sur les hépatocytes entraînant une apoptose hépatocytaire [55]. Par ailleurs, le colony stimulating factor (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale [7].

Le TNF α et l'IL1 sécrétés par les monocytes participent à l'atteinte hépatique [60] : Le TNF α entraîne une élévation des transaminases et une cholestase hépatique [61], l'IL-1 diminue la sécrétion biliaire [62].

Il a été récemment montré que les cytokines pro-inflammatoires et les endotoxines entraînaient un syndrome de cholestase intrahépatocytaire en modulant l'activité des transporteurs hépatocytaires des acides biliaires et autres anions organiques. Cet effet, est particulièrement marqué pour le transporteur de la bilirubine (MRP2) 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 [63, 64].

7. L'organomégalie :

Liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés

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

Tableau 3: les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le syndrome
d'activation lymphohistiocytaire [65]

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 , IFN γ
Troubles neurologiques	IL-1, TNF α
Basse activité NK	TNF α
Infiltration lymphohistiocytaire	IL-1, IL-2, TNF α
Hémophagocytose	M-CSF, IFN γ , IFN α
Insuffisance rénale	IL-6

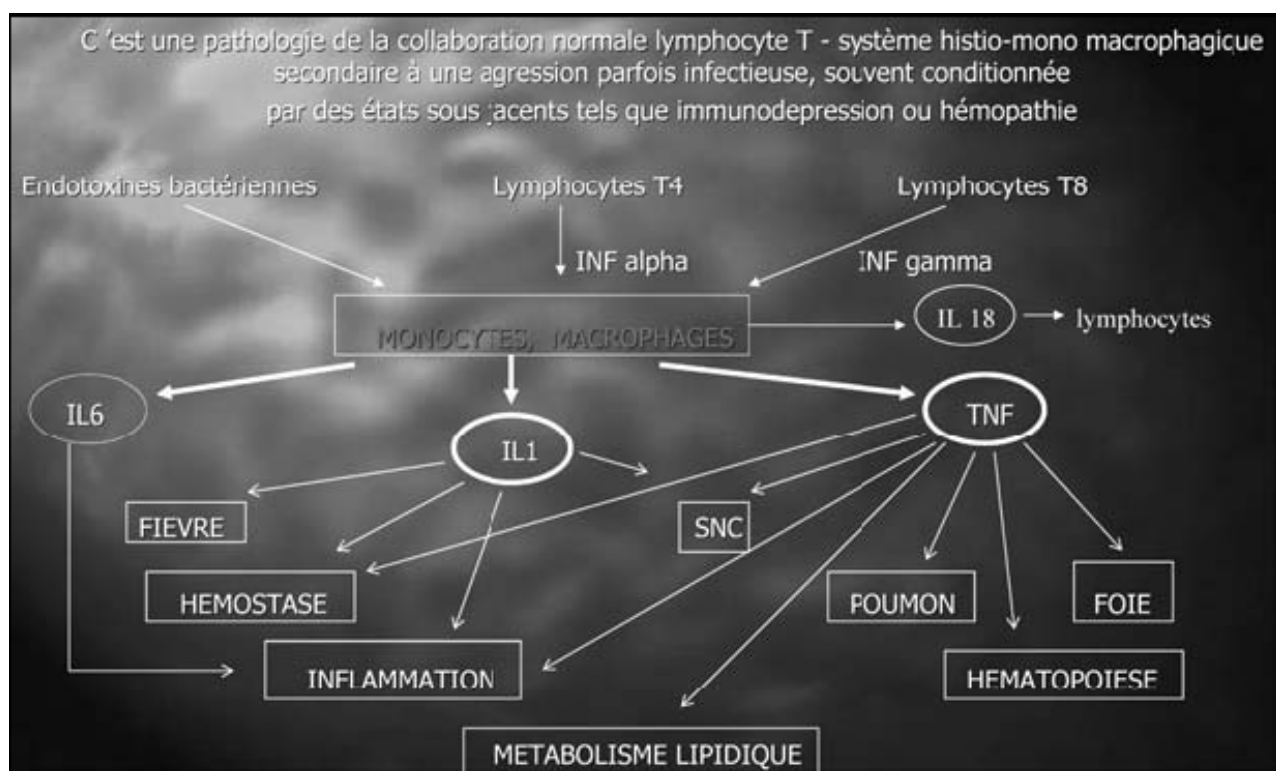


Figure 8 : Syndrome d'hyperactivation macrophagique [5]

PATIENTS ET METHODES

I. Buts de notre étude.....	36
II. Matériel d'étude.....	36
III. Méthodes d'étude	36
IV. Critères d'inclusion.....	36
V. Nos observations	43

I. Buts de notre étude :

- Rapporter les cas de SAM pris en charge au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 4ans.
- Insister sur la fréquence de l'association SAM-leishmaniose viscérale infantile dans notre contexte.
- Montrer les difficultés de prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

II. Matériel d'étude :

Notre étude porte sur 12 cas de SAM colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de quatre ans entre octobre 2005 et décembre 2009.

III. Méthodes d'étude:

On a revu de façon rétrospective les dossiers de SAM archivés entre Octobre 2005 et Décembre 2009. Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives de chaque patient ont été analysées en se fondant sur une fiche d'exploitation incluant plusieurs renseignements (Fiche n°1).

IV. Critères d'inclusion:

Dans notre étude on a inclu tous les patients présentant un SAM confirmé par la présence de critères diagnostiques de Henter révisés en 2004 (Tableau4), ou un tableau clinico-biologique très suggestif de SAM .

Tableau 4 : Critères diagnostiques de SAM [66] :

Un ou deux des critères principaux suivants :

1. Diagnostic moléculaire de SAM primitif

2. Critères diagnostiques de Henter (au moins 5 sur 8) :

- Fièvre persistante
- Splénomégalie
- Cytopénies : au moins deux lignées
 - Ø Hb < 9 g/dl
 - Ø Plaquettes < 100,000/mm³
 - Ø PNN < 1000/mm³
- Hypertriglycérémie et/ou hypofibrinogénémie.
 - Ø TG ≥ 3 mmol / l
 - Ø Fibrinogène < 1,5 g/l
- Ferritinémie ≥ 500 µg / l
- CD 25 (récepteur IL 2) soluble ≥ 2 400 U / ml
- Activité NK basse ou absente (<10% en général, selon laboratoire)
- Hémophagocytose au niveau : moelle, rate, foie ou ganglions lymphatiques. Pas de signes de malignité

LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE CHEZ L'ENFANT

-Fiche d'exploitation n°1 -

I – IDENTITE :

Nom et prénom du patient :

Numéro d'admission :

Age :

Sexe :

Origine/ éthnie :

Niveau socio-économique :

Adresse :

II –MOTIF D'HOSPITALISATION :

III-ANTECEDENTS :

A – personnels :

Déficit immunitaire congénital :

Prise médicamenteuse : traitement immunosuppresseur

Antécédents chirurgicaux

B – familiaux :

Consanguinité des parents

Cas similaire dans la famille

Décès dans la famille

IV Histoire de la maladie :

V Diagnostic clinique et paraclinique :

A – interrogatoire :

1- Signes généraux :

Date de début :

Fièvre

Altération de l'état général : Asthénie, Anorexie, Amaigrissement

Arthralgies

Myalgies

Céphalées

Notion de retard staturo-pondéral

2- Signes digestifs :

Troubles digestifs : vomissements, douleur abdominale, ictère

Distension abdominale

3- signes cutanés : Prurit

4- signes neurologiques :

5- signes respiratoires :

6- signes hémorragiques : Epistaxis, Hématémèse, Hématurie

B- examen clinique:

1. Examen général :

Pouls : FR : TA : température:

Poids : Taille : PC :

Conjonctives : Etat général :

Pâleur cutanéomuqueuse :

Autres :

2. Examen abdominal :

SMG :

HMG :

Masse abdominale :

Matité déclive :

Autres :

3. Syndrome oedémato-ascitique
4. Examen des aires ganglionnaires
5. Examen cutané-muqueux : purpura, rash cutané
6. Examen pleuropulmonaire
7. Examen cardiovasculaire :
8. Examen neurologique :
9. Examen osteoarticulaire
10. Examen ORL :

C- Examens paracliniques :

1-Biologie :

NFS : GB : Hb : PIA :

Ferritinémie :

TP : TCK : fibrinogène : facteurs de coagulation :

Bilan hépatique :

- SGOT : SGPT : PAL : Gamma GT :
- Bilirubine : Bilirubine conjuguée : Bilirubine non conjuguée
- LDH :

Bilan inflammatoire : VS : CRP :

Bilan lipidique : Triglycérides : Cholestérol :

Ionogramme sanguin : Natrémie : Protidémie : Autres :

EPP : EHb :

Ionogramme urinaire

Bilan rénal : Urée sanguine : Créatinémie

Protéinurie de 24H :

Bilan immunologique : A c anti-nucléaires : A c anti-muscle lisse :

Dosage des Ig :

Dosage du complément :

Test de coombs direct : indirect :

Bilan infectieux:

- PL
- Hémoculture
- IDR à la tuberculine
- Recherche de BAAR
- ECBU
- Sérologies virales : Hépatite virale A B C, sérologie EBV, VIH
- Sérologies de la leishmaniose
- Autres

2. Etude cyto-histologique :

Médulogramme :

Etude du liquide d'ascite :

Biopsie ostéo-médullaire :

Biopsie ganglionnaire :

Biopsie hépatique

Autre :

3-Radiologie :

Echographie abdominale:

Radio thoracique :

TDM abdominale :

Autres :

VI – Diagnostique retenu :

VII - Traitement :

1. Durée d'hospitalisation :

2. Traitement symptomatique:

Transfusion : Antibiothérapie :

Antalgiques : Anti- inflammatoires :

3. Traitement spécifique:

Corticothérapie :

Ig intraveineuses, Etoposide

Traitement antiviral :

Glucantime :

Traitement antituberculeux :

Chimiothérapie :

Immunosuppresseurs :

VIII – Evolution-complications

Régression des signes cliniques, signes biologiques

Décès :

Rechute :

Récidive :

– Suivi :

Traitement de sortie :

Date de dernière consultation :

Durée de suivi :

Survie :

Perdu de vue :

Décès :

AUTRES OBSERVATIONS

V. Nos observations:

Observation n°1:

✓ Identité :

Il s'agit du nourrisson Amina âgée de 16 mois, originaire et habitant les régions de Fès.

✓ Motif d'hospitalisation: admise en 2005 pour fièvre prolongée et pâleur.

✓ Antécédents :

La patiente est sans antécédents pathologiques notables.

✓ Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 2mois avant son admission par une pâleur cutanéomuqueuse d'installation progressive associée à une **fièvre** anarchique.

✓ L'examen clinique :

L'examen trouve une patiente fébrile avec un déficit pondéral (-3DS), une hépatomégalie, une **splénomégalie** énorme, des micropolyadénopathies et des oedèmes des membres inférieurs.

✓ Le bilan paraclinique :

+ L'hémogramme a objectivé une **pancytopénie** avec :

- Anémie hypochrome microcytaire :

Hb : 5,8 g/dl, VGM=71 μ m³, CCMH= 31% ;

- Leucopénie : GB à 3000/mm³ avec une neutropénie à 670/mm³;

- Thrombopénie à 86000 plaquettes/mm³;

+ Accélération de vitesse de sédimentation à 120mm à la 1^{ère} heure ;

+ Hypoprotidémie à 58 g/l

+L'électrophorèse des protides a montré une hypoalbuminémie à 18, 6 g/l et une hypergammaglobulinémie à 24,3 g/l.

+ Le bilan hépatique a montré :

- un taux de prothrombine à 41%
- transaminases élevées : SGOT à 102UI/L, SGPT à 251UI/L
- GGT élevées : 107UI/L
- Phosphatases alcalines et la bilirubinémie à des taux normaux

+Le médullogramme : a mis en évidence des corps de leishmanies associés à une **hémophagocytose**.

✓ La prise en charge thérapeutique :

La patiente a été transfusée et a reçu du plasma frais congelé et de la vitamine K. Une antibiothérapie a été prescrite vu le risque infectieux par neutropénie sévère. Puis elle a été mise sous N-méthyl-glucantime (80mg/kg/j) pour une durée de 3 semaines.

✓ Evolution :

Au 4^{ème} jour du traitement, la patiente a présenté :

- Une éruption cutanée érythémato-papuleuse et purpurique prédominant sur le tronc et la région palmo-plantaire (figures 9, 10)
- Une augmentation du volume des ADP et de la rate
- Et une altération profonde de l'état général.

Figure 9 : Eruption cutanée érythémato-papuleuse et purpurique prédominante sur le tronc [67].



Figure 10 : Eruption érythémato-papuleuse palmaire [67]



Ø Un bilan complémentaire a révélé :

- Une **hypertriglycémie** à 5,11 mmol / l
- Une **hypofibrinogénémie** à 1,40 g/l
- Un taux de prothrombine à 63%
- Une cytolyse accrue : SGOT à 240 UI/L, SGPT à 266UI/L
- La sérologie HIV était négative

- La biopsie ostéo-médullaire est non concluante. La biopsie hépatique n'a pas été réalisée vu le risque hémorragique inhérent au trouble de la crase et à la thrombopénie.
- Ø Devant la découverte d'un SAM et l'aggravation de l'état de l'enfant malgré le traitement antimonié, la prednisone à la dose initiale de 2 mg/kg/jr a été associée.
- Ø L'évolution est marquée par l'amélioration de l'état général et la normalisation progressive des paramètres cliniques et biologiques.

Observation n°2:

- ✓ Il s'agit de l'enfant Sabrina âgée de 4ans sans antécédents pathologiques notables, qui présentait une pâleur cutanéomuqueuse intense d'installation progressive avec une fièvre anarchoïque, avec une semaine avant son admission une toux avec gêne respiratoire.
- ✓ L'examen clinique trouve une patiente **fébrile** avec une **splénomégalie** arrivant à l'ombilic sans hépatomégalie.
- ✓ Le bilan paraclinique:
 - L'hémogramme a révélé une **pancytopenie** avec :
 - Anémie hypochrome microcytaire :
Hb : 6,2 g/dl, VGM : 67 μ^3 , CCMH : 27g/dl
 - Une leucopénie : GB à 2200/mm³ avec neutropénie à 616/mm³
 - Une thrombopénie avec plaquettes à 10000/mm³
 - la VS est accélérée à 85mm à la 1^{ère} heure
 - Le bilan hépatique a montré :
 - Une cytolyse :
 - SGPT : 652UI/L (14 fois la normale)
 - SGOT : 240 UI/L (5 fois la normale)
 - Le taux de prothrombine à 36,4%
 - La protidémie à 61 g/l
 - Une hypoalbuminémie à 20,8 g/l et les gammaglobulines élevées à 22g/l.
 - La sérologie de la leishmaniose : positive
 - Le médullogramme a montré des corps de leishmanies associés à une **hémophagocytose**.
- ✓ Le traitement consistait à :
 - Corriger l'anémie par une transfusion de culots globulaires,
 - Perfuser du plasma frais congelé
 - Donner de la vitamine K vu l'insuffisance hépatocellulaire.

- Le N-méthyl-glucantime a été prescrit à la dose de 80 mg/kg/jr pour une durée de 3 semaines.
- Par ailleurs, une antibiothérapie à base de céftriaxone (100 mg/kg/jr) associée à la gentamycine (3 mg/kg/jr), a été administrée pour traiter l'infection respiratoire et vu le risque de dissémination de l'infection lié à la neutropénie sévère.

▼ Evolution :

Au 5^{ème} jour du traitement, l'évolution a été marquée par :

- Persistance de la fièvre
- Apparition d'un ictère
- Une augmentation de la flèche hépatique
- Altération de l'état général

Ø Un bilan biologique a montré :

- Discrète aggravation de la cytolyse : SGPT à 751 UI/L, SGOT à 232UI/L
- **Hypofibrinogénémie : 1,2 g/l**
- Une **hypertriglycémie : 3,7 mmol / l**
- Hyponatrémie : 130 mmol/l

Ø Devant l'aggravation clinique et biologique, sous traitement antimonie, ainsi que la découverte d'un SAM, la patiente a bénéficié de 2 bolus de solumédrol 2 à 3 jours d'intervalle puis elle a été mise sous prednisone à la dose de 2 mg/kg/ jr pendant 5 jours suivie d'une dégression progressive pour totaliser une durée de 3 semaines.

Ø L'évolution a été marquée par la disparition progressive de l'ictère avec régression de la cytolyse et la normalisation des taux de fibrinogène et de la triglycémie. Après 1 mois tous les paramètres cliniques et biologiques se sont normaux.

Observation n°3:

✓ Identité:

Il s'agit de l'enfant E. Mouad, âgé de 2ans et ½, unique de sa famille, bien vacciné selon le PNI, issu d'une mère âgée de 23 ans femme au foyer, et d'un père âgé de 30 ans fellah de profession, de bas niveau socio-économique, originaire et habitant Tahla.

✓ Motif d'hospitalisation: Admis le 01/06/06 pour fièvre, pâleur et distension abdominale

✓ ATCD: pas d'antécédents pathologiques notables

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à 20 jours avant son admission par l'installation d'une fièvre non chiffrée associée à une augmentation progressive du volume abdominal avec pâleur et asthénie. Par ailleurs, le patient ne rapporte pas de signes hémorragiques ni de signes respiratoires, digestifs ou urinaires.

✓ Examen physique:

+ Examen général trouve:

- Patient conscient, pâle, **fébrile** à 39,2 ° C
- Tachycarde à 100 b/min, eupnéique
- Poids : 12kg (-1DS) pour une taille de 30cm (-2DS)

+ Examen abdominal:

- L'Abdomen est distendu avec une **splénomégalie** énorme et une hépatomégalie

+Examen pleuro pulmonaire : normal

+ Examen cardio-vasculaire : normal

+ Examen O.R.L : sans particularité

+ Les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

▼ CONCLUSION:

Il s'agit d'un enfant âgé de 2ans et ½, originaire de Tahla, sans antécédents pathologiques notables, qui présente depuis 20 jours une fièvre associée à une distension abdominale et une pâleur chez qui l'examen trouve une fièvre à 39,2° C, une pâleur cutanéomuqueuse et une énorme splénomégalie avec hépatomégalie.

▼ Examens complémentaires :

+ L'hémogramme a montré une **pancytopénie** avec :

- une anémie hypochrome microcytaire
 - Hb : 6,8 g/dl
 - VGM: 73 μm^3
 - CCMH: 28,2%
- Une thrombopénie : Plaquettes à 82000 éléments / mm^3
- Leucopénie à 2400 éléments/ mm^3 avec neutropénie à 860/ mm^3
- La recherche de blastes : négative

+ VS accélérée à 106mm la 1^{ère} heure, 136mm la 2^{ème} heure

+ CRP à 42,3 mg/l

+ Protidémie totale à 78 g/l

+ EPP a montré une Hypoalbuminémie à 26,68g/l, une hyper alpha 1-globulinémie à 4,66 g/l et une hypergammaglobulinémie à 34,63 g/l

+ Sérologies :

- De la leishmaniose : positive
- De l'HVA : négative

+ Médullogramme a montré la présence de corps de leishmanies

+Echographie abdominale objectivant une hépatosplénomégalie homogène et un épanchement intrapéritonéal de faible abondance

Le diagnostic de leishmaniose est retenu, un bilan pré-thérapeutique réalisé montrant:

- Bilan hépatique :
 - Transaminases élevées avec SGOT à 162UI/L et SGPT à 462UI/L

- TP: normal à 80%, TCA : normal
- ECG: normal

✓ La prise en charge thérapeutique :

Le malade a été mis à J10 de son hospitalisation sous Glucantime avec surveillance clinique et biologique

✓ Evolution:

Ø Le bilan de contrôle ayant montré une perturbation importante du bilan hépatique avec : SGOT: 2970UI/L et SGPT: 1317UI/L

Ø Au 6ème jour du traitement l'évolution a été marquée par :

- Une aggravation de l'état général
- Une fièvre élevée
- Apparition d'un syndrome oedémateux

Ø Un bilan réalisé a montré :

- Diminution du taux **du fibrinogène** : 1,41g/l
- **Hypertriglycémie** : 2,16 mmol / l
- Accélération de la VS à 106mm la 1ère heure /136mm à la 2ème heure
- Hypoalbuminémie à 26,68 g/l
- Médullogramme à la recherche d'une hémophagocytose : non fait

Ø Devant la découverte d'un SAM et l'aggravation de l'état de l'enfant malgré le traitement antimonial, le patient a bénéficié de :

- 3 bolus de solumédrol 2 à 3 jours d'intervalle un jour sur 2 avec relai par la voie orale : Prednisone à la dose de 1,5 mg/kg/jour
- Avec arrêt de Glucantime vu :
 - la cytolysé hépatique très importante : SGOT: 3410UI/L, SGPT: 2050UI/L
 - TP à 55%
- Vitamine K injectable
- Une antibiothérapie à base d'Amoxicilline et Aminoside

- Ø Le bilan hépatique de contrôle a montré une nette amélioration de la fonction hépatique : SGOT à 440UI/L, SGPT à 550UI/L d'où reprise de Glucantime
- Ø L'évolution a été marquée par une amélioration clinico-biologique

Observation n°4:

- ✓ Il s'agit du nourrisson (y) de sexe masculin, âgé de 6mois, originaire et habitant les régions de Fès
- ✓ Admis en 2006 pour fièvre associée à une AEG
- ✓ Sans antécédents pathologiques notables
- ✓ Le patient présente depuis un mois une pâleur cutanéomuqueuse intense d'installation progressive avec une **fièvre** anarchique et AEG
- ✓ L'examen clinique trouve :
 - Un patient fébrile, en ABEG
 - OMI
 - A l'examen abdominal on trouve :
 - une distension abdominale avec une **Hépatosplénomégalie**
 - Pas de CVC
 - L'examen des aires ganglionnaires : adénopathies au niveau axillaire et inguinal
 - l'examen dermatologique : un purpura pétéchial en maillot de corps
- ✓ Le bilan paraclinique :
 - L'hémogramme a montré une **bicytopénie** :
 - Anémie : Hb:2,1g/dl; VGM:95 μ 3; TCMH:24pg
 - Thrombopénie avec plaquettes : 11000/mm³
 - VS:30mm à la 1^{ère} heure
 - TP bas à 40%
 - Transaminases à un taux normal
 - **Hypertriglycémie** à 3, 7 mmol/L
 - Hypoprotidémie à 47g/l, Hyponatrémie
 - **Ferritinémie** à 520 μ g/ l
 - EEP objectivant une hypoalbuminémie à 21,6g/l avec une hypergammaglobulinémie
 - **Fibrinogène** à 1,3g/l

- fer sérique:N
- Sérologie de leishmaniose : négative
- Médullogramme:Normal
- BOM: non concluante
- Rx crâne: sans anomalie
- La biopsie cutanée a objectivé une histiocytose langerhansienne

✓ Le patient a bénéficié de :

- Transfusion à plusieurs reprises
- Injection de vitamine K vu l'insuffisance hépatocellulaire
- Corticothérapie à base de prednisone

✓ L'évolution a été marquée par une amélioration clinique et biologique

Observation n°5:

- ✓ Il s'agit du nourrisson (f), de sexe féminin, âgée de 12mois, ayant comme antécédents : Notion de fièvre à répétition depuis l'âge de 4 mois et qui présentait une pâleur cutanéomuqueuse avec une **fièvre** anarchique
- ✓ L'examen clinique trouve une patiente fébrile avec une **hépatosplénomégalie** et un œdème généralisé
- ✓ La patiente a bénéficié d'un bilan fait de :
 - Hémogramme : montrant une bicytopénie avec :
 - Anémie : Hb à 2,9g/dl
 - Thrombopénie : plaquettes à 32000 /mm³
 - VS: 20mm à la 1^{ère} heure, CRP:18mg /l
 - Hypoprotidémie à 45,7g/L
 - Ionogramme: normal
 - Transaminases normaux avec GOT:37UI/L et GPT:16UI/L
 - EFHb: normale
 - test de Coombs : négatif
 - IDR :(-)
 - sérologie de leishmaniose : négative
 - médullogramme:Normal
 - Rx pulmonaire et du crâne sans anomalie
- ✓ Le patient a bénéficié de plusieurs transfusions
- ✓ L'évolution a été marquée par :
 - Augmentation du volume de la rate et du foie
 - Persistance de la fièvre
 - Apparition des taches purpuriques au niveau des mains, pieds et du tronc
 - Un syndrome oedémateux
 - Une AEG

Ø Le patient a bénéficié d'un bilan paraclinique :

- Hémogramme : ayant objectivé une **pancytopénie** avec :
 - Anémie normochrome normocytaire arégénérative :
 - Hb:2,5g/dl
 - VGM:83 μm^3
 - CCMH:36%
 - Taux de réticulocytes à 94000/mm³
 - GB à 3200 /mm³
 - Plaquettes:35000/mm³
- VS:55mm
- CRP: 24mg/l
- Médullogramme: normal
- **Hypertriglycémie** à 3, 3 mmol/l
- LDH : normal
- Transaminases: Normaux
- **Ferritinémie** à 511 $\mu\text{g/l}$
- TP: 79%
- Hypoprotidémie à 51g/l
- HIV (-); HSV (-); MNI (-) ; CMV (-)

Ø Le patient a reçu des transfusions à plusieurs reprises avec un traitement à base de corticoides

Ø Evolution: décès

Observation n°6:

✓ Identité:

Il s'agit de l'enfant K. Ilyass, âgé de 4 ans et 6 mois, 1^{er} d'une fratrie de 2, issu d'une mère âgée de 25ans femme au foyer et d'un père âgé de 27ans, de bas niveau socio-économique, originaire et habitant les régions de Taounat.

✓ Motif d'hospitalisation: Admis le 18/03/07 pour ictère et distension abdominale

✓ ATCD: pas d'antécédents personnels ou familiaux notables.

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à 10 jours par l'installation d'un ictère avec urines foncées, selles décolorées qui sont devenus normo colorés par la suite associé à un prurit. Le tout évoluant dans un contexte d'asthénie, anorexie et de fièvre non chiffrée.

L'évolution a été marquée 3 jours avant son admission par une distension abdominale ce qui a motivé une consultation chez un médecin généraliste qui a adressé le patient à notre formation pour prise en charge

✓ Examen physique:

+ Examen général trouve:

- Patient conscient, pâle, en ABEG, conjonctives décolorées, **fébrile**

- FC : 100 b/min, FR : 30 cycles/min, TA : 10/5

- Poids : 20kg (+2DS), taille : 107cm (M)

+ Examen abdominal:

- Abdomen distendu, ombilic légèrement déplissé

- Matité déclive des flancs

- **Splénomégalie** à 3TDD

- Hépatomégalie

+ Examen pleuro pulmonaire : Sd d'épanchement liquidien pleural droit

+Examen cardio-vasculaire: Présence de souffle systolique d'allure fonctionnelle aux foyers mitral et pulmonaire

+ Examen cutanéomuqueux : ictère cutanéomuqueux sur fond de pâleur, présence de cicatrices de pointes de feu

+ Examen des aires ganglionnaires : Adénopathie sous maxillaire gauche indolore faisant environ 0,5cm mobile par rapport aux 2 plans superficiel et profond

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

✓ CONCLUSION:

Il s'agit de l'enfant K .Ilyass, âgé de 4ans et 6 mois ayant comme antécédents notion de géophagie dès l'âge de 1 an et qui présente depuis 10 jours avant son admission un ictère d'allure cholestatique au départ avec une évolution marquée par une distension abdominale, le tout évoluant dans un contexte fébrile et de conservation de l'état général, chez qui l'examen clinique trouve un enfant fébrile ictérique avec syndrome anémique, une hépatosplénomégalie, ascite, adénopathie sous maxillaire gauche

✓ Examens complémentaires :

+ L'hémogramme a montré **une pancytopenie** avec

- une anémie hypochrome microcytaire
 - Hb : 3, 50 g/dl
 - VGM: 64, 70 μm^3
 - CCMH: 24,10%
- Réticulocytes : 137980 / mm^3
- Leucopénie avec GB à 3900 éléments/ mm^3
- Plaquettes : 99700 éléments / mm^3
- La recherche de blastes : négative

+ VS accélérée : 30mm la 1^{ère} heure/ 68mm la 2^{ème} heure

+ TP à 80%

+Le bilan hépatique :

- Transaminases élevées: SGOT: 189UI/L, SGPT: 194UI/L
- PAL: 326UI/L
- Bilirubine totale à 37mg/l :

Bilirubine conjuguée : 25mg/l et Bilirubine indirecte: 12mg/l

+ Protidémie à 66 g/l

+ EPP a montré une hypoalbuminémie, une hypergammaglobulinémie et une hyperalpha1globulinémie

+ Electrophorèse de l'Hb : normale

+ IDR à la tuberculine : négative

+ Sérologies :

- HVA : positive
- HVB, HVC : négatives
- la leishmaniose : négative

+ Ionogramme : normal

+ Fonction rénale correcte

+Médullogramme a montré une moelle riche érythroblastique

+ Radiographie thoracique : montrant un émoussement du cul de sac droit, opacité basithoracique droite, différence de transparence entre les 2 héli champs pulmonaires

+Echographie thoraco-abdominale ayant montré une hépto splénomégalie, épanchement intra péritonéal de faible abondance, adénopathies hépatiques et intra péritonéales infracentrimétriques, épanchement pleural droit de moyenne abondance

✓ Le patient a bénéficié de :

- Transfusion par culots globulaires à plusieurs reprises (accident post transfusionnel : un pic fébrile a 39° C suite à la première transfusion)

✓ L'évolution a été marquée :

- Une augmentation du volume de la rate (splénomégalie à 7 TDD)

- Une AEG
- Ø Un bilan a été réalisé et a montré :
 - Une anémie à 6g/dl
 - Fibrinogène diminué à 1,50 g/l
 - LDH : 481U/L
 - Hyperferritinémie à 503, 9 µg/ l
 - Bilan lipidique :
 - Triglycérides : 3,85mmol/l
 - Cholestérolémie normale
- Ø Le patient a bénéficié d'un traitement symptomatique avec une transfusion de CG
- Ø L'évolution ultérieure a été marquée :
 - Cliniquement par une régression de la distension abdominale, disparition de l'ascite, régression de l'hépatomégalie, légère régression de la splénomégalie, disparition du Syndrome d'épanchement liquidien pleural droit
 - Sur le plan paraclinique :
 - o NFS : GB à 7800 éléments/ mm³, Hb: 8,8g/dl, Plaquettes : 371000 / mm³
 - o Bilan hépatique :
 - SGOT: 74UI/L, SGPT: 49UI/L
 - GammaGT: 17UI/L
 - Bilirubine totale : 23mg/l, bilirubine directe : 15mg/l
 - o Triglycérides : 1,93 mmol/l
 - o Protidémie à 80 g/l

Observation n°7:

✓ Identité:

Il s'agit de l'enfant H. Hamza, âgé de 5 ans, bien vacciné selon le PNI, 1^{er} d'une fratrie de 2, issu d'un père âgé de 35ans instituteur et d'une mère âgée de 28ans femme au foyer, de moyen niveau socio économique, non mutualiste, originaire et habitant Taounat

✓ Motif d'hospitalisation: admis le 18/09/2007 pour distension abdominale avec ictère fébrile.

✓ ATCD:

+ Personnels :

- Notion de contact avec les rats, chats et chiens
- Pas de notion de tuberculose ni de contage tuberculeux récent
- Pas d'antécédents toxiques particuliers
- Jamais opérée

+ Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille.

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à un mois avant son admission par l'installation d'un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique (urines foncées et selles décolorées) d'une façon intermittente.

L'évolution de la symptomatologie a été marquée par l'apparition 15 jours après d'une distension et douleur abdominales sans signe d'hémorragie extériorisé, ni prurit ni trouble de transit ou autres signes associés. Le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et de fièvre non chiffrée. Ce qui a motivé une consultation chez un pédiatre à Fès où il a bénéficié d'un bilan et d'un traitement symptomatique de la fièvre

Par ailleurs les parents rapportent l'aggravation de la symptomatologie il y'a 3 jrs par un syndrome fébrile important chiffré à 39° C, le patient nous a été adressé pour prise en charge.

✓ Examen physique:

+ Examen général:

- Patient conscient, fébrile à 39° C
- FR : 28 cycles /min, FC : 100 bat/min
- Poids : 13kg (-2DS), taille : 1m (-2 DS), PC= 40cm (-1DS)
- Ictère cutanéomuqueux sur un fond de pâleur

+ Examen abdominal:

- Abdomen respire normalement, distendu, souple
- **Splénomégalie** à 3 TDD, hépatomégalie
- Pas de matité déclive

+ Examen cutanéomuqueux : Cicatrices de pointes de feu

+ Examen pleuro pulmonaire : normal

+ Examen cardio vasculaire : normal

+ Examen des aires ganglionnaires : les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

✓ CONCLUSION:

Enfant de 5ans, ayant comme ATCD une notion de contact avec les chats, chiens et rats, originaire et habitant Taounat, qui présente depuis 1 mois un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique intermittent avec distension abdominale évoluant dans un contexte d'asthénie et de fièvre chiffrée à 39° C

L'examen trouve un patient pâle, ictérique, fébrile à 39° C présentant un déficit staturo-pondéral et une hépatosplénomégalie avec des cicatrices de pointes de feu

▼ Examens paracliniques :

Ø Sur le plan biologique:

+ L'hémogramme a montré **une bicytopénie** avec :

- une anémie normochrome normocytaire arégénérative
 - Hb: 8,5 g/dl
 - VGM: 85 μ m³
 - CCMH: 32,3 %
 - Réticulocytes : 84510/ mm³
- Une thrombopénie : Plaquettes à 13000 éléments/mm³
- GB à 5500 éléments/ mm³

+ CRP à 12 mg/l

+ TP à 100% ; TCA allongé.

+ Le bilan hépatique :

- SGOT: 295UI/L (6,4 fois la normale)
- SGPT: 242UI/L (5 fois la normale)
- PAL: 922UI/L
- Gamma GT: 94,5UI/L
- Bilirubine totale : 185mg/l (18,5 fois la normale)
- Bilirubine directe : 176mg/l

+ Protidémie totale à 69,18 g/l

+EPP a montré une hypoalbuminémie avec hyergammaglobulinémie et une hyperalpha1globulinémie

+ Sérologies :

- De la leishmaniose : positive
- De Martin et Petit : négative
- HVA : négative
- HVB : négative

+**Ferritinémie** : 156,6 ng/ml

+Fer sérique diminué

+Glycémie: 0,81 g/l

+ Fonction rénale : correcte

Ø Médullogramme : Présence de corps de leishmanies

Ø Sur le plan radiologique: le patient a bénéficié de :

+Echographie abdominale ayant montré une hépatosplénomégalie homogène

+Radiographie thoracique qui s'est révélée normale

✓ Au total:

Patient âgé de 5ans, originaire et habitant Taounat, présentant depuis 1 mois un ictère cutanéomuqueux d'allure cholestatique intermittent avec distension abdominale évoluant dans un contexte d'asthénie et de fièvre chiffrée à 39° C

L'examen trouve une patiente pâle, ictérique, fébrile à 39° C présentant un déficit staturo-pondéral et une hépatosplénomégalie.

Le patient présente une bicytopénie, cytolyse et cholestase hépatiques, hypoalbuminémie, sérologie de la leishmaniose positive.

✓ Prise en charge thérapeutique :

Le patient a reçu à son admission une antibiothérapie puis a été mis sous Glucantime 80mg/kg/jour

✓ L'évolution :

Au 13^{ème}- 14^{ème} jour d'hospitalisation : l'évolution a été marquée par une altération de l'état général, persistance de l'hépatosplénomégalie, matité déclive des flancs.

Ø Un bilan a été réalisé:

- NFS montrant une **pancytopénie** avec une thrombopénie à 16000/mm³
- Une cytolyse hépatique importante :
 - SGOT à 630UI/L
 - SGPT: 242 UI/L

- PAL: 1130 UI/L
- LDH: 1000 UI/L
- Fibrinogène : 1,4 g/l (diminué)
- Triglycérides à 6,4 puis 12,25 mmol/l
- Cholestérol total : 2,50 (élevé)
- VS : 109mm la 1^{ère} heure/ 129mm la 2^{ème} heure
- Glycémie et fonction rénale : normales
- Echographie abdominale : Une hépatosplénomégalie homogène avec ADP profondes (hile splénique) dont la plus grande est de 3cm

Ø Le patient a bénéficié alors de :

- Transfusion de culots plaquettaires
- Corticothérapie : début par 2mg /kg/jour puis dégression progressive
- Traitement adjuvant de la corticothérapie: potassium, calcium avec régime sans sel.
- Injection de vitamine K

Ø L'évolution a été marquée par : l'apyrexie avec amélioration de l'état général, nette régression de l'ictère cutanéomuqueux et de la splénomégalie, persistance de l'hépatomégalie et prise de poids (2kg500) avec amélioration des paramètres biologiques :

- NFS :
 - GB : 11700/ mm³
 - Hb : 10 g/dl, VGM : 85,2, CCMH : 31%
 - Plaquettes: 370000 éléments/mm³
- La fonction hépatique:
 - SGOT: 104UI/L, SGPT: 117UI/L
 - PAL: 502U/L
 - Bilirubine totale: 17mg/l ; Bilirubine directe: 13mg/l
- Triglycérides: 3 mmol/l
- VS: 22mm la 1^{ère} heure, CRP: 2mg/l

- Ferritinémie: 55 ng/ml
- Fibrinogène: 2,3g/l

✓ Suivi :

Le malade a été vu en consultation pédiatrie à j31 de corticothérapie avec bonne évolution

- L'examen clinique trouve : Un enfant en bon état général avec TA : 10/06 conjonctives normo colorées, apyrétique à 37° C, FC : 76 bat/min, poids à 17kg, périmètre ombilical à 56cm, nette régression de la SMG mais garde toujours une augmentation du volume du foie gauche.
- Sur le plan paraclinique : normalisation du bilan hépatique, VS : 15mm à la 1^{ère} heure

Ø Faire la dégression de la corticothérapie.

Observation n°8 :

✓ Identité:

Il s'agit de B. Houssine, âgé de 8 mois, jumeau dernier d'une fratrie de 5, d'une mère âgée de 26ans femme au foyer, et d'un père âgé de 30ans fellah de profession, de moyen niveau socio économique, non mutualiste, originaire et habitant les régions de Fès.

✓ Motif d'hospitalisation: admis le 25/12/07 pour pâleur cutanéomuqueuse intense

✓ ATCD:

+ Personnels

- Opéré à l'âge de 25 jours pour une SHP au service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital al Ghassani avec suites opératoires satisfaisantes

+ Familiaux:

- Frère aîné asthmatique

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à 1mois environ avant son admission par l'installation d'une pâleur cutanéomuqueuse avec toux, le tout évoluant dans un contexte de fièvre, asthénie et anorexie. Depuis une semaine environ, le nourrisson a présenté des urines foncées sans hématurie franche, malodorantes.

Devant la persistance de l'AEG l'enfant a été adressé à notre formation pour prise en charge.

✓ Examen physique:

+ Examen général:

- Un nourrisson conscient en ABEG, **fébrile**
- FR : 24 c/min, FC : 82 b/min
- Bon état de d'hydratation
- Poids : 6,5kg (+1DS), Taille : 62cm (-2DS), PC : 42cm (-2DS)
- Pâleur cutanéomuqueuse manifeste sans ictère

+ Examen abdominal:

- Abdomen respire normalement, pas de CVC
- Cicatrice d'une laparotomie sous ombilicale
- Abdomen souple, peu distendu
- Pas d'hépatosplénomégalie palpable

+ Examen pleuro pulmonaire : normal

+ Examen dermatologique : Présence de lésions érosives linéaires intéressant les parties internes des cuisses, scrotum, l'anus ainsi que le raphé anoscrotal

+ Examen des aires ganglionnaires : présence d'adénopathies lenticulaires multiples, non inflammatoires au niveau axillaire et inguinale

+ Le reste de l'examen somatique est sans particularité

✓ CONCLUSION:

Il s'agit d'un nourrisson de 8 mois, issu d'une grossesse gémellaire, ayant comme antécédents une intervention chirurgicale pour SHP en période néonatale avec bonnes suites opératoires, qui présente depuis 1 mois environ une AEG avec fièvre vespérale et une toux sèche chez qui l'examen trouve un nourrisson apyrétique en assez bon état général avec un syndrome anémique, des lésions érosives à l'examen dermatologique et des adénopathies axillaires et inguinales.

✓ Bilans à l'admission :

+ L'hémogramme a montré une **bicytopénie** avec

- une anémie hypochrome microcytaire
 - Hb: 3,20g/dl
 - VGM: 60,80 μm^3
 - CCMH: 27,80 %
- Réticulocytes : 342000 /mm³
- Une thrombopénie : Plaquettes à 86000 éléments/mm³
- Une hyperleucocytose avec GB : 18800 éléments/mm³
- le frottis sanguin a montré de nombreux schizocytes

- + CRP à 169mg/l
- + VS à 50mm
- + Le bilan hépatique est normal avec :
 - SGOT: 41UI/L, SGPT: 13UI/L
 - Gamma GT:23 UI/L
- + Protidémie à 70 g/l
- +Fonction rénale normale
- + Test de coombs direct négatif
- +ECBU réalisé s'est révélé positif à E.COLI sensible aux céphalosporines
- +Radiographie thoracique: sans anomalie

✓ Le patient a bénéficié de :

- Transfusion de CG à plusieurs reprises
- Antibiothérapie à base de C3G et Aminosides

✓ Evolution:

Au 5^{ème} jour de son hospitalisation : le patient a présenté une fièvre à 38° C avec une **splénomégalie** à 4TDD à l'examen abdominal, dyspnée et une toux sèche

Ø Un bilan a été réalisé montrant :

- A l'hémogramme: une bicytopenie :
 - Hb : 6,9 g/dl, VGM : 68µm³, CCMH : 31,8%
 - Plaquettes: 28000 éléments/ mm³
 - GB : 9600/mm³
- Bilan hépatique :
 - SGOT: 51 UI/L, SGPT: 27 UI/L
 - Elevation de la LDH: 597 UI/L
- **Hypertriglycémie** à 2, 97 mmol/l
- Hypocholéstérolémie
- **Hyperferritinémie** à 534 µg/ l
- Fer sérique à un taux normal
- Electrophorèse de l'Hb : normale

- Une hyponatrémie
- Sérologie de la leishmaniose : positive
- Prélèvement nasopharyngé : négatif
- Médullogramme : Moelle assez riche, la maturation granuleuse et érythroblastique est normale
- Echographie abdominale : montrant une discrète splénomégalie homogène, un épanchement intrapéritonéal de faible abondance
- Radiographie thoracique : normale

Ø Le nourrisson est mis sous Glucantime avec transfusion par CG suite à la quelle il a présenté un rash cutané, il a bénéficié de 5 mg/kg/jour d'HSBC avec nette amélioration

✓ Au 18^{ème} jour d'hospitalisation : le malade a présenté une tuméfaction de l'épaule gauche avec signes inflammatoires en regard et un œdème intéressant l'hémiface gauche, la partie latérocervicale gauche, le membre supérieur gauche et le membre inférieur droit et présence de nouures violacées disséminées.

Ø Il a bénéficié de :

- Echographie de l'épaule montrant une hypertrophie du muscle sus épineux gauche par rapport au coté droit sans image de collection nettement visible, et des adénopathies axillaires bilatérales dont la plus grande mesure 4mm de petit diamètre.
- NFS ayant montré une **bicytopénie** :
Hb : 6,7 g/dl, Plaquettes : 21000/ mm³, GB : 4200 / mm³
- Transfusion
- Corticothérapie
- Bi antibiothérapie : C3G +aminosides

✓ Le patient a décédé le lendemain (le 12/01/08) à 4h

Observation n° 9 :

✓ Identité:

Il s'agit du nourrisson N.Farah, âgée de 8 mois, dont la vaccination est en cours selon le PNI, cadette d'une fratrie de 4, son père est Fellah de profession, de bas niveau socio économique, originaire et habitant les régions de Fès.

✓ Motif d'hospitalisation: Admise le 13 février 2009 pour fièvre prolongée avec vomissements chroniques

✓ ATCD:

+ Personnels

- Pas de notion de tuberculose ni de contact tuberculeux récent
- Pas d'antécédents médicaux particuliers
- Jamais opérée

+ Familiaux:

- Pas de cas similaires dans la famille.

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à environ 1 mois avant son admission par l'installation de vomissements post prandiaux parfois précoces, parfois tardifs sans trouble du transit ni hémorragie digestive extériorisée ni signes urinaires, respiratoires ou articulaires associés, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée.

Ce qui a motivé une consultation chez un généraliste qui l'a mis sous traitement symptomatique mais sans amélioration.

L'évolution de la symptomatologie a été marquée par l'apparition d'oedèmes des dos des pieds ce qui a motivé une consultation dans notre formation pour prise en charge.

✓ Examen physique à l'admission :

+ Examen général trouve :

- Patiente consciente, tonique réactive, pâle, subictérique

- des signes de déshydratation estimée à 5%
- **Fébrile** à 39° C, eupnéique
- Poids : 6kg (-2,5 DS), taille : 63cm (-2,5 DS), PC= 42cm
- Oedèmes au niveau des dos des pieds prenant le godet
- + Examen abdominal:
 - Abdomen respire normalement, souple
 - **Splénomégalie** à 4TDD
 - Hépatomégalie
- + Examen cutanéomuqueux : sans anomalie
- + Examen pleuro pulmonaire : normal
- + Examen cardiovasculaire : normal
- + Examen des aires ganglionnaires : les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

▼ CONCLUSION:

Nourrisson de 8 mois, sans antécédents pathologiques notables qui présente depuis 4 semaines des vomissements alimentaires post prandiaux avec une fièvre prolongée sans autre signe associé. Chez qui l'examen trouve une patiente pâle, déshydratée, fébrile à 39° C présentant un déficit staturo-pondéral, une hépatosplénomégalie et OMI.

▼ Bilans à l'admission :

Sur le plan biologique:

- + L'hémogramme a montré: une **pancytopénie** avec
 - une anémie hypochrome microcytaire
 - Hb: 5,8 g/dl
 - VGM: 65,6 μm^3
 - CCMH: 30,8 %
 - Une leucopénie avec GB : 3320 éléments/ mm^3 avec des PNN à 640/ mm^3
 - Une thrombopénie : Plaquettes à 13000 éléments/ mm^3
 - le frottis sanguin a montré l'absence de blastes

- + VS à 25mm la 1^{ère} heure et 55mm la 2^{ème} h
- + CRP à 114mg/l
- + Glycémie : 0,72g/l
- + Une hyponatrémie à 129
- +Hypoprotidémie à 59 g/l
- +Fonction rénale normale
- +ECBU : négatif

Sur le plan radiologique:

+Echographie abdominale a montré une hépatosplénomégalie modérée homogène avec un épanchement intra péritonéal de faible à moyenne abondance.

+Radiographie pulmonaire: sans anomalie

✓ Au total:

- Patiente âgée de 8mois, présentant depuis 4 semaines des vomissements chroniques associée à une fièvre
- L'examen trouve une patiente pâle, déshydratée, fébrile à 39° C avec un déficit staturo-pondéral, une hépatosplénomégalie et OMI
- La patiente présente une pancytopenie, syndrome inflammatoire avec une hypoprotidémie et une hépatosplénomégalie modérée homogène avec un épanchement intra péritonéal de faible à moyenne abondance à l'échographie abdominale.

✓ La prise en charge thérapeutique

Le patient a bénéficié de :

- Réhydratation
- Transfusion de CG, PFC et CP
- Antibiothérapie à base de : C3G pendant 10 jours, aminoside pendant 3 jours, Flagyl 30mg/kg/jour
- Antipyrétiques, Antiémétiques

▼ Evolution :

Au 4^{ème} jour de son hospitalisation :

On note l'apparition des taches purpuriques au niveau abdominal et au niveau des 2 membres inférieurs, avec persistance de la fièvre (pics fébriles), et une détérioration de l'état général.

Ø Un bilan a été réalisé fait de :

- NFS : objectivant une pancytopenie :
 - GB : 5010/mm³
 - Hb : 6,8g/dl, VGM : 72,1µm³, CCMH : 34,2 %,
 - Plaquettes : 4000/mm³.
- Bilan hépatique a montré :
 - SGOT: 431UI/L (9 fois la normale)
 - SGPT: 35UI/L
 - PAL: 171UI/L
 - GGT: 28UI/L
 - Bilirubine totale: 37mg/l (3,7 fois la normale)
 - Bilirubine directe: 23 mg/l (7,6 fois la normale)
 - LDH: 837 UI/L
- TP: 37%, TCK allongé
- CRP: 50mg/l
- **Ferritinémie**: 3450 ng/ml (10,2 fois la normale)
- **Triglycéridémie** : 6,72 mmol/l (4,8 fois la normale)
- Médullogramme a objectivé une moelle hyper cellulaire avec hyperplasie érythroblastique et présence de corps de leishmanies

Ø La patiente a été transfusée par CG, CP et PFC, et mise sous Glucantime (début par 20mg/kg/jour puis augmentation progressive jusqu'à 80mg/kg/jr), avec injection de vitamine K puis association de la corticothérapie à la dose de 2 mg/kg/jour puis 1,5 mg/kg/jour avec un traitement adjuvant (Calcium, Potassium)

Ø Par ailleurs : La patiente a présenté le 16/03/09 un sepsis avec tachycardie et signes de lutte, une myocardite a été suspectée d'où réalisation de :

- ECG : objectivant une tachycardie sinusale et trouble de repolarisation à type d'ondes T négatives en antérieur étendu
- Echocoeur : fonction systolique conservée avec épanchement péricardique de faible à moyenne abondance

Le patient a bénéficié également de :

- Radiographie du thorax : montrant un infiltrat paracardiaque gauche avec un foyer apical droit
- Examen cytot bactériologique PDP-KT : négatif

Ø Une antibiothérapie a été débutée à base de C3G 50mg/kg/jour pendant 10 jours, Aminoside à la dose de 3 mg/kg/jour pendant 3jours, associée à un traitement antipyrétique, Antagon inj. La nutripompe est installée avec gavage vu son état de dénutrition.

✓ L'évolution a été marquée par :

- Une nette amélioration clinique : apyrexie, stabilité sur le plan hémodynamique, régression de l'hépatosplénomégalie, disparition des taches purpuriques et des oedèmes avec régression importante de l'ictère.
- Amélioration de quelques paramètres biologiques :
 - GB : 9570 /mm³
 - Hb : 8,1g/dl
 - Plaquettes : 20000/mm³
 - CRP: 26mg/l, VS: 13mm la 1^{ère} heure
 - GOT: 86U/L (1,8 fois la normale)
 - Bilirubine totale: 56 mg/l, Bilirubine directe: 25mg/l
 - LDH : 379 UI/L
 - Natrémie : 142 mmol/l, Protidémie : 64g/l

Observation n°10:

✓ Identité:

Il s'agit de G. Oussama, âgée de 7mois, dont la vaccination est en cours selon le PNI, unique de sa famille, issu d'une mère âgée de 24ans femme au foyer, et d'un père âgé de 30 ans fellah de profession, originaire et habitant Taza.

✓ Motif d'hospitalisation: admis le 10/03/09 pour cris incessants et refus de tétés.

✓ ATCD:

Le patient est sans antécédents pathologiques notables

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à un mois avant son admission par une fièvre irrégulière et anarchique non chiffrée puis l'apparition brusque la veille de sa consultation de cris incessants et refus de tétés, ce qui a motivé une consultation aux urgences pédiatriques

L'examen aux urgences : trouve un enfant fébrile à 39° C, hypotonique

Un bilan a été réalisé en urgence fait d'une échographie abdominale : normale (éliminer une invagination intestinale aigue), une radiographie thoracique : normale, ponction lombaire normales, CRP : 67, l'hémogramme a montré une bicytopénie avec une anémie hypochrome microcytaire (Hb:6g/dl, VGM:63 μ m³, CCMH : 31%), une thrombopénie avec plaquettes à 38000/ mm³, GB à 12000 éléments/ mm³

✓ L'examen clinique à son admission au service trouve :

- Un nourrisson pâle avec des conjonctives décolorées, **fébrile** à 39° C
- Abdomen souple avec une **splénomégalie** à 2 TDD
- Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

✓ Au total :

Il s'agit du nourrisson G.Oussama âgé de 7 mois, sans antécédents pathologiques notables, présentant depuis un mois une fièvre irrégulière avec des

cris incessants et refus de tétés le jour de son admission, et chez qui l'examen trouve un nourrisson pâle, fébrile à 39° C avec une splénomégalie à 2TDD .

✓ Le bilan réalisé a montré :

- L'hémogramme : une **bicytopénie** avec :

- Anémie hypochrome microcytaire :

Hb : 6,7g/dl, VGM=63,3 μ m³, CCMH= 31,1%

- Thrombopénie à 38000 plaquettes/mm³

- GB : 12630/mm³

- La CRP à 67mg/l

- Hyperprotidémie à 252,68 g/l

- L'électrophorèse des protides a montré :

- Hypoalbuminémie à 32,1g/l

- Hypergammaglobulinémie à 18,5 g/l

- Hyperalpha1globulinémie à 3,8g/l

- Le bilan hépatique a montré :

- Des transaminases élevées avec :

- SGOT à 237 UI/L (5 fois la normale)

- SGPT à 55 UI/L

- Bilirubine totale : 3mg/l, Bilirubine directe : 1mg/l

- Une hyponatrémie

- Fonction rénale normale

- Fer sérique à un taux normal

- La sérologie de leishmaniose : positive

- Ponction lombaire négative

- ECBU : Culture positive à E.coli sensible aux C3G

- Le médullogramme a mis en évidence la présence de corps de leishmanies.

Le diagnostic de leishmaniose est retenu associée à une infection urinaire à

E.Coli

▼ La prise en charge thérapeutique :

Le patient a été transfusé par CG (à plusieurs reprises), CP et PFC. Une antibiothérapie a été prescrite à base d'une association C3G + aminoside et a été mis sous N-méthyl-glucantime (80mg/kg/j) et antipyrétiques.

▼ L'évolution : a été marquée au début par une amélioration clinique : lenourrisson est devenu apyrétique et calme. Au 10^{ème} jour d'hospitalisation il a présenté des pics fébriles à 39° C, avec des marbrures généralisées et refus de tétés.

Ø Un bilan a été réalisé et a montré :

- Anémie avec Hb à 6 g/dl, une thrombopénie à 50000/mm³
- GB à 4330/mm³,
- Accélération de la vitesse de sédimentation à 61mm la 1^{ère} heure/103 mm la 2^{ème} heure,
- CRP : 189mg/l
- Une **hyperferritinémie** à 524,6 µg/ l
- Une **hypertriglycémie** à 7,06 mmol/l
- Elévation de la LDH à **1904** UI/L
- Hémoculture positive à Entérobacter Cloacae le 30/03/09
- un bilan radiologique :
 - Echographie abdominale montrant une splénomégalie homogène
 - Echographie transfontanellaire montrant une hydrocéphalie discrète
 - TDM cérébrale objectivant la présence de petites lésions hypodenses frontales et temporales droites avec dilatation modérée du système ventriculaire sans signe de résorption transépendymaire

Ø Le patient a bénéficié alors de Changement d'antibiotiques: Amiklin pendant 10jours et Fortum pendant 5 jours avec début de la corticothérapie à base de prednisone à la dose de 1mg/kg/jr associée à un régime sans sel, calcium et potassium

Ø L'évolution a été marquée par une nette amélioration clinique du nourrisson avec disparition des marbrures, régression de la splénomégalie et une apyrexie et une amélioration des paramètres biologiques :

- GB : 6900/mm³, Hb : 11,8g/dl

- CRP : 8mg/l

- LDH : 235 U/L

- SGOT: 60 UI/L, SGPT: 27 UI/L

Ø Patient sortant le 02/04/09 sous traitement par Glucantime

Observation n°11:

✓ Identité:

Il s'agit de l'enfant A .Ouarda âgée de 7 ans, 2^{ème} d'une fratrie de 4, issu d'une mère âgée de 37ans femme au foyer et d'un père âgé de 38 ans fellah de profession, de bas niveau socio-économique, originaire et habitant Taza

✓ Motif d'hospitalisation: admise le 18/06/09 pour pâleur cutanéomuqueuse et distension abdominale.

✓ ATCD:

Pas d'antécédents pathologiques (personnels ou familiaux) particuliers

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à une année avant son admission par l'installation progressive d'une pâleur cutanéomuqueuse associée à une augmentation du volume abdominal, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'asthénie. L'évolution de la symptomatologie a été marquée il y'a 5mois par l'installation d'une dyspnée d'effort.

Ce qui a motivé une consultation il y'a 11jours à l'hôpital de Taza ou elle a bénéficié à l'hôpital de Taza d'un bilan (NFS ayant montré une pancytopénie, médullogramme).

Devant la non amélioration de la patiente, elle fut adressée à notre formation pour complément de prise en charge.

✓ Examen physique:

+ Examen général trouve :

- Une fille exsangue, **fébrile**
- FC : 90bat/min, FR : 28 cycles/min
- Poids : 16kg (-2DS), Taille : 120cm (-1DS)
- Cheveux cassants

+ Examen abdominal:

- Abdomen respire normalement, souple, distendu

- **Splénomégalie** énorme arrivant à l'ombilic
- Hépatomégalie
- + Examen cardio-vasculaire :
- Souffle continu aux 4 foyers d'allure fonctionnelle.
- + Examen pleuro pulmonaire : normal
- + Examen dermatologique : sans particularité
- + Les aires ganglionnaires : sont libres
- + Le reste de l'examen somatique est sans particularité

✓ CONCLUSION:

Il s'agit d'une patiente âgée de 7 ans sans antécédents pathologiques notables, originaire de Taza qui présente depuis une année un syndrome anémique avec fièvre non chiffrée chez qui l'examen trouve une énorme splénomégalie dépassant l'ombilic avec hépatomégalie

✓ Examens paracliniques :

- + L'hémogramme a montré: une **pancytopénie** avec
 - une anémie normochrome normocytaire
 - Hb: 3,3g/dl
 - VGM: 96,5 μ m³
 - CCMH: 36%
 - Une thrombopénie : plaquettes à 95000 éléments /mm³
 - Une Leucopénie avec GB à 2560 éléments/mm³
 - Haptoglobine : 0,24g/l (↓)
- + La vitesse de sédimentation à 45mm la 1^{ère} heure/80mm la 2^{ème}heure
- + CRP : 19mg/l
- + Hypoprotidémie à 19 g/L
- + Bilan hépatique:
 - SGOT: 23U/L, SGPT: 8UI/L
 - PAL: 126UI/L, GammaGT: 8U/L

- Bilirubine totale : 15mg/l, bilirubine directe : 5mg/l
- **Ferritinémie** : 500 µg/ l

+ Hyponatrémie

+ Fonction rénale correcte

+Glycémie:1,08 g/l

+L'échographie abdominale a objectivé une hépatosplénomégalie homogène, un épanchement intra péritonéal de faible abondance

✓ L'Enfant a reçu plusieurs transfusions par des culots globulaires (avec un accident post transfusionnel) et plaquettaires, injection de la Vitamine K et des antipyrétiques

✓ Au 6^{ème} jour de son hospitalisation :

La symptomatologie s'est enrichie par l'altération profonde de l'état général, **fièvre** à 39° C avec une hématurie macroscopique

+Une **hypertriglycémie** à 3,02 mmol/l

+Hypocholestérolémie

+Sérologie HIV : négative

+Le médullogramme a mis en évidence des corps de leishmanies

Au terme de ces investigations on retient le diagnostic d'une leishmaniose viscérale avec SAM

Le père a fait sortir la patiente contre avis médical sans prise du traitement spécifique de la leishmaniose.

Observation n°12:

✓ Identité:

Il s'agit de E. Lina âgée de 2ans, 3^{ème} d'une fratrie de 3, issue d'une mère âgée de 40ans juge et d'un père âgé de 47ans magistrat, de haut niveau socio-économique, mutualiste, originaire et habitant Fès.

✓ Motif d'hospitalisation: admise le 18/07/09 pour fièvre, pâleur et AEG

✓ ATCD: pas d'antécédents pathologiques notables

✓ Histoire de la maladie:

Le début de la symptomatologie remonte à 11 jours avant son admission par une fièvre isolée chiffrée à 39° C sans autres signes associés. Ce qui a motivé une consultation chez un pédiatre ayant objectivé une pharyngite et l'a mis sous antibiothérapie et antipyrétiques

Devant la persistance de la fièvre et l'installation d'une pâleur cutanéomuqueuse et d'une altération de l'état général un bilan a été demandé puis adressé à notre formation pour prise en charge

✓ Examen physique:

+ Examen général:

- patiente consciente légèrement hypotonique
- **fébrile** à 38,5° C
- pâleur cutanéomuqueuse intense, conjonctives décolorées
- PC = 48cm (+ 1 DS), taille = 88cm (+1DS), poids=12 kg (+1DS),

+ Examen abdominal:

- Abdomen respire normalement, souple, distendu
- **Splénomégalie** à 4TDD

+ Examen des aires ganglionnaires : présence d'une adénopathie axillaire gauche

+ Examen O.R.L : Légère hypertrophie amygdalienne

+Examen pleuro pulmonaire : normal

+ Examen cardio-vasculaire : normal

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

✓ CONCLUSION:

Il s'agit du nourrisson Lina âgée de 22 mois sans antécédents pathologiques, admise pour fièvre, pâleur et altération de l'état général avec à l'examen un nourrisson fébrile à 38,5°C, une pâleur cutanéomuqueuse intense avec splénomégalie à 4 TDD, adénopathie axillaire et une légère hypertrophie amygdalienne.

✓ Examens complémentaires :

+ L'hémogramme a montré: une **bicytopénie** avec

- une anémie normochrome normocytaire arégénérative
 - Hb: 3,4 g/dl
 - VGM: 86,50µm³
 - CCMH: 33%
 - Réticulocytes : 60000/mm³
- Une thrombopénie : Plaquettes à 16000 éléments /mm³
- GB : 8700/mm³ avec PNN à 1148/mm³
- le frottis sanguin a montré l'absence de blastes

+ Accélération de la VS à 108mm la 1^{ère} heure et 134mm la 2^{ème} h

+ CRP à 85,40 mg/l

+ Protidémie à 65,20g/l

+ SGOT: 38UI/L, SGPT: 3UI/L

+ PAL: 68UI/L, GGT: 6 UI/L

+ Bilirubine totale : 10mg/l, bilirubine directe : 3mg/l

+ Hyponatrémie

+Fonction rénale normale

+ Fibrinogène : 4,36 g/l

+ Légère hypocholestérolémie

+Fer sérique à un taux normal

+ Sérologies de leishmaniose, CMV : négatives

+ MNI test : négatif

+ECBU : négatif

+ Médullogramme fait à 3 reprises : non concluant

+Echographie abdominale: hépatomégalie modérée homogène sans lésion biliaire ou vasculaire, importante splénomégalie discrètement hétérogène avec adénopathies intra et rétro péritonéales

+Radiographie thoracique: sans anomalie

▼ La prise en charge thérapeutique :

La patiente a été mise sous antibiothérapie à base de C3G+aminoside, antipyrétiques et a reçu transfusion à plusieurs reprises de CG et CP

▼ Evolution:

La patiente est restée fébrile avec des chiffres entre 38 et 39° C à 40 °C, stable sur le plan hémodynamique et a présenté à J3 d'hospitalisation des lésions maculo-papuleuses érythémateuses non prurigineuses s'effaçant à la vitropression, un épisode d'épistaxis de moyenne abondance avec exagération de la splénomégalie

Ø Le patient a bénéficié d'un méchage avec vitamine K et transfusion par CP et d'un bilan :

- NFS : montrant une **pancytopénie** avec :

- GB : 3700/mm³ avec PNN : 370/mm³
- Hb : 7,30g/dl, VGM : 81,40 µm³, CCMH : 34,10%
- Plaquettes : 17000/mm³

- Frottis sanguin: Présence d'érythroblastes acidophiles et une population lymphoïde polymorphe avec des éléments lymphocytaires à cytoplasme hyper basophile

- CRP : 88mg/l

- **LDH** : 1088 UI/L

- **Hypertriglycémie** à 3,22 mmol/l

Vu l'aggravation clinique et biologique la patiente est adressée à Rabat où elle est décédée.

Tableau 5 : tableaux récapitulatifs des observations cliniques :

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6
Age	16mois	4ans	2ans1/2	6mois	12mois	4ans1/2
Sexe	F	F	M	M	F	M
ATCD	-	-	-	-	-	-
Motif de consultation	Fièvre prolongée Pâleur CM	Fièvre Pâleur CM	Fièvre distension abd	Fièvre AEG PCM	Fièvre PCM	Ictère distension abdominale
Délai de consultation	2mois	2mois	20 jours	1mois	1mois	10 jours
Sx .généraux	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM
Sx. fonctionnels	-	Toux	Distension abdominale	-	-	Prurit Dist. abdominale
Sx. physiques	Poids : -3DS OMI Hépatomégalie Splénomégalie énorme PolyADP Eruption cutanée erythémato -papuleuse et purpurique	Ictère SMG énorme HMG	Sd oedémateux SMG énorme HMG	OMI HSMG ADP axillaires et inguinales Purpura pétéchial	Œdème généralisé HSMG Purpura (mains, pieds, tronc)	Ictère HSMG Ascite ADP s/s max. Sd d'épanchement liquidien pleural droit

F° : fièvre

DS : déviation standard

AEG : altération de l'état général

Pâleur CM : paleur cutanéomuqueuse

Sd : syndrome oedémateux

Dist abd : distension abdominale

HSMG : hépatosplénomégalie

OMI : œdème des membres inférieurs

ADP : adénopathies

	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10	Cas 11	Cas 12
Age	5 ans	8 mois	8 mois	7 mois	7 ans	2 ans
Sexe	M	M	F	M	F	F
ATCD	-	-	-	-	-	-
Motif de consultation	Distension abd ictère fébrile	PCM intense	Fièvre+ Vomissements	Cris incessants refus de tétés	Distension abd PCM	Pâleur, AEG et F°
Délai de consultation	1 mois	1 mois	1mois	1mois	1 année	11 jours
Sx.généraux	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM - DH à 5%	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM	- Fièvre - AEG - Pâleur CM
Sx.fonctionnels	Douleur abd. Distension abdominale	Toux Dyspnée Hématurie	Vomissement	-	Distension abd Dyspnée	Epistaxis
Sx.physiques	P : -2DS T : -2DS Ictère HSMG Ascite	T : -2DS SMG ADP axillaires et inguinales. Lx érosives disséminées Nouures disséminées Tuméfaction épaule gauche Œdème hémiface gche	P : -2,5 DS T : -2,5 DS Subictère, OMI HSMG Purpura (abd, MI) Sepsis	SMG Sepsis	P : -2DS T : -1DS SMG énorme HMG	SMG ADP axillaire Erythème Légère hypertrophie amygdalienne

DH : déshydratation

P : poids

T : Taille

			Cas 1	Cas2	Cas3	Cas4
biologie	NFS	Hb (g/dl)	Anémie HM Hb à 5,8	Anémie HM Hb à 6,2	Anémie HM Hb : 6,8	Anémie Hb : 2,1
		GB/mm3	Leucopénie GB : 3000 PNN=670	Leucopénie GB : 2200 PNN = 616	Leucopénie GB : 2400	N
		Plq/mm3	Thrombopénie Plq= 86000	Thrombopénie Plq = 10000	Thrombopénie Plq : 82000	Thrombopénie Plq : 11000
	bilan hépatique	Transaminas UI/L	SGOT : 240 SGPT : 266	SGOT : 232 SGPT : 751	SGOT : 162 SGPT : 462	N
		GGT/ PAL UI/L	GGT : 107 PAL : N	N	N	N
		Bilirubinémie	N	N	N	N
		LDH				
	Hémostase		- TP à 41% - H-Fg : 1,4g/l	- TP : 36, 4% - H-Fg : 1,2	- TP : N - H-Fg : 1,41	TP à 40% H-Fg à 1,3
	Bilan lipidique		H+TG : 5,11mmol/l	H+TG : 3,7	H+TG : 2,16	H+TG à 3,7
	Ferritinémie (µg/ l)		NF	NF	NF	520
	Ionogramme		- Hypoprotidémie	- protidémie : N - hyponatrémie	Protidémie : N	Hypoprotidémie Hyponatrémie
	VS (mm) CRP (mg/l)		VS à 120mm	VS à 85mm	VS à 106mm CRP= 42,3	VS à 30mm
	EPP		H-alb,H+yglob	H-alb,H+yglob	H-alb,H+yglob	Hypoalb, H+yglob
	Autres					
Bilan infectieux	Sérologie leishmaniose		NF	positive	Positive	Négative
	Sérologies virales		VIH : -		HVA : -	
	Autres					
Radiologie	Echo abd.				-HSMG -Epanchement intrapéritonéal de faible abondance	
	Rx thoracique					
	Autres					

		Cas 1	Cas2	Cas3	Cas4
Cytologie	Médullogramme	Corps de leishmanies + Hémophagocytose	Corps de leishmanies + Hémophagocytose	Corps de leishmanies	N
Histologie	BOM	Non concluante			Non concluante
	Biopsie cutanée				Histiocytose langerhansienne
Traitement		- Transfusion - vitamine K - ATB - Glucantime - Corticothérapie	- Transfusion - vitamine K - ATB - Glucantime - Corticothérapie	Transfusion vitamine K ATB Glucantime corticothérapie	Transfusion Vitamine K Corticothérapie
Evolution		Amélioration clinique et biologique	Amélioration clinico- biologique	- Amélioration clinique - Toxicité hépatique au Glucantime	Favorable

N : normal

			Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
biologie	NFS	Hb (g/dl)	Anémie NNA Hb à 2,5 g/dl	Anémie HM Hb à 3,5	Anémie NNA Hb à 8,5	Anémie HM Hb : 3,2
		GB/mm3	Leucopénie GB : 3200	Leucopénie GB : 3900	Leucopénie	Hyperleucocytose Puis Taux : normal
		Plq/mm3	Thrombopénie Plq= 35000	hrombopénie Plq = 99700	Thrombopénie Plq = 13000	Thrombopénie Plq = 86000
	Bilan hépatique	Transaminas UI/L	N	GOT : 189 GPT : 194	GOT : 630 GPT : 242	N
		GGT/ PAL UI/L	GGT : 107 PAL : N	PAL : 326	GGT : 94,5 PAL : 1130	GGT : 23
		Bilirubinémie	N	37mg/l	185	N
		LDH	N	481UI/L	1000	597
	Hémostase		-TP : N	-TP : N - H-Fg : 1,5	-TP : N - TCK : allongé - H-Fg : 1,4	
	Bilan lipidique		H+TG : 3,3	H+TG : 3,85 Cholestérol : N	H+TG : 12,25 Hypercholestérolémie	H+TG : 2, 97 Hypocholestérolémie
	Ferritinémie (µg/ l)		511	502	N	534
	Ionogramme		- Hypoprotidémie	-protidémie : N	-protidémie : N	protidémie : N, HypoNa+
	VS (mm) CRP (mg/l)		VS à 55 mm CRP : 24mg/l	VS à 30 mm	VS à 109mm CRP : 12	VS à 50mm CRP à 169
	EPP			H-alb,H+yglob	H-alb,H+yglob	
	Autres		EP Hb: N Test de coombs: -	EP Hb: N		Test de coombs: -

NNA : normochrome normocytaire arégénérative

HM : hypochrome microcytaire

H-alb: hypoalbuminémie

H+yglob : hypergammaglobulinémie

		Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
Bilan infectieux	Sérologie leishmaniose	NF	négative	positive	positive
	Sérologies virales	VIH, MNI, HSV, CMV : -	HVA : positive HVC, HVB : -	HVA, HVB : - Martin et petit : -	
	Autres	IDR : -	IDR : -		ECBU : + à E. Coli EP Hb : normale
Radiologie	Echographie abdominale		HSMG Ascite de faible abdce ADP profondes	HSMG ADP profondes	SMG Ascite de faible abdce
	Rx thoracique		Epanch. pleural		N
	Autres	Rx crâne : N			Echo épaule : -Hypertrophie du muscle sus épineux -ADP axillaires
Cytologie	Médullogramme	N	N	Corps de leishmanies	N
Histologie	BOM				
	Biopsie cutanée				
Traitement		-Transfusions - Corticothérapie	-Transfusion	Transfusion ATB Vitamine k Glucantime Corticothérapie	Transfusion ATB Glucantime Corticothérapie
Evolution		Décès	Favorable	Prise de poids Amélioration clinico-biologique	Décès

H-Fg : hypofibrinogénémie

Sx : Signes

NF : Non fait

Rx : radiographie

N : Normal

Epanch : Epanchement

			Cas 9	Cas 10	Cas 11	Cas12
biologie	NFS	Hb (g/dl)	Anémie HM Hb à 5,8 g/dl	Anémie HM Hb à 6,7	Anémie NN Hb à 3,3	Anémie NNA Hb à 3,4
		GB/mm3	Leucopénie GB : 3320, PNN : 640	Hyperleucocytose puis GB à 4330	Leucopénie GB : 2560	Leucopénie GB : 3700 PNN : 370
		Plq/mm3	Thrombopénie Plq= 13000	Thrombopénie Plq = 38000	Thrombopénie Plq = 100000	Thrombopénie Plq = 16000
	bilan hépatique	Transaminas UI/L	GOT : 431 GPT : 35	GOT : 237 GPT : 55	GOT : 23 GPT : 8	GOT : 38 GPT : 3
		GGT/ PAL UI/L	GGT : N PAL : N		GGT : 8 PAL : 126	GGT : 6 PAL : 68
		Bilirubinémie	37	3mg/l	15	10
		LDH	837	1904 U/L	-	1088
	Hémostase		-TP : bas -TCK : allongé	-TP : N	-TP : N	TP : N Fibrinogène : 4,36
	Bilan lipidique		H+TG : 6,72	H+TG : 7,06	H+TG : 3,02, hypocholestérolémie	H+TG : 3,22, Légère hypocholestérolémie
	Ferritinémie		3450	524,6	500	NF
	Ionogramme		- Hypoprotidémie -Hyponatrémie	Hyperprotidémie, HypoNa	Hypoprotidémie, HypoNa	protidémie : N, Hyponatrémie
	VS (mm) CRP (mg/l)		VS à 55 mm CRP : 114 mg/l	VS à 67 mm CRP : 189	VS à 80 mm CRP : 19	VS à 108 mm CRP : 85,40
	EPP			H-alb,H+yglob		
Bilan infectieux	Sérologie leishmaniose		NF	Positive	NF	négative
	Sérologies virales				HIV : -	CMV, MNI : -
	Autres		ECBU : -	ECBU : + à E.coli PL : - Hclture : + à Enterobacter Cloacae		ECBU : -

		Cas 9	Cas 10	Cas 11	Cas12
Radiologie	Echo abd.	HSMG Ascite de faible à moyenne abdce	SMG	HSMG Ascite de faible abondance	HSMG ADP profondes
	Rx thoracique	Infiltrat paracardiac Gche ac un fx apical dt			N
	Autres	-Echocoeur : épanchement péricardique -ECG : trouble de repolarisation	-ETF : hydrocéphalie discrète -TDM : hypodensités frontales et temporales + hydrocéphalie		
Cytologie	Médullogramme	Corps de leishmanies	Corps de leishmanies	Corps de leishmanies	Fait à 3 reprises : non concluant
Histologie	BOM				
	Biopsie cutanée				
Traitement		- Réhydratation, nutripompe - Transfusion - vitamine K - ATB - Glucantime - Corticothérapie	- Transfusion - ATB - Glucantime - Corticothérapie	Transfusion Vitamine K	Transfusion Vitamine K Mécharge ATB
Evolution		Favorable	Favorable	SCAM	Adressée à Rabat Décès

HypoNa : hyponatrémie

SCAM : sortie contre avis médical

ETF : Echographie transfontanellaire

H-alb: hypoalbuminémie

H+yglob: hypergammaglobulinémie

RESULTATS

I. Données épidémiologiques	95
II. Etude clinique	98
III. Etude paraclinique	102
IV. Critères diagnostiques	108
V. Etiologies	109
VI. Traitement.....	110
VII. Evolution	111

I. Données épidémiologiques:

1. Fréquence:

Le nombre de malades hospitalisés pour SAM au service de pédiatrie au CHU de Fès, durant la période de notre étude est 12 ce qui représente 0,35% de l'ensemble des hospitalisations du service, avec une moyenne de 2,4 cas par an.

La répartition des cas selon l'année d'hospitalisation est schématisée dans le (Tableau 6)

Tableau 6 : La répartition annuelle des cas de SAM dans notre série

Année	Nombre de cas	Pourcentage (%)
2005	2	16,67
2006	3	25
2007	3	25
2008	0	0
2009	4	33,33
Total	12	100

2. Répartition Age-sexe

a. Age :

Dans notre série, l'âge moyen des enfants était de 2ans et demi avec des extrêmes allant de 6mois à 7ans.

Tableau 7: Répartition de SAM selon les tranches d'âge

Age	< 1an	1-3ans	3-5ans	5-7ans
Nombre de cas	4	4	2	2
Pourcentage	33,33%	33,33%	16,67%	16,67%

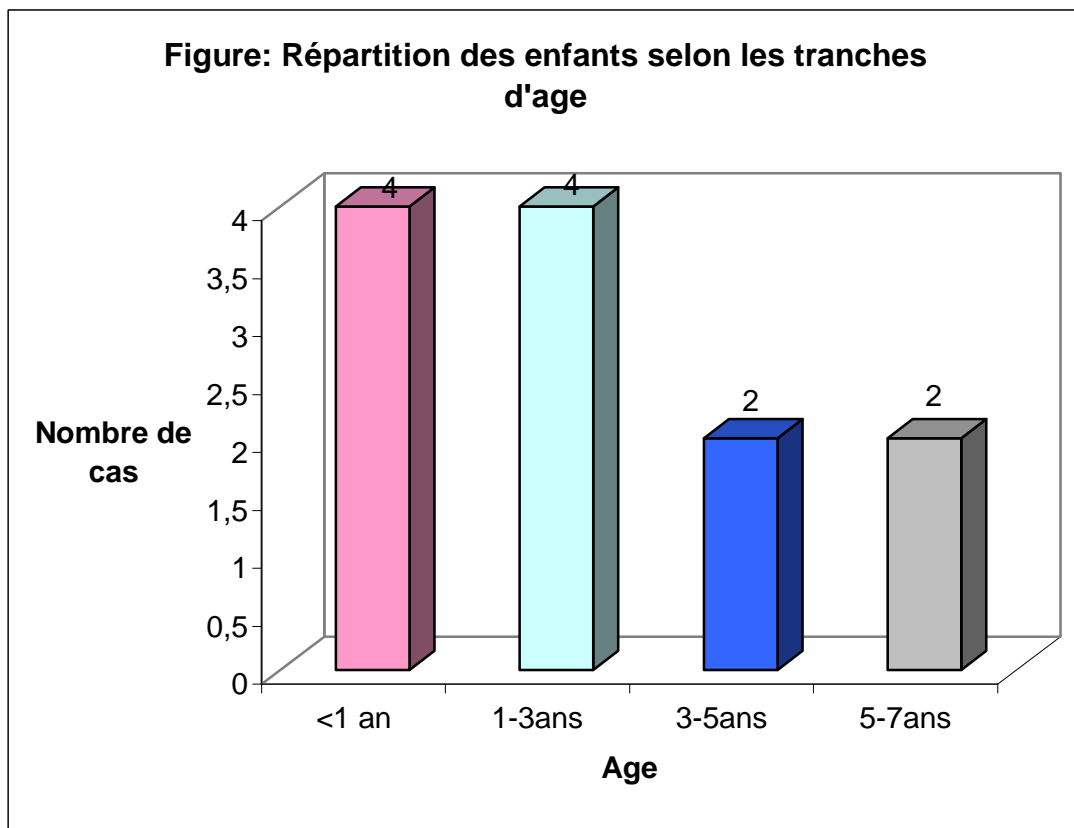


Figure 11: Répartition des enfants selon les tranches d'âge

b. Sexe :

Dans notre série on note un sexe ratio égal à 1 avec 6 cas de sexe féminin et 6 cas de sexe masculin.

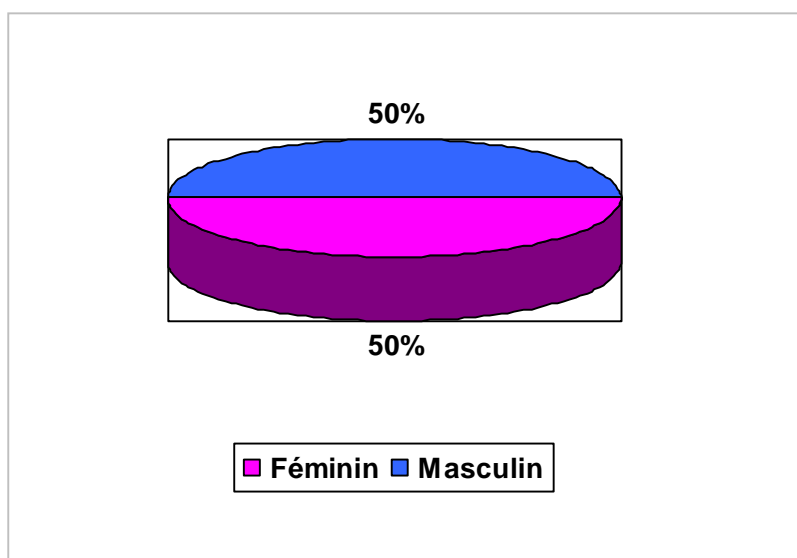
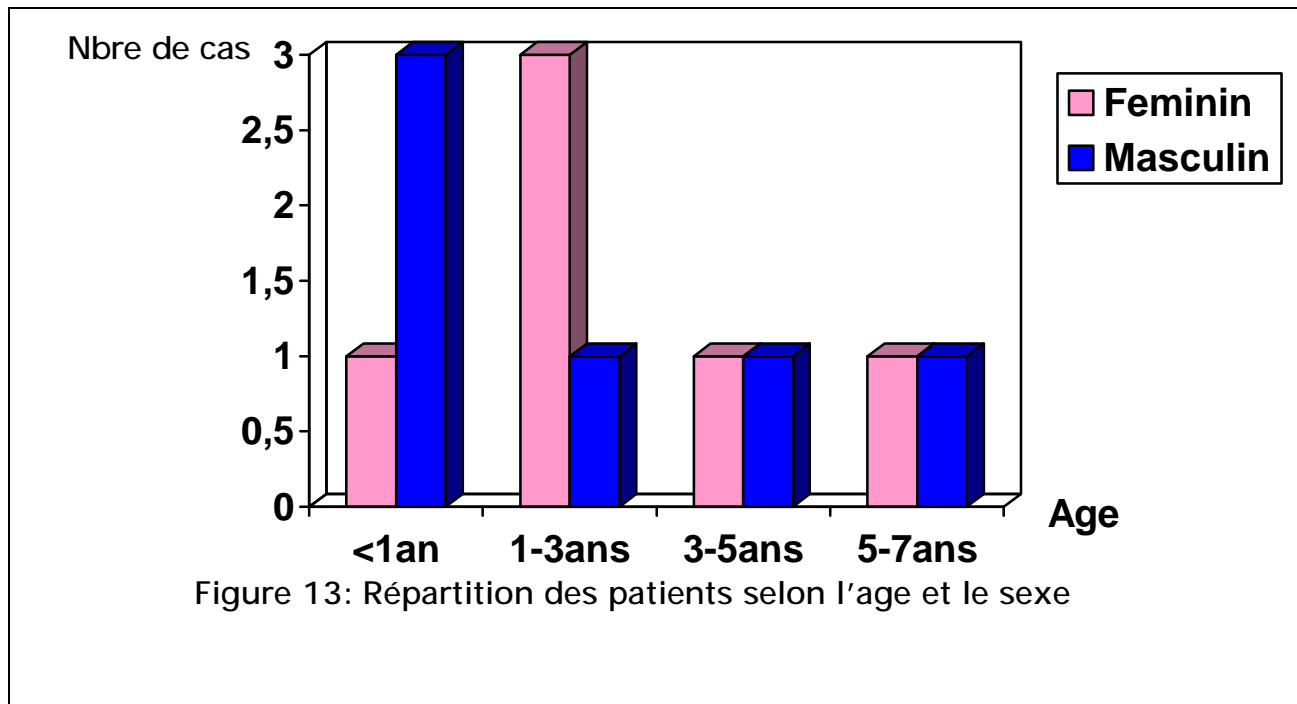


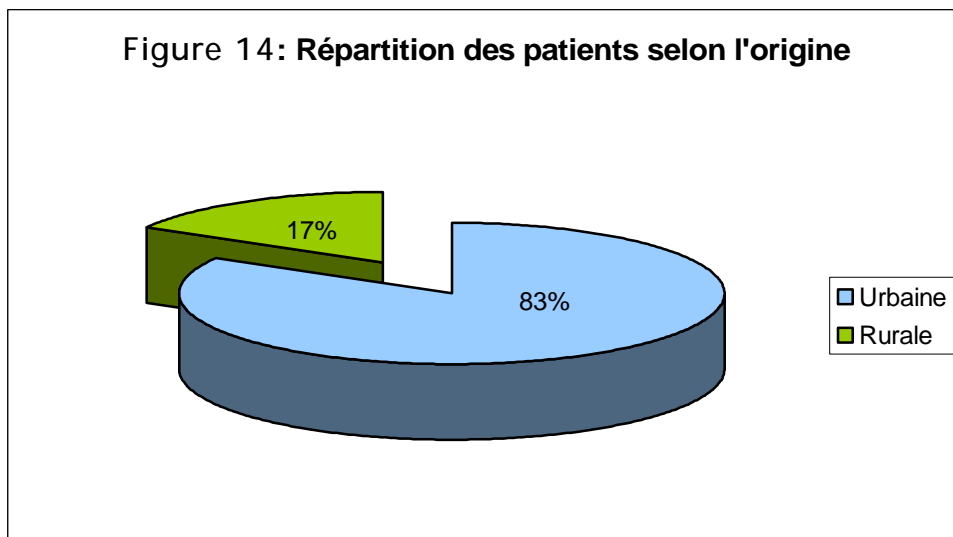
Figure 12 : Répartition des enfants selon le sexe

Ø La répartition sexe- âge est rapportée dans l'histogramme suivant (Figure 13)



3. Origine:

- Les patients provenaient tous des régions de Fès et des régions de Taza.
- 2 patients habitant dans le milieu urbain et 10 patients dans le milieu rural.



4. Niveau socio-économique :

- La plupart des patients sont issus de familles ayant un niveau socio-économique bas à moyen.

II. Etude clinique:

1. Les antécédents :

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

2. Le motif de consultation :

Dans notre série, les circonstances de découverte du SAM sont très variables, elles sont dominées par la fièvre, la pâleur cutanéomuqueuse et la distension abdominale.

Tableau 8: Les motifs de consultation des patients

Les symptômes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	8	66,67
Pâleur CM	7	58,33
Distension abdominale	4	33,33
Ictère	2	16,67
Vomissements	1	8,33
AEG	1	8,33
Cris incessants+ Refus de tétés	1	8,33

3. Délai de prise en charge :

Le délai de prise en charge est le délai écoulé entre le début de la symptomatologie clinique et l'hospitalisation. Il a été variable, avec une moyenne de 2mois, et des extrêmes allant de 10 jours à 1an.

Tableau 9 : Variation du délai de consultation chez nos patients

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10	Cas11	Cas12
Délai de consultation	2mois	2mois	20jours	2mois	1mois	10jours	1mois	1mois	1mois	1mois	1année	11jrs

4. Signes généraux :

Tous les patients présentaient une fièvre, une altération de l'état général et une pâleur cutanéomuqueuse.

Tableau 10: les signes généraux retrouvés chez les cas étudiés

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	12	100
AEG	12	100
Pâleur CM	12	100
Déshydratation	1	8,33

5. Signes fonctionnels :

Les signes retrouvés chez nos patients sont : (Tableau 11)

a. Les signes digestifs :

- Un patient rapporte des douleurs abdominales (cas 7)
- Les vomissements chez un seul cas (cas 9)

d. Les signes pulmonaires :

- Dyspnée présente chez 2 patients (cas 2 et 11)
- Toux notée chez 2 patients (cas 2 et 8)

e. Les signes hémorragiques :

- Hématurie macroscopique chez le cas 8
- Epistaxis de moyenne abondance chez un patient (cas 12)

f. Les signes cutanés :

- Un ictère noté chez 3 patients (cas 2, 6 et 7)
- Un malade rapporte un prurit (cas n°6)

Tableau 11: les signes fonctionnels rapportés chez les patients

Signes fonctionnels		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Signes digestifs	Douleur abdominale	1	8,33
	Ictère	3	25
	Vomissements	1	8,33
Signes pulmonaires	Dyspnée	2	16,67
	Toux	2	16,67
Signes hémorragiques	Hématurie	1	8,33
	Epistaxis	1	8,33
Signes cutanés	prurit	1	8,33

6. Signes physiques :

a. Déficit staturo-pondéral:

- Déficit pondéral isolé à -3DS retrouvé chez le cas 1
- Déficit statural isolé à -2DS retrouvé chez le cas 8
- Déficit staturo-pondéral chez 4 patients

b. Organomégalie:

- La splénomégalie est la plus fréquente, présente chez tous les patients (100%)
- L'hépatomégalie retrouvée chez 9 patients soit dans 75% des cas
- Les adénopathies sont présentes chez 5 patients (41, 67%), ils sont :
 - uniques chez 2 patients (cas 6 et 12)
 - Multiples avec des tailles variables chez 3 cas (cas 1, 4 et 8)

c. Manifestations cutanées:

Présentes chez 7 patients soit dans 58,33% des cas et représentés par :

- Purpura dans 4 cas : cas 1, 4, 5 et 9

- Lésions érosives chez le cas 8
- Lésions érythémateuses chez deux patients (cas 1 et 12)

d. Syndrome oedémato-ascitique:

Ce syndrome est présent chez 9 cas (75%) :

- Œdème des MI ou généralisé présent chez 6 cas
- Matité déclive des flancs retrouvée chez 2 patients
- un syndrome d'épanchement liquidien pleural chez un seul malade

e. Etat de sepsis: Présent chez 2 patients (cas 9 et 10)

Le tableau suivant résume les principaux signes cliniques retrouvés chez nos 12 patients.

Tableau 12: Tableau récapitulatif de la fréquence des signes cliniques

Signes cliniques		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Signes généraux	Fièvre	12	100
	AEG	12	100
	Pâleur CM	12	100
	déshydratation	1	8,33
Splénomégalie		12	100
Hépatomégalie		9	75
Adénopathies		5	41,67
Signes cutanés		8	66,67
Signes neurologiques		1	8,33
Signes digestifs	Vomissements	1	41,67
	Douleur abd	1	
	Ictère	3	
Signes pleuro-pulmonaires		4	33,34
Syndrome œdémato-ascitique		9	75
Hémorragies		2	16,67
Sepsis		2	16,67

III. Etude paraclinique:

1. Bilan biologique :

a. L'hémogramme a révélé :

- une pancytopenie chez 9 patients soit 75% des cas
- une bicytopenie chez 3 patients soit 25% des cas

✓ L'anémie :

- est retrouvée chez tous les patients avec un taux d'Hb <9g/dl (100%)
- Elle est normochrome normocytaire arégénérative chez 4 cas (33,33%)

✓ La thrombopénie : est inférieure à 100000/mm³ chez les 12 cas (100%)

✓ La leucopénie : était présente chez 9 patients (75%)

- Le frottis sanguin : a montré

- La présence d'érythroblastes acidophiles et une population lymphoïde polymorphe avec des éléments lymphocytaires à cytoplasme hyper basophile chez le cas 12
- L'absence de blastes chez tous les patients

Tableau 13 : Résultats de l'hémogramme chez nos patients

Résultats de la NFS	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie (Hb<9g/dl)	12	100
Thrombopénie (<100000/mm ³)	12	100
Leucopénie	9	75
Pancytopenie	9	75
Bicytopenie	3	25

b. VS, CRP :

- L'accélération de la VS a été retrouvée chez tous les patients soit 100% des cas.
- La CRP s'est révélée positive chez 8 cas.

c. Bilan hépatique:

- Transaminases : on a trouvé
 - Une cytololyse +/--importante chez 7 patients soit 58,33% des cas.
 - Un taux normal des transaminases chez 5 patients soit dans 41,67% des cas.
- Bilan de cholestase :
 - PAL et ou GGT ont été élevées chez 6 patients soit dans 50% des cas
 - Hyperbilirubinémie retrouvée chez 4 patients (33,34% des cas)
- Dosage de LDH : réalisé chez 7 patients et était élevé chez 6 cas (86%).

Tableau 14 : résultats du bilan hépatique chez nos patients

Bilan hépatique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Transaminases élevées	7	58,34
GGT et ou PAL élevées	6	50
Hyperbilirubinémie	4	33,33
Elévation de LDH	6	86%

d. Bilan d'hémostase :

- Dosage du fibrinogène:

Seulement 7 patients ont bénéficié de ce dosage avec :

- Une hypofibrinogénémie chez 6 malades soit 86% des cas.
- Un taux normal chez le cas 12.
- Taux de prothrombine : était bas chez 4 patients soit 33,34% des cas
- TCK : était allongé chez 2 patients.

e. Bilan lipidique :

- Une hypertriglycérémie est retrouvée chez tous les patients (100%)
- Dosage du cholestérol, on a noté :
 - Une cholestérolémie normale chez un patient (20% des cas)

- Une hypercholestérolémie chez 2 patients (40% des cas)
- Et une hypocholestérolémie chez 2 patients

f. La ferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie n'a été réalisé que chez 8 patients, on a trouvé :

- Une hyperferritinémie chez 7 patients (87,5%) avec des taux allant jusqu'à 3450µg/l
- Une ferritinémie normale chez un seul cas (cas 7)

g. Ionogramme sanguin :

✓ La protidémie :

- on a noté une taux normal chez 6 patients soit 50% des cas
- une hypoprotidémie chez 5 patients soit 41,67% des cas
- une hyperprotidémie chez un seul patient (8,34%)

✓ La natrémie : mesurée chez tous les patients, on a trouvé :

- une hyponatrémie chez 7 cas soit dans 58,34% des cas.
- une natrémie normale chez 5 malades.

✓ La fonction rénale : correcte chez tous les cas.

✓ La glycémie : normale chez tous les patients.

h. EPP : faite chez 7 patients et a révélé une hypoalbuminémie avec hypergammaglobulinémie chez tous les malades (100%)

i. Dosage de sCD25, activité NK :

Aucun patient de notre série n'a bénéficié de ce dosage

j. Autres :

- Fer sérique : a été réalisé chez 5 patients et a été normal chez 2 patients et diminué chez 3 patients
- Test de Coombs : réalisé chez 2 patients et était négatif (cas 5 et 8)
- l'EPHb faite chez 2 patients et a été normale

Tableau 15: récapitulatif des principaux anomalies biologiques observés dans notre série

signes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie (Hb < 9g/dl)	12	100
Thrombopénie	12	100
Leucopénie	9	75
VS accélérée	12	100
Transaminases élevées	7	58,33
Hyperbilirubinémie	4	33,33
Augmentation de LDH	6	86
TP bas	4	33,33
Hypertriglycémie	12	100
Hypofibrinogénémie	6	86
Hyperferritinémie	7	87,5%
Hypoprotidémie	5	41,67
Hyponatrémie	7	58,33

2. Bilan radiologique :

a. L'échographie abdominale: a été réalisée chez tous les patients et a montré :

- Une splénomégalie chez tous les cas (100%)
- Une hépatosplénomégalie chez 9 patients (75%)
- Des adénopathies hépatiques intra et/ou rétropéritonéales chez 2 patients (16,67%) (cas 6 et 12)
- Un épanchement intrapéritonéal chez 5 patients (41,67% des cas)

b. La radiographie thoracique :

Elle a été normale chez tous les patients excepté deux :

- Chez le cas 6 : elle a montré un épanchement pleural droit et une différence de transparence entre les 2 hémichamps pulmonaires.
- Chez le cas 9 : a montré un infiltrat paracardiaque gauche avec un foyer apical droit

c. Autres :

- ✓ Echocoeur : réalisée chez le cas 9 ayant montré un épanchement péricardique de faible à moyenne abondance.
- ✓ Echographie transfontanellaire (cas 10) ayant objectivé une hydrocéphalie discrète
- ✓ TDM cérébrale faite chez un cas (cas 10) objectivant la présence de petites lésions hypodenses frontales et temporales droites avec dilatation modérée du système ventriculaire sans signes de résorption transépendymaire.
- ✓ La radiographie du crâne réalisée chez 2 patients et a été normale
- ✓ Echographie de l'épaule réalisée chez le cas 8 a montré une hypertrophie du muscle sus-épineux gauche par rapport au côté droit sans image de collection nettement visible avec adénopathies axillaires bilatérales dont la plus grande mesure 4mm de petit diamètre.

3. Etude cyto-histologique:

a. L'étude cytologique :

Ø médullogramme :

Tous les patients ont bénéficié d'un médullogramme:

- Il a été normal chez 4 patients soit dans 33,34% des cas (cas 4, 5, 6 et 8)
- Il n'a objectivé la présence d'hémophagocytose que chez 2 patients soit dans 16,67% des cas (cas 1 et 2).

- Présence de corps de leishmanies chez 7 patients (58,34% des cas)
- Il était non concluant malgré sa réalisation à 3 reprises chez le cas 12. (8,33%)

b. L'étude histologique

- La biopsie ostéomédullaire n'a été réalisée que chez les 2 malades et était non concluante (cas 1 et 4)
- La biopsie cutanée a été réalisée chez le cas 4 et a objectivé une histiocytose langerhansienne

4. Bilan infectieux :

Dans le but de conclure à un diagnostic étiologique, un bilan infectieux a été demandé :

a. Sérologies :

- Sérologie de la leishmaniose : réalisée chez 8 patients et a été :
 - positive chez 5 patients (62,5% des cas)
 - négative chez 3 patients
- Sérologies des hépatites virales :
 - HVA : faite chez 3 patients et s'est révélée positive chez un seul patient (cas 10)
 - HVB, HVC : réalisés chez 2 patients et étaient négatives
- Sérologie HIV : faite chez 3 patients et a été négative
- CMV : réalisée chez 2 patients et s'est révélée négative
- MNI test : réalisé chez 2 patients et était négative
- sérologie de Martin et Petit faite chez un patient : négative
- HSV faite chez un patient : négative

b. Hémoculture : réalisée chez 1 patient (cas 6) et a été positive à

Enterobacter cloacae

c. IDR à la tuberculine : réalisée seulement chez 2 patients et a été négative

d. ECBU : 4 patients ont bénéficié d'un ECBU qui était positif chez 2 patients (cas 8 et 10) à E. Coli

e. PL : Une PL a été réalisé chez le cas 10 et a été négative

f. Prélèvements cyto bactériologiques :

- Un prélèvement nasopharyngé chez le cas 8 : négatif
- Un examen cyto bactériologique PDP réalisé chez un patient et a été négatif

IV. Critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques du SAM présents chez chacun de nos patients sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 16 : Critères diagnostiques chez nos malades

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8	Cas9	Cas10	Cas11	Cas12
Fièvre	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
SMG	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pancytopénie ou bicytopenie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypertriglycéridémie TG > 3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie Fib < 1,5 g/l	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Activité NK basse ou absente	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Ferritinémie >= 500 µg/l	NF	NF	NF	+	+	+	N	+	+	+	+	NF
CD 25 (récepteur IL 2) soluble >= 2400 UI/ml	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hémophagocytose	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	5	5	4	5	5	5	4	5	5	5	5	4

V. Etiologies :

L'enquête étiologique a trouvé :

- La leishmaniose viscérale chez 8 patients soit dans 66,7%
- L'histiocytose langerhansienne chez un seul cas soit dans 8, 3%
- L'hépatite virale A chez un patient soit dans 8,3%
- Aucune étiologie n'a pu être retrouvée chez 2 cas soit dans 16,7%

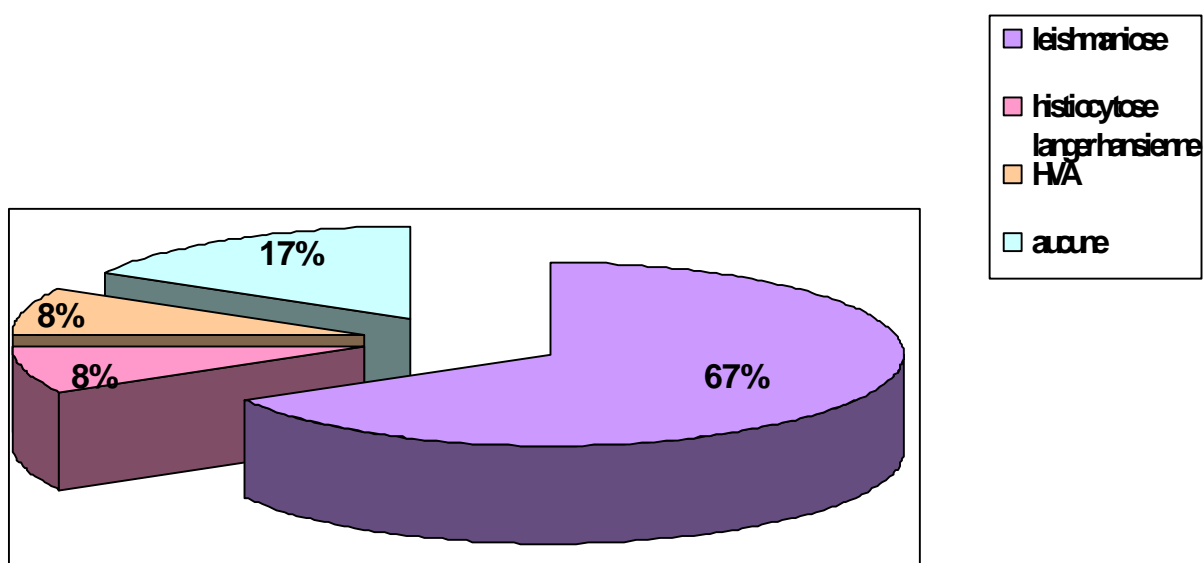


Figure 15 : Répartition des étiologies du SAM chez nos patients

Tableau 17: Etiologies du SAM dans notre série

Etiologie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Leishmaniose	8	67
Histiocytose langerhansienne	1	8
Hépatite virale A	1	8
Etiologie inconnue	2	17

VI. Traitement:

a. Traitement symptomatique :

- Tous les patients ont bénéficié de transfusions par CG
- Réhydratation chez un patient
- Injection de la vitamine K a été effectuée chez 8 patients (66,67%)
- un traitement anti-infectieux empirique nécessaire devant tout épisode de leucopénie fébrile (7 patients)
- traitement antibiotique spécifique de l'infection à Enterobacter chez un patient
- traitement de l'infection urinaire à E.Coli chez 2 patients
- Antiémétiques chez un seul patient
- Méchage chez une patiente
- Dans tous les cas, un traitement antipyrétique a été associé

b. Traitement étiologique :

- Un traitement de la leishmaniose à base de N-méthyl-glucantime (80mg/kg/j) pour une durée de 3 semaines a été administré chez 7 patients soit dans 58, 34% des cas
- Une patiente n'a pas reçu de traitement antimonie car elle est sortie contre avis médical

c. La corticothérapie :

- Une corticothérapie à base de prédnisone a été associée chez 9 patients (75% des cas) avec un traitement adjuvant.

VII. Evolution :

Sur le plan évolutif :

- L'évolution a été favorable chez 8 patients (66,67%)
- Nous avons déploré 2 décès au service (cas 5 et 8)
- Une patiente a été adressée à Rabat, décédée par la suite (cas12)
- Toxicité au Glucantime chez deux patients avec bonne évolution ultérieure
 - Cas 9 : cytolysé hépatique très importante
 - Cas 3 : myocardite
- Une patiente est sortie contre avis médical (cas 11)

DISCUSSION

I. Epidémiologie	113
II. Diagnostic positif	116
1. Présentation clinique	116
2. Signes biologiques	123
3. Signes cyto-histologiques	131
4. Critères dignostiques	138
III. Diagnostic différentiel	142
IV. Etiologies.....	143
1. Les SAM primaires	144
2. Les SAM secondaires	155
V. TRAITEMENT	173
1. Buts du traitement.....	173
2. Les moyens thérapeutiques	173
3. Les indications	179
VI. Evolution et Pronostic	185

I. Epidémiologie:

1 .Incidence - prévalence:

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie rare dont la prévalence est probablement sous estimée. Sa grande variabilité dépend de la définition retenue et de la population étudiée [36].

Les rares études d'incidence sont pour la plupart rétrospectives et limitées par la nécessité de documents cytologiques pour inclure les malades et par les difficultés pour définir la population pertinente à étudier. La fréquence des cas observés dans certaines séries autopsiques suggère que l'incidence du SAM est plus élevée qu'il n'est généralement reconnu [68].

▼ L'incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte [69].

▼ En réanimation, ce syndrome est à la fois sous et surestimé, parfois difficile à discerner d'un sepsis sévère où il peut contribuer à la survenue de défaillance multiviscérale [70]. Dans une série récente [71], la recherche systématique d'une hémophagocytose chez les patients décédés en réanimation, retrouvait une prévalence de 64%.

▼ La prévalence de l'hémophagocytose étudiée à partir de séries de prélèvements médullaires aux états unis (adultes), est estimée à 0,8 à 1 % [9 ,72].

▼ Dans une série de transplantés rénaux, la prévalence du SAM était évaluée à 0,4 % [73].

Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées [36].L'incidence globale des différents types de LH est de l'ordre de 1cas par million chez l'enfant [65,74]. Dans une étude suédoise, l'incidence du SAM est estimée à 1,2 enfants par million par an [75]. Au Japon l'incidence annuelle est estimée à 1/800000/an [76].

Celle de la lymphohistiocytose familiale est estimée à 0,12 par 100000 enfants en Suède et en Grande Bretagne. [77]

Dans notre série :

Le SAM ne représente que 0,35% du total d'hospitalisations du service de pédiatrie durant la période de notre étude.

2 . Age /sexe :

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

Une légère prédominance masculine (sexe ratio entre 1,5 et 2,5), peut être constatée à travers les séries [4, 78]

Dans notre série:

- L'âge des patients varie entre 6mois et 7ans avec une moyenne d'âge de 2ans et demi, ce qui rejoint les données de la série de Chen [79] et celle de Karapinar[80]
- La répartition est égale entre les 2 sexes (sexe-ratio=1) ce qui conforme aux résultats des études de Chen [79] et de Diaz [81]. Cependant Chan [77] et A.Niece [82] ont trouvé une prédominance féminine dans leurs études avec un sexe ratio à 0,16 et 0,62 respectivement. Une prédominance masculine a été rapportée dans la série de Yang [83] avec un sexe ratio à 1,7.

Tableau 18: Répartition age-sexe des patients selon différentes séries

	Chen[79] 2004	Chan [77] 2008	Diaz [81] 2009	Gupta[84] 2009	Karapinar [80] 2009	Niece [82] 2010	Yang [83] 2010	Notre série
Nombre d'enfants	18	7	22	38	12	70	92	12
Age moyen (ans)	3	5	4	9,1	3	1,8	5,6	2, 5
Extrêmes d'age	-	16mois-10ans	2mois-6ans	-	2mois-15,5ans	1mois-16,5ans	2mois-16ans	6mois-7ans
Sexe-ratio	1	0,16 (6 F, 1M)	1	-	-	0.62 (43F,27M)	1,7 (58M,34F)	1

3. Facteurs ethniques :

Toutes les populations sont touchées mais la fréquence des affections associées peut être variable en fonction de la population considérée [4]

Les patients porteurs des haplotypes HLA A30/B8 et A1/B8 pourraient constituer un groupe prédisposé mais le nombre de cas étudiés jusqu'à ce jour est trop faible pour en tirer des conclusions définitives [85].

Une étude rétrospective menée à Texas (U.S.A) [82] portant sur 70 patients a objectivé une variation de la fréquence du SAM selon l'éthnie avec une prédominance chez les enfants d'origine latine (Tableau 19).

Tableau 19 : Répartition du SAM selon l'éthnie [82]

Ethnie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Latine	30	43
Caucasienne	16	23
Afro-américaine	14	20
Asiatique	8	11
Moyen orient	2	3
Total	70	100

Le SAM est caractérisé par un état d' hypercytokinémie, des études ont montré l'existence de différences de production des cytokines entre ces groupes raciales et ethniques avec une surexpression cytokinique chez les afro-américains et les cubains-américains [86] pouvant expliquer la fréquence accrue de SAM dans ces groupes.

II. Diagnostic positif:

Le Diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques, Les signes cliniques et biologiques étant non spécifiques et se superposant souvent à ceux de la maladie causale. Il doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multiviscérale inexpliquée et atypique [70,87].

1. Présentation clinique :

Le SAM est un syndrome sévère caractérisé par la survenue généralement rapide, voire brutale, d'une fièvre intense, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie [5]. Il associe fréquemment un ictère, une hépatomégalie et des adénopathies. Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques sont plus rares [36, 88,89] (Tableau 20). Ces symptômes sont parfois précédés de poussées à minima spontanément résolutives.

L'aggravation est souvent rapide, en une à deux semaines, pouvant entraîner le passage en réanimation.

Tableau 20:

Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique
d'après [38].

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

A. Les signes généraux :

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

A.1. La fièvre :

La fièvre est le premier et le plus constant des signes cliniques, souvent révélatrice, intense à 39—40 °C, parfois oscillante, ne répondant pas aux antibiotiques, elle peut être associée à des sueurs et frissons et son absence doit faire remettre en cause le diagnostic [14].

A.2. L'AEG :

La fièvre s'accompagne d'une altération de l'état général ; associant une asthénie, une anorexie et un amaigrissement ; souvent profonde.

L'amaigrissement fréquent conduit parfois à des tableaux de cachexie fébrile, il peut être masqué par des oedèmes parfois importants [4, 36, 90]

B. Organomégalie:

Il existe fréquemment une organomégalie (indépendamment de l'étiologie sous-jacente) témoignant d'une infiltration macrophagique tissulaire [7,68], d'expression variable prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles [14], Il manque rarement totalement au tableau clinique :

- ✓ L'hépatomégalie et /ou la splénomégalie sont souvent notés dès le début ou peuvent apparaître secondairement et devenir monstrueuses.
- ✓ Les adénopathies profondes et/ou périphériques pouvant être volumineuses et sensibles mais non inflammatoires.

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

C. Signes cutanés :

Les manifestations cutanées ne sont pas rares dans le syndrome hémophagocytaire Il peut s'agir de : [7,14, 91]

C.1 : Manifestations non spécifiques :

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

- Une atteinte cutanée à type de rash est fréquente ;
- Un ictère est souvent présent lié à l'atteinte hépatique ;
- Des signes hémorragiques (purpura, hématome..) extrêmement fréquents au cours de l'évolution des syndromes hémophagocytaires ;
- Des lésions plus spécifiques lymphomateuses ;
- Erosions des muqueuses ;
- Les lésions peuvent aussi être morbiliformes, nodulaires (nodules hypodermiques), ulcérées ou croûteuses.

Dans l'étude de REINER et SPIVAK [91], la présence d'un exanthème est notée dans 10% des cas associé à une infection et 30% dans les cas non infectieux.

C.2 : Manifestations spécifiques :

La panniculite histiocyttaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du SAM, définie par WINKELMANN, elle atteint électivement l'adulte entre 30 et 60 ans mais quelques cas ont été rapportés chez l'enfant [91,92]

Il s'agit de nodules hypodermiques subaigus très inflammatoires, confluant parfois en placards infiltrés et échymotiques ; pouvant évoluer vers des ulcérations profondes parfois de grande taille, de topographie ubiquitaire (membres, troncs, face, cou), les lésions sont le plus souvent multiples.

Son aspect histologique est assez caractéristique : il s'agit d'une infiltration des lobules graisseux par des histiocytes d'aspect bénin avec des images de macrophages cytophagiques [93].

D. Signes neurologiques :

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

- les signes encéphalitiques sont plus souvent observés dans les syndromes hémophagocytaires de l'enfant [94, 95].
- L'atteinte du système nerveux central est possible, surtout notable dans les formes infantiles (lymphohistiocytose familiale) : irritabilité, confusion mentale, ataxie, troubles visuels, crises convulsives, raideur de la nuque avec vomissements, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne. Ces troubles neurologiques peuvent être responsables du décès des patients.
- Les atteintes neurologiques périphériques, essentiellement par axonopathie avec paralysies périphériques et/ou des paires crâniennes, ont également été décrites.

Même en cas d'absence de symptomatologie neurologique, des anomalies radiologiques peuvent être détectées, en particulier par imagerie en résonance magnétique nucléaire cérébrale, à type d'atrophie parenchymateuse, des images de démyélinisation, des calcifications parenchymateuses, des lésions nodulaires focales hyperintenses et des lésions pouvant aller jusqu'à la nécrose encéphalique [58, 94, 96,97].

La mesure des taux de néoptérine dans le liquide céphalorachidien peut contribuer au diagnostic de SAM, permet d'évaluer la sévérité de l'atteinte neurologique et de suivre la réponse au traitement [55, 95]

Chez les enfants dont l'atteinte neurologique précède tout autre symptôme et avec une histoire familiale négative, le diagnostic de SAM n'est évoqué que tardivement, après exclusion d'autres atteintes inflammatoires du SNC [98,99]

E. Syndrome oedémato-ascitique : [100, 101]

La survenue d'oedèmes (localisés ou généralisés) et d'épanchements cavitaires est une complication classique du syndrome hémophagocytaire,

témoignant souvent d'une évolution sévère. Elle est fréquemment rencontrée dans certaines formes de SAM chez l'enfant.

F. Signes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est rare mais peut parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant [36]. Une dyspnée avec une toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu ont été rapportés. [102]. Sur la radiographie pulmonaire il n'est pas rare de mettre en évidence un infiltrat interstitiel (20 à 30% des cas) [103] ou une pleurésie.

G. Signes digestifs:

Sont inconstants et non spécifiques ; il peut s'agir de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales [36], voir des hémorragies digestives parfois gravissimes témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie. [102]

H. Autres manifestations cliniques: [36, 55]

- Atteintes cardiaques ou rénales sont possibles ;
- Hémorragies d'intensité variable ;
- Une atteinte oculaire à type d'œdème et d'hémorragies rétinienne a été rapportée ;
- Des signes de défaillance multiviscérale (hémorragie viscérale dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée, ictère, collapsus et détresse respiratoire) pouvant émailler l'évolution de la maladie dans l'hémophagocytose fulminante ou ne répondant pas au traitement.

Tableau 21: Les signes cliniques du SAM selon les séries

Séries	Risdall[17] 1979	Reiner[9] 1988	Tiab [78] 1996	Sailler[41] 1997	Tsuda[105] 1997	Emmenger[106] 2002	Guo[104] 2007	Chan [77] 2008	Diaz [81] 2009	Notre série
Nbre de patients	19	23	23	99	23	57	41	7	22	12
Enfants/Adultes	6/13	0/23	6/17	9/90	0/23	0/57	41E	7enfants	22E	12 E
F°	13 (68%)	23(100%)	23(100%)	61(61%)	23(100%)	89%	100%	7 (100%)	100%	12(100%)
SMG	5 (26%)	8(34%)	17(73%)	37(37%)	8(34%)	89%	95,1%	6(85%)	85%	12(100%)
HMG	10(52%)	9(39%)	12(52%)	39(39%)	8(34%)	61%	97,6%	100%	85%	9(75%)
ADP	4(21%)	11(47%)	8(34%)	30(30%)	16(69%)	44%	65,9%	4(57%)	31%	5(41,7%)
Sx cutanés	4(21%)	6(26%)	5(21%)	3(3%)	6(26%)	64%	12,2%	5(71%)	14%	8(66,7%)
Sx neuro	2(10%)	3(13%)	3(13%)	7(7%)	0	45%	14,6%	2(28%)	14%	1(8,3%)
Sd OA	NM	NM	NM	NM	NM	NM	26,8%	NM	NM	9(75%)
Sx pulm	8(42%)	3(13%)	0	0	0	NM	53,7%	NM	NM	4(33,3%)
Ictère	NM	NM	NM	NM	NM	NM	26,8%	4(57%)	NM	3(25%)
Hgie	NM	NM	NM	NM	NM	NM	12,2%	NM	NM	2(16,7%)

Sx : signes ; SMG : splénomégalie ; HMG : hépatomégalie ; ADP : adénopathies

Sd OA : syndrome oedémato-ascitique

Hgie : hémorragie

Dans notre série :

La fièvre constitue le signe cardinal du tableau clinique, présente chez tous les patients soit dans 100% des cas ce qui rejoint les données des séries pédiatriques de Chan [77] et de Guo [104] et celles des adultes de Tsuda [105] et de Reiner [9]

Une altération de l'état général était notée chez tous nos patients.

La splénomégalie était également un élément constant de la présentation clinique dans notre série , retrouvée dans 100% des cas, concordant relativement avec les résultats des études pédiatriques de Chan [77] et Guo[104] et de l'étude d'Emmenger [106] faite chez les adultes. Cependant elle n'est retrouvée que dans 34% dans les séries de Tsuda [105] et de Reiner [9].

L'hépatomégalie représente 75% des manifestations cliniques chez nos malades ce qui conforme plus ou moins aux résultats de l'étude de Chan [77] et Guo [104] alors qu'elle ne représente que 34% et 39% respectivement dans les études de Tsuda [105] et Reiner [9]. Le syndrome oedémato-ascitique est fréquent dans notre série observé chez les 2/3 de nos patients cependant il n'est présent que dans 26% des cas dans la série de Guo [104].

On a fréquemment noté la présence de signes cutanées (66,7%) et d'adénopathies (41,7%) dans notre série ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Chan (enfants) [77] et celle d'Emmenger (adultes) [106].

L'atteinte neurologique est peu étudiée dans les SAM secondaires, par contre elle est bien décrite dans la lymphohistiocytose familiale au cours de laquelle elle survient dans 100% des cas [107], toutes causes confondues, la symptomatologie neurologique décrite dans la littérature comporte : Irritabilité(34%), comitialité partielle ou généralisée(33%), un syndrome méningé(24%), trouble de la conscience (11%), retard de développement psychomoteur(8%), une atteinte des nerfs crâniens(8%), ataxie(6%), et enfin une spasticité et un déficit moteur dans seulement 1,5% des cas [107]. Dans notre série, les manifestations neurologiques ne sont observées que

chez une seule patiente (8,3% des cas) ayant bénéficié d'une exploration radiologique objectivant une hydrocéphalie avec des petites lésions hypodenses frontales et temporales.

2. Signes biologiques :

Les anomalies biologiques sont nombreuses et souvent majeurs mais non spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer le diagnostic de SAM [1,2] (Tableau 22)

Tableau 22: Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [38].	
Anémie	90—100 %
Thrombopénie	80—100 %
Neutropénie	60—90 %
Hypertriglycémie	60—70 %
Hypofibrinogénémie	65—85 %
Elévation des transaminases	35—90 %
Hyperbilirubinémie	35—75 %
Augmentation des LDH	45—55 %
Hyperferritinémie	55—70 %

A. Les anomalies de l'hémogramme :

La cytopénie est un paramètre constant dans le syndrome hémophagocytaire. Elle implique au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes. Cette cytopénie est de degré variable et évolue très souvent vers la pancytopénie élément quasiment constant en cours de l'évolution, notée dans 75% des cas, souvent profonde [7, 102].

▼ La thrombopénie :

La thrombopénie, généralement inférieure à 100 000 /mm³, est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente [88]. Elle est présente dans 80 à 100 % des cas [38]. Son mécanisme est central, mais aussi parfois périphérique, par le biais d'une CIVD [36]. Dans de rares cas, la présence d'anticorps antiplaquettes a été rapportée [102].

▼ L'anémie :

L'anémie est quasi constante, fréquemment profonde [7]. Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de quatre à six points d'hémoglobine en quelques jours [102]. Son mécanisme est mixte : Central par avortement intramédullaire, liée en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques et périphérique par érythrophagocytose extra-hématopoïétique, ce qui explique son caractère particulier : anémie normochrome normocytaire le plus souvent arégénérative ou peu régénérative avec des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire (diminution de l'haptoglobine) et érythroblastose [14, 36]. Le Coombs érythrocytaire est habituellement négatif [102].

ü La caractéristique principale de ces deux cytopénies (anémie et thrombopénie) est le mauvais rendement transfusionnel [7]

▼ La leucopénie :

La leucopénie est inconstante ; survenant plus tardivement ; et moins prononcée que l'atteinte des deux autres lignées [7]. Elle se caractérise par une neutropénie le plus souvent profonde et / ou une lymphopénie [36, 88].

Des anomalies hématologiques en rapport avec une étiologie infectieuse (virale en particulier) peuvent être observées, comme une lymphocytose hyperbasophile dans le cadre d'une mononucléose infectieuse [55]. Une hyperleucocytose est néanmoins possible.

B. Les troubles de l'hémostase :

Les troubles de l'hémostase sont également très fréquents, présents dans 50 à 68 % des cas, nettement dominées par l'apparition d'une fibrinopénie isolée ou associée parfois à l'abaissement des taux de thrombine, de prothrombine et à l'allongement du temps de céphaline activée, en dehors de toute anomalie hépatique ou de déficit en vitamine K, témoignant d'une activation de la coagulation [102]

- L' hypofibrinogénémie est rencontrée dans 35 à 85 % des cas selon les auteurs [7, 38], le plus souvent inférieure à 1g/l.
- La diminution modérée des facteurs II, VII et X, peut être expliquée par l'installation d'une insuffisance hépatocellulaire [108].
- Beaucoup plus rarement, un tableau de CIVD lié à une production excessive d'IFN gamma ainsi que de TNFalpha a été rapporté, aggravant la thrombopénie préexistante, et responsable de la survenue de complications hémorragiques pouvant être fatales constituant ainsi un facteur de mauvais pronostic [14,109]

C. Atteinte hépatique :

L'altération des fonctions hépatiques est presque constante, d'intensité variable. Elle associe : [36]

- Une cytolyse précoce et parfois sévère avec des transaminases en moyenne de 5 à 10 fois la normale parfois majeure
- Une cholestase est souvent plus tardive semblant être plus fréquente et corrélée à un pronostic plus défavorable
- L'augmentation quasi-constante des lactate déshydrogénases (LDH) plasmatiques reflète de la lyse cellulaire (45—55 %) [55,88]
- Une insuffisance hépatique aiguë sévère peut être au premier plan du SAM [110, 111, 112,113 et 114], s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale [115, 116 et 117] ou apparaître au cours de l'évolution (diminution modérée du facteur V à 70 % de la normale et hypoalbuminémie) [118]
- Exceptionnellement, la sévérité de l'atteinte hépatique a nécessité une transplantation hépatique en urgence [111, 114, 119et 120]

D. Bilan lipidique :

- Il existe classiquement une hypertriglycémie, très caractéristique du SAM, (60—70 %) [38], souvent précoce et pouvant atteindre des taux à dix fois la normale [88], elle correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par la TNF- α [121]. Elle permet de suivre l'activité de la maladie et se normalise lors de la guérison [122], peut par elle-même être la cause de complications sévères telles qu'une pancréatite, qui peut répondre favorablement aux échanges plasmatiques [123]
- L'hypertriglycémie s'accompagne d'une augmentation des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) (Very Low Density Lipoprotein) [7].

- Le taux du cholestérol peut être normal [14], ou diminué [108, 124]. une hypercholestérolémie a pu être constatée dans au moins 1 observation dans la littérature associée à une connectivite chez l'enfant [125].

E. L'hyperferritinémie :

L' hypertriglycémie et l'hyperferritinémie sont fortement évocatrices de SAM lorsqu'elles sont associées aux cytopénies [88].

L'hyperferritinémie est quasi constante au cours du SAM mais non spécifique, excédant le plus souvent les 1000 µg/L [88,126], parfois l'augmentation est spectaculaire [36]. Pour Emmenegger et al. [106], une hyperferritinémie supérieure ou égale à 10 000 µg/l est un bon marqueur pour définir les patients pouvant présenter un SAM, avec une sensibilité à 90 % et une spécificité à 96 % [127]. Devant un tel taux, un myélogramme, mieux qu'une biopsie médullaire, à la recherche d'une infiltration de macrophages, s'impose. Chez certains patients, malgré une ferritinémie très élevée, l'hémophagocytose médullaire n'est pas retrouvée, soit qu'elle varie avec le temps, soit qu'elle est confinée notamment au foie ou à la rate.

Les taux de ferritine sérique semblent être corrélés avec l'activité de la maladie, en particulier au cours de l'évolution sous traitement [7]. Sa persistance est un facteur de mauvais pronostic [128].

F. Les troubles hydroélectrolytiques :

- ✓ Une hyponatrémie avec natriurèse conservée et une hypoprotidémie liées à une hémodilution suggérant l'existence d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [7, 129,130].

- ▼ Une insuffisance rénale est souvent rapportée au cours des stades évolués de SAM, en rapport 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 supraphysiologiques. En effet, l'IL-6 peut induire une protéinurie (45 % des cas) et une élévation de la créatinine (65 % des cas) [131]. L'histologie retrouve le plus souvent des lésions glomérulaires minimales [129].

G. autres anomalies biologiques :

De nombreuses autres anomalies biologiques non spécifiques peuvent se voir au cours du SAM :

- Le sCD25 (récepteur soluble de l'interleukine 2), synthétisé par les lymphocytes T activés, est un marqueur très sensible du SAM puisque son augmentation est constante [132,133]. Les très hauts niveaux dosés dans le SAM peuvent être présents dans des hémopathies lymphoïdes telles que les leucémies aiguës lymphoblastiques, les leucémies liées au virus HTLV ou les leucémies à tricholeucocytes. Le taux du sCD25 diminue en cas d'évolution favorable du SAM [132] permettant ainsi de suivre les patients sous traitement [66].
- L'activité NK est diminuée au cours du SAM [133, 134] :

L'activité cytotoxique des cellules NK et/ou CD8+ peut être étudiée par cytométrie de flux. Elle doit être de préférence étudiée avant début des traitements immunosuppresseurs. La persistance d'une activité NK basse est un élément de mauvais pronostic, orientant vers une forme génétique [135].

- Une hypoalbuminémie compliquant souvent l'évolution des SAM
- Un syndrome inflammatoire biologique souvent très important [5] avec une paradoxale normalité de la vitesse de sédimentation lors des poussées inflammatoires d'ACJ [130].

- Une hypo ou hypergammaglobulinémie polyclonale.
- Un test de Coombs ou des antinucléaires positifs [7, 129].
- Une élévation de la β -2 microglobuline sanguine et urinaire.
- Une élévation de la lipasémie, une acidose lactique [136].
- Une PL peut montrer une hypercellularité et/ou une hyperprotéinorachie dans plus de 50% des cas [58].

Tableau 23 : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique

Séries	Risdall[17] 1979	Reiner[9] 1988	Tiab [78] 1996	Sailler[41] 1997	Tsuda[105] 1997	Guo[104] 2007	Chan [77] 2008	Diaz [81] 2009	Notre série
Nbre de patients	19	23	23	99	23	41	7	22	12
Enfants/Adultes	6/13	0/23	6/17	9/90	0/23	41E	7enfants	22E	12 E
Anémie	100%	100%	86,96%	NM	82,6%	100%	100%	100%	100%
Thrombopénie	79%	91,3%	95,65%	NM	95,65%	100%	100%	100%	100%
Leucopénie	95%	78,26%	78,26%	NM	65,2%	70,7%	85,7%	NM	75%
Atteinte hépatique	73,7%	86,96%	100%	59,6%	47,82%	100%	100%	78%	9 (75%)
Hypofibrinogénémi e	26,3%	52,17%	65,2%	19,2%	30,34%	52,4%	42,85%	40%	86%
Hyperferritinémie	NM	NM	NM	NM	NM	NM	57,14%	86%	87, 5%
Hypertriglycéridém ie	NM	NM	NM	NM	NM	NM	57 ,14%	93%	100%
Hyponatrémie	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	58,33%
sCD25	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NF
Activité NK basse	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	100%	NF

Dans notre série :

Les signes biologiques retrouvés au premier plan sont les cytopénies : une pancytopénie est présente dans 75% des cas avec une anémie et thrombopénie chez 100% des patients ce qui rejoint les résultats des études pédiatriques de Guo [104], Chan [77] et Diaz [81] et relativement celles de l'adulte de Reiner [9] et Tsuda [105].

Les perturbations du bilan hépatique ont été également fréquemment notées dans notre étude (75% des cas) concordant avec les résultats des études de Diaz [81], Risdall [17] et Reiner [9], cependant elles sont présentes chez tous les patients dans les séries de Chan [77], Guo [104] et Tiab [78]. Dans notre étude, l'atteinte hépatique est représentée essentiellement par une cytolyse hépatique (58%), une élévation de la LDH dans 86% des cas et une hyperbilirubinémie (33%).

On a noté également une hypofibrinogénémie dans 86% des cas, pourtant elle ne représente que 52% des anomalies biologiques dans les séries de Guo [104] et Reiner [9]

Chez nos malades l'hypertriglycémie, l'hyperferritinémie sont retrouvées respectivement dans 100% et 87,5% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Diaz [81].

Les autres anomalies du bilan biologiques retrouvées chez nos patients sont : accélération de la vitesse de sédimentation (100%), abaissement du taux de prothrombine (33%), hyponatrémie (58,33%) et hypoprotidémie (41,67%)

Il faut noter que le phénotype clinico-biologique est presque similaire chez les enfants et les adultes, caractéristique du SAM mais non spécifique, ceci est démontré une dizaine de principales séries publiées entre 1979 et 2002 colligeant 393 malades.



Aucun des symptômes cliniques ou des anomalies biologiques n'est spécifique du SAM, ceux-ci pouvant se confondre avec les manifestations des pathologies sous-jacentes (particulièrement sepsis ou lymphome). La progression de l'organomégalie, l'évolution des paramètres biologiques, particulièrement l'aggravation des cytopénies, l'augmentation de la ferritine plus importante que ne le voudrait le syndrome inflammatoire, la dégradation

du bilan hépatique et les anomalies de l'hémostase doivent faire penser au SAM, conduire à une confirmation histologique et à une prise en charge thérapeutique rapide. En pratique clinique quotidienne, tous les tableaux clinicobiologiques sont possibles, avec un spectre s'étendant de SAM passant inaperçus à des tableaux de défaillance multiviscérale rapidement mortels. [136].

3. Signes cyto-histologiques :

La mise en évidence de l'hémophagocytose est nécessaire à la définition de l'entité anatomoclinique que constitue le syndrome hémophagocytaire, mais reste insuffisante et doit être associée à un tableau clinique et biologique cohérent pour la confirmation diagnostique.

Elle est très souvent recherchée sur le myélogramme mais de façon beaucoup moins fréquente dans les ganglions ou la rate, puisque la pratique d'une biopsie ganglionnaire ou d'une splénectomie ne fait pas partie, sauf complication, du bilan systématique ou du traitement du SAM [14].

A. La cytologie :

A.1 : Médullogramme

Le myélogramme est l'examen de référence, le plus sensible, pour faire le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique, il montre habituellement une moelle riche infiltrée par des histiocytes-macrophages d'aspect cytologique bénin, ce qui les différencie des histiocytoses malignes [36, 88].

Le pourcentage de macrophages hémophages est, pour certains auteurs, un critère diagnostique important [11] mais il n'est pas retenu par tous [88,137], ils doivent représenter plus de 3 % des cellules nucléées pour Tsuda et al. [105] et plus de 2% pour autres [3], mais aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie.

Ces macrophages sont de morphologie normale (éléments matures, faible rapport nucléocytoplasmique, chromatine dense, cytoplasme abondant) et présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement digérés (Figure 16) montrant leur activité phagocytaire [7,137,138] et un même monocyte peut phagocyter plusieurs cellules ou types cellulaires à la fois (Figure 17).

Chez l'enfant, les macrophages peuvent prendre des caractères atypiques en cytologie qui ne doivent pas les faire confondre avec des aspects d'histiocytose maligne [139].

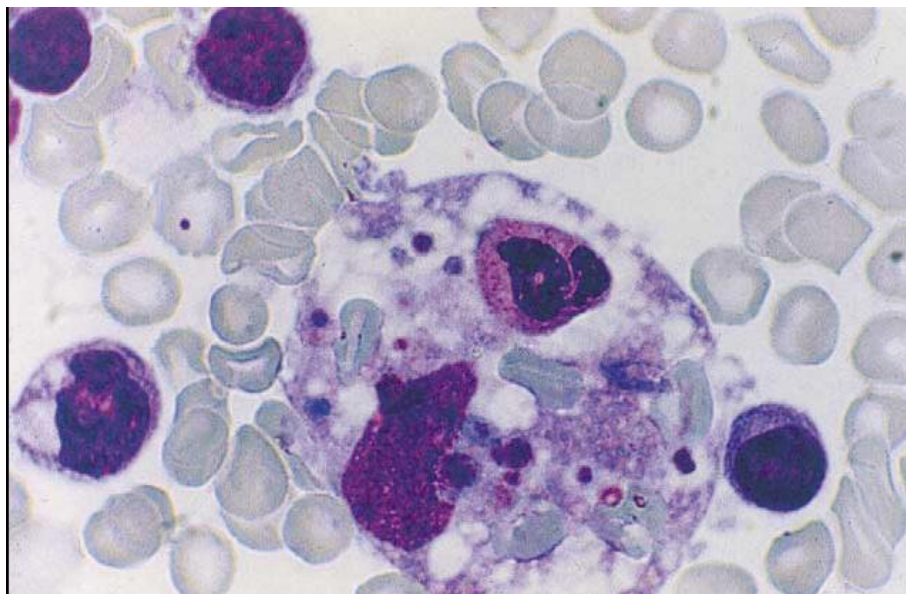
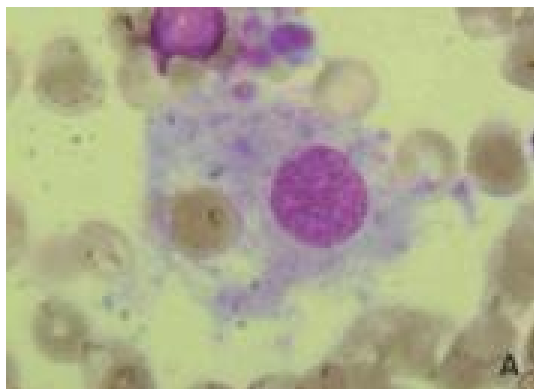
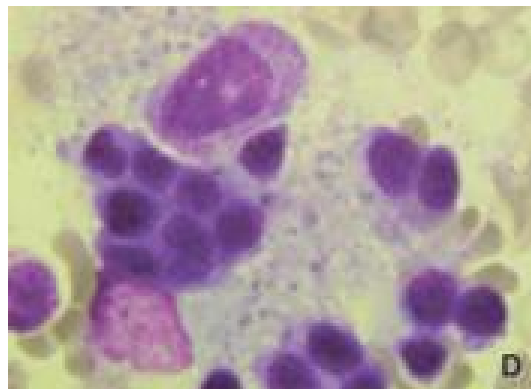


Figure 16. Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme.

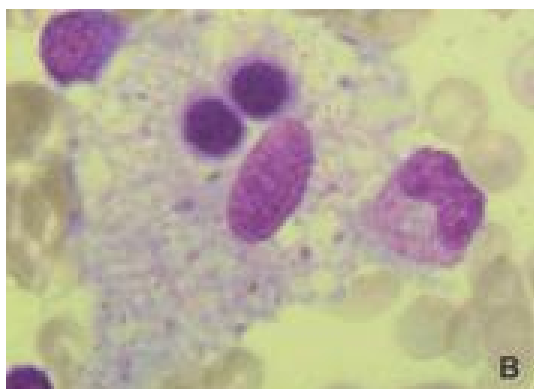
On aperçoit un macrophage phagocytant un polynucléaire neutrophile et plusieurs hématies [36].



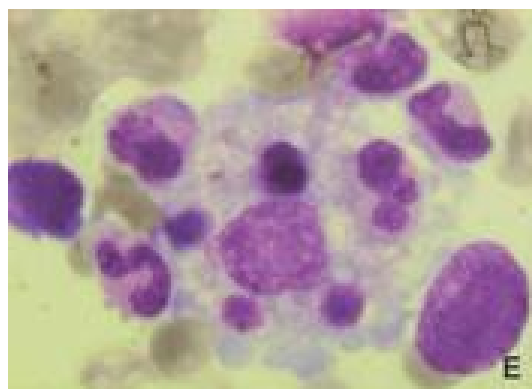
A. Macrophage phagocytant deux hématies.



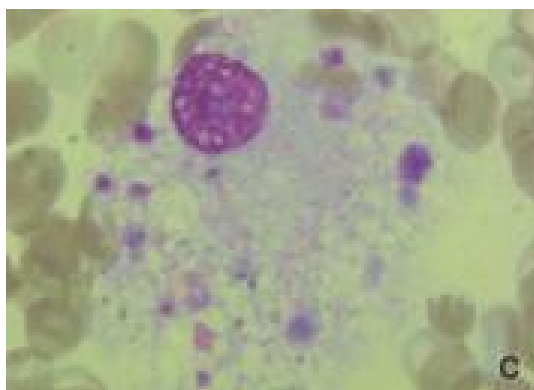
D. Phagocytose d'érythroblastes et d'un myélocyte



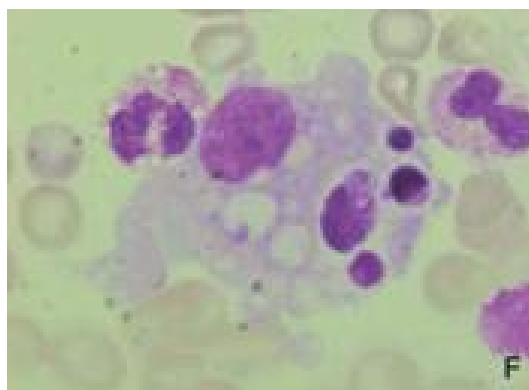
B. Macrophage contenant deux érythroblastes et un métamyélocyte



E. Hémophagocytose de plusieurs types cellulaires : des polynucléaires, un érythroblaste et un lymphocyte



C. Présence de plaquettes et d'une hématie dans le macrophage



F. Image d'un lymphocyte phagocyté par un macrophage

Figure 17: Exemples d'hémophagocytose sur le myélogramme [55]

L'activité hématopoïétique est souvent conservée, au moins à un stade initial de la maladie, et la cellularité est normale (sur les trois lignées médullaires) sinon accrue. On peut noter une hypocellularité avec une diminution de la granulopoïèse et de l'érythropoïèse [17].

La lignée mégacaryocytaire est quasiment toujours hyperplasique au début avec une maturation qui s'effectue correctement [7], la lignée rouge apparaît parfois dysplasique. La lignée granuleuse, préservée à la phase initiale de la maladie, peut devenir déplétive au cours de l'évolution [14].

Une érythroblastose est fréquente, témoin de l'érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire [36].



Le médullogramme peut être normal ce qui n'élimine pas le diagnostic [7], il doit alors être à nouveau réalisé. Il est pour certains plus rentable que la biopsie médullaire [78] Cependant, il doit être lu par un cytologiste averti et orienté par le clinicien car les images de phagocytose sont parfois rares. Une hémophagocytose intramédullaire peut se rencontrer au cours d'hémolyse ou d'autres affections hématologiques.

Le contexte étiologique peut parfois être évoqué ou confirmé sur le myélogramme lorsqu'il existe un infiltrat hémopathique en particulier lymphomateux, ou lorsqu'il est mis en évidence des signes d'activation lymphoïde qui peuvent faire évoquer une pathologie virale ou une lymphohistiocytose [14,88].

A.2 : Autres examens cytologiques :

Il est possible, de façon très rare, de retrouver des signes d'hémophagocytose directement dans le sang périphérique [140]. Des examens cytologiques seront rarement effectués et peuvent révéler l'hémophagocytose active mais restent moins performants: la cytoponction ganglionnaire, la recherche d'hémophagocytose

dans le liquide d'ascite, le liquide céphalorachidien et le liquide d'épanchement pleural [88,14].

B. L'histologie :

L'aspect histologique typique est celui d'une prolifération histiocyttaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose retrouvée dans tout le système réticuloendothélial (moelle osseuse, rate, ganglions, foie). Néanmoins, d'autres organes comme la peau peuvent être atteints [88].

B.1 : La biopsie ostéo-médullaire : (Figure 18)

La biopsie médullaire paraît moins performante pour la mise en évidence d'histiocytose médullaire et d'hémophagocytose active [7,9]. Mais elle devra être quasi systématique dans le bilan étiologique du SAM, permettant d'affirmer ou d'écarter une hémopathie maligne (notamment un lymphome sous-jacent) ou encore un processus infectieux (tuberculose par exemple). [36,118]

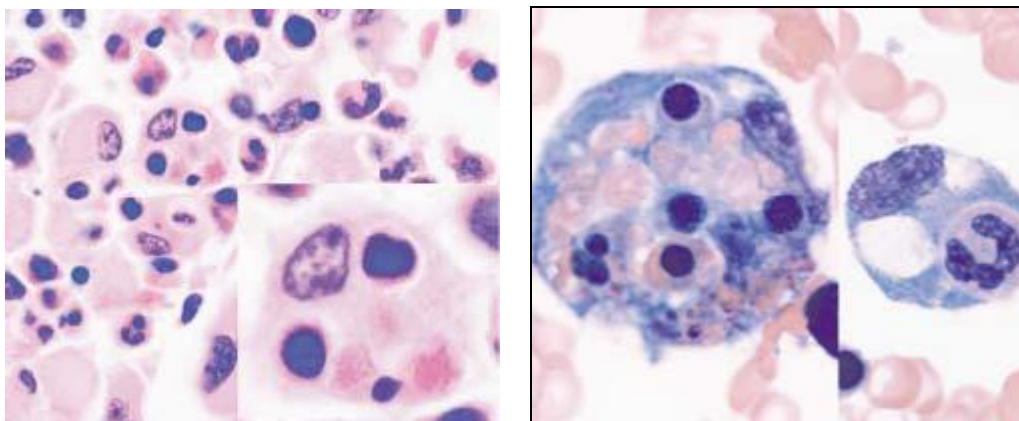


Figure 18: Biopsie ostemedulaire montrant des images d'hémophagocytose [141]

B.2 : La biopsie ganglionnaire :

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

On retrouve de façon exceptionnelle une déplétion lymphocytaire avec des centres germinatifs atrophiques. L'architecture est le plus souvent respectée, mais une prolifération vasculaire paracorticale est possible rappelant l'angiogenèse de la lymphadénopathie angio-immunoblastique. [7].

Elle peut montrer également des anomalies lymphoïdes, un infiltrat lymphomateux, des stigmates d'infection virale, ou des images évoquant la tuberculose [143].

(Figure 20)

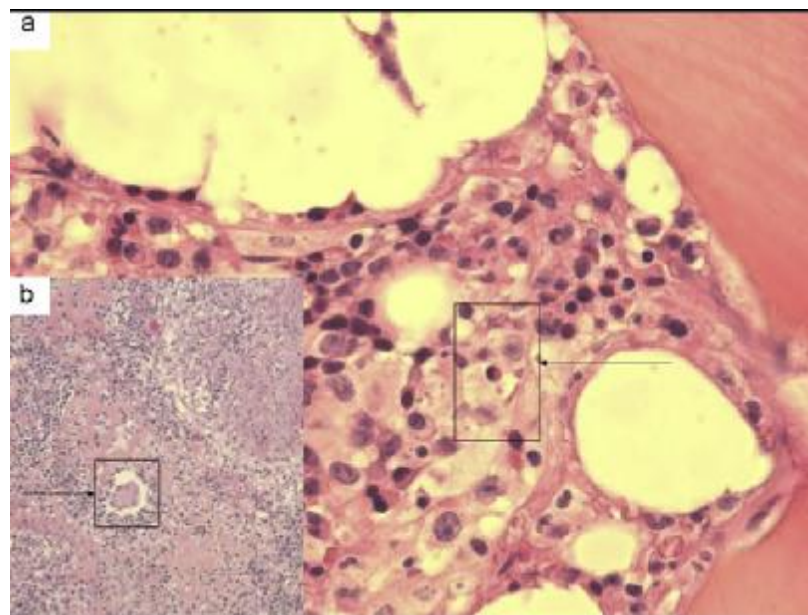


Figure 20 :

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

b : biopsie ganglionnaire : Inflammation épithélioïde et gigantomacrophagaire avec nécrose caséuse.[142]

B.3 : La biopsie hépatique : [7, 88,118, 144]

La biopsie hépatique est souvent difficile à réaliser du fait de la thrombopénie et de la coagulopathie. C'est un examen très rentable dans cette pathologie puisque les anomalies hépatiques sont fréquentes dans le SAM. L'examen anatomopathologique du foie retrouve des anomalies aspécifiques avec une infiltration histiocytaire des capillaires sinusoides et/ou des espaces portes et parfois une nécrose hépatocellulaire.

Sur une série de 30 patients avec SAM et anomalies hépatiques, de Kerguenec et al. retrouvent une dilatation des capillaires sinusoides et des images d'hémophagocytose chez tous les patients.

La ponction-biopsie hépatique peut également être contributive pour le diagnostic étiologique lorsqu'il existe des anomalies isolées du bilan hépatique ou de l'imagerie du foie, pouvant parfois révéler un lymphome localisé [36].

B.4: Autres :

- L'hémophagocytose peut parfois être retrouvée sur la pièce de splénectomie quand celle-ci a été réalisée, Au niveau splénique une expansion de la pulpe rouge est possible avec prédominance de l'activité hémophagocytaire à ce niveau et une déplétion lymphocytaire de la pulpe blanche [7,88]
- Plus rarement l'hémophagocytose peut être mise en évidence dans d'autres organes, tels la peau ou le poumon, l'estomac

Dans notre série : tous les patients ont bénéficié d'un médullogramme qui n'a montré les signes d'hémophagocytose que chez 17% des patients tandis qu'ils sont retrouvés dans 100% des cas dans la série de Diaz [81] et celle de Chan [77], et dans 35 % des cas dans la série de Janka et al. [2]

Dans la série de Diaz [81] (série de 22 enfants): l'hémophagocytose a été observée dans la moelle osseuse chez 20 patients et dans la biopsie hépatique et ganglionnaire chez 2 patients. Dans celle de Chan [77] elle a été observée au niveau médullaire chez 6cas et au niveau ganglionnaire et médullaire dans chez un seul patient.

Tableau 24: Fréquence de l'hémophagocytose selon les séries

Série	Janka [2] 2007	Chan [77] 2008	Diaz [81] 2009	Notre série
Hémophagocytose	35%	100%	100%	17%

Le médullogramme avait dans notre série, un intérêt dans le bilan étiologique avec mise en évidence des corps de leishmanies chez 58% des patients (7cas)

La biopsie ostéomédullaire a été réalisée chez deux malades et a été non concluante. Un patient a bénéficié d'une biopsie cutanée ayant objectivé une histiocytose langerhansienne.

4. Critères diagnostiques :

L'existence d'un aspect d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques ne suffit pas pour porter le diagnostic de SAM. Ce dernier repose alors sur l'association d'un cortège de signes clinico-biologiques et cyto-histologiques [36, 88]. Ainsi Plusieurs critères diagnostiques ont été établis par plusieurs auteurs afin de mieux caractériser cette pathologie.

Les critères proposés par Henter en 1991 [65] et retenus par l'Histiocyte Society sont désormais les plus utilisés pour les SAM primaires (Tableau25). Ces critères n'ont cependant jamais été validés dans les SAM secondaires ou les formes

de l'adulte, et il est malheureusement difficile de les extrapoler à cette population, dans laquelle le SAM est de présentation et de pronostic assez différents.

Tableau 25

Critères diagnostiques proposés dans le syndrome d'activation macrophagique
Histiocyte Society (FHL study group) 1991 [65] (tous les critères sont exigés)

Ø Critères cliniques :

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

Ø Critères biologiques :

- Cytopénie sur 2 ou 3 lignées non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique
 - Hb ≤ 9 g/dl
 - PNN $< 100/mm^3$
 - plaquettes $\leq 100\,000/mm^3$
- Hypertriglycérémie ≥ 2 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie $\leq 1,5$ g/l

Ø Critères histologiques :

- Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire)
- Absence de signes de malignité

Ces critères diagnostiques ont été récemment redéfinis et sont présentés dans le tableau 26 [66]. Ils ont été établis pour le diagnostic des formes primaires et sont utilisés par extension pour les formes secondaires. [88]

Tableau 26 : Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique d'après [66]

Le diagnostic est posé devant la présence d'un des deux critères suivant :

1. Diagnostic moléculaire de SAM primaire.

2. Présence d'au moins 5 des 8 critères suivants :

- Fièvre.
- Splénomégalie.
- Cytopénies affectant 2 lignées ou plus :
 - hémoglobine < 9g/dl,
 - plaquettes < 100 000/mm³,
 - neutrophiles < 100/mm³.
- Hypertriglycérémie et/ou hypofibrinogénémie :
 - triglycérides > 3mmol/l
 - fibrinogène < 1,5 g/l.
- Hémophagocytose dans la moelle osseuse, LCR, la rate ou les ganglions lymphatiques.
- Activité natural killer diminuée ou absente.
- Ferritine > 500 µg/l.
- sCD25 ≥ 2400 U/ml.

Le diagnostic moléculaire des SAM primaires repose sur la détection des mutations portant sur la PRF1 (codant pour la perforine), la UNC13D (codant pour la MUNC13-4), ou la syntaxin 11 [145, 146]

Plusieurs données permettent d'appuyer le diagnostic de SAM : la présence de symptomatologie neurologique avec une pléiocytose modérée et/ou une hyperprotéinorachie au niveau du LCR, l'élévation des taux des transaminases, l'hyperbilirubinémie, un taux de LDH supérieur à 1.000 UI/ l ainsi que la persistance ou l'aggravation du tableau clinique [58, 81]

A cause de l'inflammation préexistante chez les patients atteints de maladies auto-immunes, les critères diagnostiques du SAM ne sont pas toujours adaptés [147]



En cas de suspicion de SAM devant un tableau clinique fait d'une altération de l'état général, fièvre, hépatosplénomégalie, signes cutanés, signes neurologiques, il convient dans un premier temps d'en affirmer le diagnostic par des examens simples dont le résultat peut être obtenu en situation d'urgence. Les trois examens indispensables sont l'hémogramme, le dosage de fibrinogène et le dosage des triglycérides à jeun. Après confrontation des données cliniques et biologiques, le myélogramme est indiqué. Le bilan étiologique se fait dans un second temps.

Dans notre série, seuls 9 patients présentent 5 critères diagnostiques du SAM selon [66]. On a retenu le diagnostic chez les autres patients vu la persistance et l'aggravation du tableau clinique ainsi que la présence de signes appuyants le diagnostic du SAM sus cités (Transaminases et LDH élevées).

L'hémophagocytose n'a été retrouvée que chez 2 patients tandis que le dosage de l'activité NK et du taux de sCD25 n'a été réalisé chez aucun patient.

III. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic de SAM est souvent difficile du fait qu'il est associé à de nombreuses circonstances pouvant favoriser son apparition tels que les lymphomes, les maladies systémiques, les cancers, les infections... et que les symptômes correspondant à ces circonstances peuvent être au premier plan masquant, ou ne suggérant pas cliniquement, ceux du SAM [5].

Les principaux diagnostics différentiels du SAM sont : [2,5]

✓ L'histiocytose langerhansienne :

Le SAM et l'histiocytose langerhansienne peuvent partager des points communs. Néanmoins, l'éruption cutanée caractéristique, les lésions osseuses, la rareté de l'atteinte méningée et l'image histologique distincte de l'histiocytose langerhansienne, séparent clairement cette affection du SAM.

Des cas d'hémophagocytose ont été décrits dans le cadre d'histiocytose langerhansienne ; ils sont volontiers atypiques [148]

✓ La leucémie aiguë du nourrisson:

L'hépto-splénomégalie, la fièvre et la cytopénie sont des signes de leucémie aiguë, cette symptomatologie est retrouvée également dans le SAM, cependant une étude de moelle osseuse peut facilement exclure une leucémie aiguë.

✓ Troubles métaboliques :

L'organomégalie, l'altération du bilan hépatique et l'augmentation des triglycérides, retrouvées au cours du SAM peuvent suggérer un trouble de métabolisme surtout chez les nourrissons, cependant, les cytopénies progressives, la fièvre prolongée et les anomalies immunologiques caractéristiques redressent le diagnostic.

▼ Toute autre étiologie de fièvre prolongée :

Le diagnostic de fièvre prolongée 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..., 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.

IV. Etiologies :

Les situations pathologiques associées à la survenue d'un syndrome hémophagocytaire sont diverses, le plus souvent marquées par un état « dysimmunitaire » sous-jacent. On distingue 2 formes de SAM [2] :

- Les formes primitives et héréditaires : représentées par la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique survenant dans l'enfance
- Les formes secondaires habituellement associées à une affection maligne, auto-immune, infectieuse ou à des thérapeutiques immunosuppressives.

En pratique clinique, cette distinction est très difficile et ne peut être jugée que sur l'évolution du patient sous traitement. Ainsi, l'identification d'une infection potentiellement responsable n'élimine en rien le diagnostic de SAMP, qui peut être lui-même déclenché par un tel évènement [66, 149], et doit donc être de principe recherché au moment du diagnostic.

1. Les SAM primaires: (SAMP)

Les LH primaires sont associées à des formes variées de déficit immunitaire primitif.

Les différents syndromes impliqués dans les LH sont résumés dans tableau 27.

Tableau 27 : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM [55]

<p>▼ Lymphohistiocytose hémophagocytaire isolée : Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF)</p> <ul style="list-style-type: none">Ø Type 1 : anomalie génétique non connue.Ø Type 2 : gène de la perforine PRF1.Ø Type 3 : gène UNC13D.Ø Type 4 : gène de la syntaxine STX11. <p>▼ Déficits immunitaires primaires associés au SAM :</p> <ul style="list-style-type: none">Ø Syndrome de Griscelli de type 2 (gène RAB27).Ø Syndrome de Chediak-Higashi (gène LYST).Ø Syndrome lymphoprolifératif lié à l’X (syndrome de Purtilo). <p>▼ Déficits immunitaires primaires pouvant se compliquer de SAM</p> <ul style="list-style-type: none">Ø Syndrome de Wiskott-Aldrich.Ø Syndrome de Di George.Ø Syndrome d’immunodéficit combiné sévère (SCID).Ø Syndrome de déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP).

Quatre syndromes sont désormais bien individualisés et des anomalies moléculaires bien précises ont été identifiées, qui font dans ce cas partie des critères diagnostiques de LH. (Tableau 28)

- Ø La lymphohistiocytose familiale
- Ø Le syndrome de Chediak-Higashi
- Ø Le syndrome de Griscelli
- Ø Le syndrome de Purtilo

Ces 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 (le plus souvent virale). [36]. Elles sont surtout décrites chez l'enfant et l'adulte jeune

Tableau 28 : Principales formes génétiques de SAM. [150]

Syndrome	Transm.	Âge de début	Anamn	Présentation	Mécanisme biologique	Gène(s) muté(s)
Lymphoprolifératif lié à l'X (Purtilo ou XLP)	X	Petite enfance	Décès de garçons en bas âge	MNI fulminante, hypo Ou agammaglobulinémie, lymphome non hodgkinien	Défaut d'activité lytique des CTL et NK vis-à-vis des lymphocytes infectés par EBV (protéine SAP)	SAP (mutation SH2D1A)
Lymphohistiocytose familiale (FHL2)	AR	Petite enfance, adolescence rarement	App	Atteinte neurologique dans 50% des cas	Défaut d'expression de la perforine (LCT et NK)	PRF1
Lymphohistiocytose familiale (FHL3)	AR	Petite enfance, adolescence rarement	App	Atteinte neurologique dans 50% des cas	Défaut de régulation exocytose granules lytiques (LCT et NK) Défaut d'activité cytolytique en rapport avec interaction lymphocytes -cellule dendritiques	Munc 13-4 Syntaxin 11
Chediak Higashi	AR	Enfance adulte jeune	App	Albinisme partiel oculo-cutané Déficit immunitaire Grandes granulations intracyto-plasmiques (LCT et NK)	Défaut de transport vésiculaire	LYST
Griscelli	AR	Enfance adulte jeune	App	Albinisme partiel oculo-cutané Déficit immunitaire Absence de granulations (LCT et NK)	Défaut d'exocytose	Rab27

Synd : syndrome ; Tr : transmission ; Anamn : anamnèse familiale ; App : parents apparentés ; X: transmission liée à l'X ; AR: transmission autosomique recessive ; LCT : lymphocyte cytotoxique ; NK: cellule natural killer.

a. La lymphohistiocytose familiale : LHF

La LHF est la maladie la plus fréquente des SAM primaires, de transmission autosomique récessive [151], Les premiers cas ont été décrits par Farquhar et Claireaux en 1952. Elle est bien identifiée actuellement comme l'expression la plus complète des SAM. Son incidence est 1/50000 naissances [152], la répartition est égale entre les 2 sexes. C'est une maladie de la première enfance, elle atteint en règle le petit nourrisson, toujours avant un an parfois même dans les premiers jours de vie (l'âge moyen des patients est 2mois). Mais des cas ont été rapportés chez l'adulte [153, 154]. Il existe une corrélation entre la précocité et la gravité du SAM

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). [36]

Spontanément ou à la suite d'une infection, souvent virale, l'enfant développe un tableau clinico-biologique typique de SAM particulièrement sévère ou l'atteinte neurologique est quasiconstante et assez caractéristique, faite au minimum d'une infiltration méningée par des cellules lymphoïdes et des macrophages englobant parfois des leucocytes, ce qui représente un facteur de mauvais pronostic. [153, 36]

La lymphohistiocytose familiale est hétérogène sur le plan génétique, les mutations identifiées à ce jour sont localisées en quatre loci:

- LHF de type 1 : la mutation est située en 9q21.3-22 dans un groupe de familles pakistanaïses mais le gène n'est pas encore identifié [155]
- LHF de type 2 : représente 20-30% des cas de la LHF [156] et plus de 50% dans les familles afro-américaines [157]. Elle est en rapport avec une mutation du gène de la perforine localisé en 10q21-22, la perforine étant une protéine effectrice majeure de la cytotoxicité [158,159]

- LHF de type 3 : représente 20 à 30% des cas [160], et correspond à des mutations du gène UNC13D qui code la protéine Munc 13-4, situé en 17q25.
La Munc 13-4 est une protéine exprimée dans toutes les cellules hématopoiétiques, le poumon et le placenta intervenant dans les étapes précoces de sécrétion des granules cytotoxiques [161]. Elle permet d'amorcer la fusion de la membrane des granules avec celle du lymphocyte une fois leur site de sécrétion atteint.
- LHF de type 4 (15% des cas) : la mutation intéresse le gène STX11, qui code la syntaxine 11 (Locus 6q24), protéine impliquée dans les transferts intracellulaires [162], dans ce cas l'étude de la cytotoxicité est normale
- Environ 25% des LHF ne trouvent pas d'explication génétique.

Ces mutations sont responsables d'un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T CD8+ empêchant 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. Ce défaut de cytotoxicité peut parfois être mis en évidence sur les lymphocytes T ou Natural Killer avant la survenue de SAM [36].

L'évolution spontanée de la lymphohistiocytose n'est qu'exceptionnellement favorable, souvent fatale en quelques semaines à quelques mois (sepsis, hémorragie, atteinte neurologique sévère...) [14]. Le traitement permet souvent d'obtenir une rémission complète mais le risque de rechute est élevé, rechute volontiers déclenchée par une infection virale.

b. Le syndrome de Chediak –Higashi :

Le syndrome de Chediak-Higashi est une maladie rare, de transmission autosomique récessive. Il associe un albinisme oculo-cutané partiel (cheveux de couleur gris argenté) avec présence de grandes granulations intracytoplasmiques dans de nombreuses populations cellulaires (granulocytes, mélanocytes, leucocytes et plaquettes principalement) et un défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes T et cellules NK [151, 153] ; expliquant la fréquence particulière des infections souvent graves survenant habituellement dans l'enfance, elles sont d'origine bactérienne (staphylocoques et streptocoques), mais peuvent être virales et fongiques[163] prédominant au niveau de la peau et les voies respiratoires supérieures. Récemment, la parodontite est considérée comme une manifestation importante de la dysfonction immunitaire [164] et peut être dans certains cas, la première manifestation clinique de la maladie [165].

Le SAM peut très souvent survenir chez ces enfants (souvent dans les premières années de vie), avec un assez mauvais pronostic vital, il est possible d'isoler un germe, notamment l'EBV comme cause déclenchante du syndrome. Les sujets atteignant l'âge adulte présentent souvent une atteinte neurologique (retard mental, déclin intellectuel progressif, neuropathie périphérique) directement liée à l'expression de l'anomalie génétique dans les cellules du système nerveux central et périphérique.

Le gène muté dans cette maladie est situé sur le chromosome 1 (1q42-q43), code pour une protéine appelée CHS1 (ou LYST (Lysosomal Trafficking regulator), grande protéine intracytoplasmique 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 sont adressées vers les

lysosomes cellulaires, expliquant la présence des grandes vacuoles cytoplasmiques caractéristiques de cette maladie. [36,151, 166].

c. Le syndrome de Griscelli :

Le syndrome de Griscelli est une pathologie assez voisine du syndrome de Chediak-Higashi, de transmission autosomique récessive, il touche des jeunes enfants âgés en moyenne de 4mois à 4ans. Le plus souvent sont atteints des enfants d'origine arabe ou méditerranéenne [151, 167], Il se caractérise par une hypopigmentation de la peau et des cheveux (Figure 21) (reflets gris argentés des cheveux avec en microscopie la présence d'agrégats de pigments dans la gaine de cheveu et accumulation de mélanosomes matures dans les mélanocytes) et des anomalies de l'immunité cellulaire et humorale avec une sensibilité accrue pour les infections virales et bactériennes. Il se complique dans un délai variable d'une phase d'activation macrophagique pouvant être déclenchée par une infection virale [7].



Figure 21: Silver-grey hair, also involving the eyelashes and eyebrows in Griscelli syndrome [168].

On distingue 3 formes de syndrome de Griscelli :

- Syndrome de Griscelli de type 1: résultant d'une mutation du gène de la myosine 5a (situé sur le chromosome 15q21.22) [169]. Ce groupe de patients présente un albinisme partiel et une atteinte neurologique sévère et précoce (avec ataxie et retard psychomoteur) en dehors de tout SAM (la myosine 5a n'est pas nécessaire à la sécrétion du contenu des granules cytotoxiques)
- Syndrome de Griscelli type 2 : est lié à des mutations du gène Rab27 dont la protéine (Rab27a) est régulatrice du transport vésiculaire intracellulaire, elle joue un rôle central dans l'exocytose des granules cytotoxiques [170,171]. Les patients présentent un déficit lymphocytaire T cytotoxique [172] et quelquefois un syndrome d'activation macrophagique déclenché par un épisode infectieux.

- Syndrome de Griscelli type 3 : correspond à une mutation du gène de la mélanophiline (exclusivement exprimée dans les mélanocytes et qui forme un complexe protéique avec Rab 27a et la myosine Va et participe au transport des mélanosomes dans les mélanocytes), cette forme n'est pas associée à une atteinte neurologique.

Le diagnostic anténatal du Syndrome de Griscelli type1 et type 2 peut être réalisé à partir d'un prélèvement de villosités choriales par le séquençage des gènes MYO5A ou RAB27A, respectivement.



Le syndrome de Chediack Higashi se distingue du syndrome de Griscelli de type 2 par l'aspect différent des amas de pigment dans la gaine du cheveu (plus fins) et par la présence de granulations géantes intra-cytoplasmiques (granules lytiques et mélanosomes).

d. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (syndrome de Purtilo, XLP) :

Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X est un déficit immunitaire cellulaire héréditaire rare (1/106 garçons) électif pour le virus EBV, d'évolution constamment fatale avant 40 ans [153, 173].

Il a été rapporté pour la 1ère fois en 1975 et désigné maladie de Duncan par David Purtilo en référence à la famille décrite [174].

Les manifestations cliniques sont très variées témoignant de l'absence de résolution du conflit immunitaire induit par l'EBV, entre la prolifération lymphocytaire B induite par le virus et la prolifération lymphocytaire T réactionnelle. La présentation la plus habituelle est celle d'une mononucléose infectieuse fulminante gravissime avec syndrome hémophagocytaire chez un très jeune enfant (âge moyen de deux ans et demi). Les patients peuvent développer une aplasie

médullaire, ou encore une vascularite nécrosante, une granulomatose lymphomatoïde pulmonaire ou une hépatite fulminante [36,153]. Certains enfants développent précocement une hypogammaglobulinémie progressive ou un lymphome B de la région iléocœcale, parfois sans que la preuve d’une infection par EBV ait été faite [175] (Tableau 29)

Tableau 29. Phénotype clinique des 272 garçons atteints du syndrome XLP des 80 familles du Registre international [176].			
	Patients atteints (%)	Âge moyen (ans)	Survie (%)
Mononucléose infectieuse fulminante	157 (58)	5	5/132 (4)
Proliférations lymphoïdes*	82 (30)	6	25/71 (35)
Dysgammaglobulinémie	84 (31)	9	41/74 (55)
Aplasie médullaire	8 (3)	8	4/8 (50)
Vascularite, granulomatose lymphomatoïde	7 (3)	6,5	2/7 (29)
* Dont cinq cas de lymphomes T et trois maladies de Hodgkin.			

Purtilo signale que les mononucléoses fatales surviennent souvent chez le petit enfant alors que les lymphomes et les agammaglobulinémies surviennent à un âge plus tardif, témoignant aussi du rôle de l’âge de primo-infection par l'EBV.

Les patients ne développent pas d’anticorps anti-EBNA et présentent histologiquement une infiltration tissulaire massive par des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) responsables des lésions nécrotiques [36].

Sur le plan génétique : Les mutations portent sur le gène SH2-D1A (SH2-Domain containing protein 1A) localisé sur le bras long du chromosome X (q2-5), et code pour la protéine SAP (SLAM Associated Protein), de localisation intracytoplasmique, dépourvue d’activité enzymatique, et qui est indispensable pour le signal intracellulaire d’une famille de récepteurs SLAM (Signaling Lymphocytic Activation Molecule) présents à la surface des lymphocytes T et des cellules NK. La

mutation transforme la SAP, protéine normalement activatrice, en protéine d'inhibition des fonctions cytotoxiques des lymphocytes T et des cellules NK.

Lors d'une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), le patient est alors incapable de développer une réponse cytotoxique antivirale appropriée et succombe le plus souvent à une lymphoprolifération liée à l'EBV avec une augmentation de la production de l'INFgamma, ce qui pourrait expliquer la fréquence du syndrome d'activation macrophagique dans cette pathologie [153, 36].

L'identification du gène impliqué dans le syndrome de Purtilo permet de faire le diagnostic prénatal et l'identification présymptomatique des garçons à risque, conduisant à une indication précoce de correction par la greffe de moelle osseuse allogénique, seul traitement curatif [153].

e. Les autres SAM primaires :

Des syndromes hémophagocytaires ont été rapportés dans d'autres déficits immunitaires constitutionnels. Ils ne surviennent pas de façon isolée mais dans le contexte d'une infection, en particulier virale.

✓ Le syndrome de Wiskott-Aldrich : est une immunodéficiences liée à l'X touchant à la fois l'immunité humorale et cellulaire, Il se manifeste dans sa forme habituelle par des infections récurrentes (bactériennes, virales et fongiques), de l'eczéma, une thrombopénie avec microplaquettes. Les patients atteints de cette pathologie ont une propension au développement de pathologies auto-immunes ainsi que d'hémopathies malignes. [55, 177]

En plus du déficit immunitaire, les cellules NK des patients atteints de syndrome de Wiskott-Aldrich présentent un défaut de cytotoxicité, pouvant participer au développement du SAM, associé au déficit d'expression de la protéine WASp et au défaut d'accumulation de F-actine dans la synapse immunologique [178].

▼ Le déficit en purine phosphorylase (PNP) : est une affection autosomique récessive caractérisée par un déficit immunitaire combiné sévère et des anomalies neurologiques complexes, incluant un retard de développement, une ataxie et une spasticité, ainsi que des anomalies hématologiques avec des aspects de dysmyélopoïèse [179].

▼ Autres déficits immunitaires [153] :

Les SAM sont observés plus rarement dans trois déficits immunitaires primitifs :

- l'ataxie telangiectasie : notamment au cours d'une infection par EBV,
- le déficit en CD40-ligand
- la granulomatose septique chronique.

2. SAM secondaires :

Le SAM secondaire est relié à différentes situations pathologiques ayant en commun une stimulation importante du système immunitaire. Elle peut se rencontrer chez des sujets apparemment immunocompétents, et beaucoup plus fréquemment lors d'un déficit immunitaire constitutionnel, acquis ou iatrogène. Il convient donc de rechercher un tel déficit [7]. Les différentes associations décrites concernent des infections, des hémopathies malignes, des pathologies rhumatismales, auto-immunes ou bien des réactions médicamenteuses. [55]

Le diagnostic étiologique demeure souvent négatif car le spectre des pathologies associées à ce syndrome est extrêmement large et le tableau clinique est habituellement dominé par les manifestations secondaires au SAM, occultant les signes spécifiques de la pathologie causale. [36]

a. Les SAM post-infectieux : [36]

Pratiquement toutes les infections, bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent être à l'origine d'un SAM [89], elles sont regroupées dans le Tableau 30.

Tableau 30 Infections associées au syndrome d'activation macrophagique, d'après [36].		
Infections virales	Infections bactériennes	Infections parasitaires et fongiques
HSV	Mycobacterium	Babésiose
VZV	tuberculosis	Leishmaniose
EBV	Mycobacterium avium	Toxoplasmose
CMV	Salmonella typhi	Paludisme
HHV6	Borrelia burgdorferi	Strongyloïdose
HHV8	Leptospirose	Pneumocystose
Parvovirus B19	Brucellose	
Adénovirus	Chlamydia psittaci	Candida albicans
Entérovirus	Mycoplasma	Aspergillus fumigatus
HVA, HVC	pneumoniae	Cryptococcus neoformans
HIV	Coxiella burnetti	Histoplasma capsulatum
Oreillons	Ehrlichiose	Penicillium marneffeii
Rubéole	Rickettsiose	
Myxovirus	Syphilis	
parainfluenzae	Legionella pneumophila	
Dengue	Pneumocoque	
	Staphylocoque	
	Bacilles à Gram négatif	

L'analyse des quelques séries publiées montre que les infections virales à herpès virus (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV6) sont responsables de près de la moitié des cas de SAM post-infectieux. Suivent par ordre décroissant les mycobactéries, les bactéries intracellulaires et pyogènes, puis les parasites. Un grand nombre de cas rapportés dans la littérature surviennent chez des patients immunodéprimés de façon chronique (infection par le VIH, traitement immunosuppresseur pour une

transplantation ou une maladie systémique, chimiothérapie anticancéreuse, splénectomie) [36]

Il n'est pas rare de retrouver deux agents infectieux pathogènes chez le même patient au cours d'une hémophagocytose, Il est parfois difficile d'imputer la survenue d'un SAM à une infection :

- D'une part, l'agent infectieux pourrait juste jouer le rôle de facteur déclenchant sur un terrain immunologique particulier, comme c'est le cas chez les enfants ayant une anomalie génétique particulière du système immunitaire ou chez les patients sous traitement immunosuppresseur chronique.
- D'autre part, l'immunosuppression qui résulte du SAM (secondaire à la neutropénie et parfois aux traitements administrés) peut favoriser les surinfections secondaires, rendant parfois impossible le diagnostic étiologique.

a.1 : Les SAM et infections virales :

Le SAM peut être associé à toute infection virale avec une prédominance pour les virus du groupe Herpès qui en constituent plus de la moitié des cas. Les infections à Epstein-Barr virus (EBV) et cytomégalovirus (CMV) semblent en être les plus grandes pourvoyeuses [7, 88, 180].

SAM associé à l'infection à EBV : [88]

C'est la forme la plus fréquente des SAM secondaires, se rencontre à tout âge mais prédomine chez les jeunes enfants ; les formes graves sont plus fréquentes chez l'immunodéprimé, mais peuvent être rencontrés également chez l'adulte immunocompétent [1,7].

C'est une pathologie fréquente en Asie du Sud-Est (environ 25 cas par an au Japon), mais assez rare dans d'autres régions du monde, ce qui pourrait être en partie lié à des souches virales possédant un tropisme particulier pour les lymphocytes T [1].

Le SAM complique le plus souvent une mononucléose infectieuse (MNI), mais peut également émailler l'évolution d'une infection chronique active à EBV ou d'un lymphome périphérique à cellules T ou NK EBV induit [181,182]. De plus, l'infection par EBV peut déclencher des formes primaires de SAM (syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, lymphohistiocytose familiale, déficits immunitaires congénitaux) d'évolution invariablement fatale en l'absence de traitement [66,183].

La recherche des mutations de SH2D1A correspondant au syndrome XLP doit faire partie du bilan à proposer aux patients ayant une forme grave d'infection à EBV car elle est positive chez un quart des patients dans la série de Sumazaki et al. [184]

Le diagnostic de SAM-EBV repose sur la réunion des critères classiques de SAM et la preuve d'une infection à EBV. Imashuku souligne en 2002 que la sérologie EBV n'est positive que dans environ 30% des SAM-EBV [181]. En effet, le SAM entraîne, chez la plupart des patients, un état d'immunodépression qui peut expliquer une réponse humorale à l'infection par l'EBV faible, voire indétectable. Il est ainsi recommandé de réaliser directement la recherche du génome viral sur différents prélèvements (sang, moelle, LCR, biopsies. . .) par techniques de biologie moléculaire : PCR quantitative ou hybridation in situ [1, 181]. La PCR quantitative a de plus l'avantage d'exprimer la charge virale, qui est plus élevée que lors d'une mononucléose infectieuse et son évolution sous traitement permet de juger de l'efficacité thérapeutique et possède une valeur pronostique [185]. Le SAM-EBV se distingue par des taux particulièrement élevés de LDH et ferritine plasmatiques.

L'infection par l'EBV associée au SAM est particulière car elle présente une prolifération oligo- ou monoclonale de lymphocytes T ou de cellules NK infectées

par l'EBV, alors que ces populations, dans la mononucléose infectieuse, sont réactionnelles à l'infection des lymphocytes B et polyclonales.

🚦 SAM et autres virus :

▼ Le cytomégalovirus (CMV) :

L'infection à cytomégalovirus associée au SAM a été rapportée à de nombreuses reprises [186]. Elle est impliquée dans 30 à 50 % des causes virales [7], et a été incriminé aussi bien chez l'adulte préalablement sain que dans une variété de situations telles que les transplantations d'organes, diverses maladies rhumatologiques ou la maladie de Crohn [88]. Le CMV est à rechercher systématiquement car l'évolution est souvent favorable, un traitement spécifique étant disponible [7].

▼ Les infections à HHV6 [187], l'hépes virus simplex (HSV) [188], varicelle-zona (VZV) sont fréquemment rapportés : elles surviennent essentiellement dans un contexte d'immunodépression préalable : transplantation, traitement par chimiothérapie ou encore pathologie dysimmunitaire (lupus, maladie de Still). La présentation clinique ne diffère pas de celle déjà décrite. Le pronostic peut être sévère mais l'évolution est souvent favorable sous traitement antiviral.

▼ Les virus de l'hépatite A, B ou C peuvent induire des SAM, bien que l'hépatite A semble plus souvent incriminée. Une hépatite fulminante est parfois difficile à distinguer du SAM et le diagnostic est alors rendu plus complexe [38, 189]. Des cas d'hépatite A associée au SAM ont été rapportés chez des enfants avec une arthrite juvénile systémique idiopathique [189']

▼ Le SAM associée à l'infection par le parvovirus B19 est fréquemment rapporté, il est remarquable du fait de sa faible mortalité et de sa guérison spontanée [38].

- ▼ Le SAM associé à l'infection par le virus influenzae A (H1N1) a été rapporté chez un enfant [190] dont l'évolution était favorable sous traitement antiviral associé à une corticothérapie.
- ▼ Les infections à adénovirus, rubéole, rougeole, coxsackie, virus respiratoire syncytial (VRS) peuvent être associées au SAM [7]. Le nombre de cas rapportés pour chacun de ces virus reste faible.
- ▼ Chez l'enfant de rares cas SAM ont été rapportés en association avec la fièvre dengue [191, 192].

▼ Le SAM et VIH :

L'infection par le VIH est connue pour être associée à des syndromes hémophagocytaires depuis les années 1980 [9].

Le SAM peut apparaître en même temps que la primo-infection par le VIH, mais il s'agit d'une situation rare. Il survient habituellement dans les stades avancés de l'infection, témoignant souvent de complications au premier lieu desquelles on trouve des hémopathies lymphoïdes (maladie d'Hodgkin et maladie de Castleman) ou des infections opportunistes [193, 194].

En reprenant les 27 patients recensés par Grateau et al. en 1997 [195] et les 21 autres cas décrits par Sailler et al. [41] et Tiab et al. [78], nous pouvons analyser les facteurs déclenchants potentiels (Tableau 31).

Tableau 31 :

Étiologies des syndromes d'activation macrophagique chez les patients infectés par le VIH (48 observations [41, 78,195])

Infection virale	8 cas	3 CMV, 2 VZV, 1 HSV, 1 EBV, 1 adénovirus
Infection parasitaire	7 cas	3 toxoplasmoses, 1 pneumocystose, 1 cryptococcose, 1 leishmaniose, 1 candidose
Infection à mycobactéries	7 cas	4 atypiques, 3 tuberculoses
Lymphomes	11 cas	6 lymphomes B, 5 lymphomes T
Pas d'étiologie (sauf VIH)	15 cas	

a.2 : Les SAM et infections fongiques :

Les cas de SAM dus à une infection fongique sont très rares survenant le plus souvent chez des patients présentant une immunodépression sous-jacente (infection à VIH, hémopathie maligne, corticothérapie au long cours). L'histoplasmosse est l'infection fongique, la plus fréquemment compliquée de SAM, les candidoses invasives ou la cryptococcose ont été sporadiquement rapportées comme responsables de SAM [7].

a. 3 : Les SAM et parasitoses :

▼ SAM et leishmaniose viscérale [67,88, 196, 198]

La leishmaniose viscérale infantile (LVI) est une parasitose caractérisée par sa répartition géographique particulière touchant essentiellement le bassin méditerranéen. Dans sa forme typique, la LVI est de diagnostic facile, devant la triade classique : anémie, fièvre anarchique et splénomégalie, mais les formes atypiques ont actuellement tendance à l'augmentation et sont de diagnostic plus difficile

Un SAM peut être associé à une LV ; il serait dû à une dysrégulation immunitaire favorisée par une hyperproduction de cytokines par un agent infectieux,

l'infection associée étant le plus souvent virale (virus d'Epstein-Barr, cytomégalovirus). Comme le montre une revue récente de 56 cas de SAM-LV, comprenant seulement huit adultes, celui-ci est principalement pédiatrique [197].

Le tableau classique comporte une fièvre (100 %), accompagnée parfois d'un syndrome tumoral fait d'hépatomégalie (50 %), splénomégalie (45 %) et des adénopathies multiples, indolores, de volume modéré (35 %). L'atteinte hépatique se manifeste dans 40 % des cas par un ictère et une cytolyse. Des manifestations cutanées sont observées dans 20 % des cas sous forme de rash cutané, d'ulcère et de nodules hypodermiques. Moins fréquemment, sont observés des troubles neurologiques, des épanchements séreux, des pneumopathies et une myocardite [198]. Biologiquement, l'hémogramme est constamment perturbé: on observe une bicytopénie (100%) et une pancytopénie (75%). L'anémie est souvent sévère, nécessitant des transfusions sanguines, et la thrombopénie est presque constante. D'autres anomalies sont évocatrices du SAM, telles une hypertriglycémie, une hyperferritinémie, une hypofibrinogénémie, une élévation des LDH et des récepteurs des interleukines-2 solubles. Une hypergammaglobulinémie est habituelle dans la LVI et le syndrome inflammatoire est important. L'étude des biopsies médullaires montre une accumulation des histiocytes activés avec une phagocytose érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire pouvant se voir chez 50 % des patients (Figure22). [199]

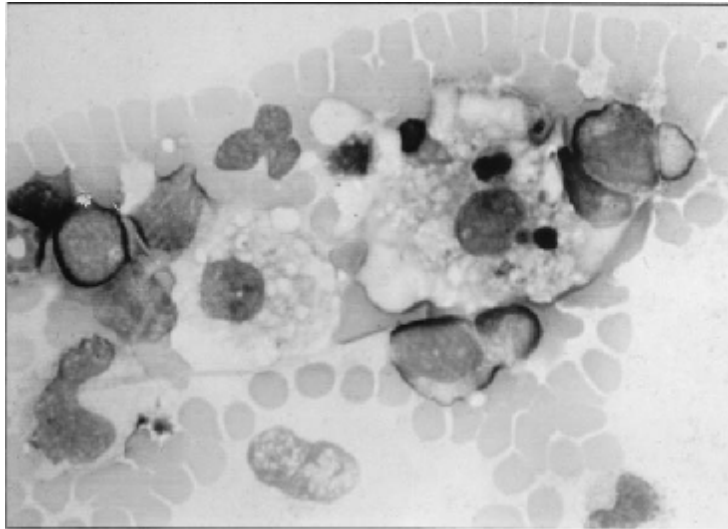


Figure 22 : macrophage hémophagocytaire chez un enfant atteint de LVI [198]

Le diagnostic est donc souvent difficile du fait de la similitude des signes cliniques et biologiques entre la leishmaniose viscérale et le SAM induit, il peut être posé devant la découverte d'une hémophagocytose médullaire sans que la LV soit reconnue contribuant ainsi au retard du diagnostic surtout dans les pays où la LVI sévit de façon sporadique et à un retard de traitement spécifique et l'éventuelle administration d'immunosuppresseurs avec de dramatiques conséquences [7]

L'évolution est grevée d'une mortalité globale élevée (environ 50 %), mais qui varie en fonction de l'âge et du terrain.

▼ SAM et autres parasites :

De très nombreux parasites peuvent être responsables de SAMI (Tableau 4') et l'anamnèse rigoureuse peut permettre de suspecter une étiologie parasitaire en cas de séjour en zone d'endémie [200].

- Des cas de SAMI ont été décrits lors d'infection à *Plasmodium falciparum* ou

Plasmodium vivax [201]. La persistance de la fièvre ou d'anomalies hématologiques malgré un traitement antipaludéen adapté doit alors faire évoquer le diagnostic de SAM [202].

- Plus rarement et le plus souvent sur terrain immunodéprimé, ont été rapportées d'autres infections: anguillulose disséminée, pneumocystose, aspergillose, toxoplasmose, cryptococcose, candidose [7].

a.4 : les SAM et infections bactériennes :

Les infections bactériennes sévères peuvent évoluer vers un SAM, prenant, dans ce contexte, la forme d'une défaillance multiviscérale, tableau fréquemment rencontré en réanimation. Une étude prospective en réanimation a montré que le myélogramme systématique chez des patients thrombopéniques au cours d'un choc septique objectivait une hémophagocytose dans 60 % des cas. Ce travail souligne que l'hémophagocytose est probablement sous-estimée, surtout au cours des syndromes septiques sévères, et qu'elle pourrait expliquer en partie les pancytopénies observées dans ce cadre nosologique [36, 88]

Lors d'un syndrome septique, l'existence d'une fièvre élevée associée à une atteinte d'une ou plusieurs lignées hématologiques, une hypertriglycérémie et une hyperferritinémie doit systématiquement faire évoquer le diagnostic de SAMI chez les patients de réanimation.

- Une association particulièrement fréquente avec le SAM est indiscutable avec les infections à mycobactéries (*M. tuberculosis* ou autres) [203]

Une revue récente a regroupé les 37 cas publiés de SAM associés à la tuberculose (SAM-BK) [204]. Les auteurs ne notaient pas de particularité quant à la présentation clinique de ces SAM-BK par rapport à la définition diagnostique actuellement admise [66]. Plus de 80 % des patients présentaient des localisations tuberculeuses extrapulmonaires. La mortalité rapportée était de 50 %. Tous les patients qui n'ont

recu aucun traitement antituberculeux sont décédés. la grande diversité des cas rapportés, tant sur le plan de l'infection tuberculeuse causale que des traitements recus, ne permet pas de retenir de conclusions thérapeutiques. Il n'existe actuellement aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des SAM-BK. [88]

- L'association fièvre typhoïde et SAM est rarement décrite mais devrait être connue car elle ne semble pas si rare en milieu tropical [205]
- D'autres germes ont été décrits à l'origine du SAM comme *Peptostreptococcus* ou *Pseudomonas aeruginosa* [206], rickettsies, légionnelles, chlamydiae, brucella, borréliose, babésiose, staphylocoque, pneumocoque, *E. coli* et autres bacilles à gram négatif. [88,207]

b. Les SAM associés à une néoplasie :

L'hémophagocytose peut s'associer, compliquer ou même révéler unenéoplasie évolutive. Le pourcentage des SAM attribuables à une maladie néoplasique est difficile à préciser, variable selon les séries.

L'étiologie la plus fréquente dans ce groupe de SAM est le lymphome de haut grade de malignité, pouvant être de différents types, mais essentiellement (70 % des cas) non hodgkinien de phénotype T ou NK. [36]

b.1 : Les hémopathies : 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 [7]

Dans les lymphomes, le SAM pourrait résulter d'une synthèse anormale de cytokines par les cellules tumorales, stimulant directement les macrophages ou inhibant les fonctions cytotoxiques des lymphocytes T, avec pour conséquence l'augmentation de la charge virale EBV et leur activation secondaire (comme cela est constaté dans les lymphohistiocytoses familiales de l'enfant) [36]. Le lymphome

n'est pas toujours facile à mettre en évidence, une faible masse tumorale pouvant être responsable d'une hémophagocytose sévère. L'impériosité du diagnostic peut imposer des gestes invasifs (biopsie médullaire ou ganglionnaire, biopsie hépatique, voire splénectomie). [7]

Jaffe et al. montrent en 1983 que la plupart des « histiocytoses malignes » avec hémophagocytose sont en fait des lymphomes non hodgkiniens T [208]. Dans la série de Su et al. [209], sur les 23 patients atteints de lymphome avec activation macrophagique, 15 présentaient des lymphomes T associés à l'EBV. Cette entité hématologique désormais bien connue, est marquée par une hémophagocytose fréquente et extrêmement sévère puisque sur les 22 lymphomes T induits par l'EBV rapportés par Yao et al. [210], 15 patients sont décédés d'un SAM d'évolution fulminante.

Dans les lymphomes B, la fréquence du SAM est bien moindre : 7 cas de SAM sur 105 lymphomes B dans la série de Miyahara et al. [211]. À signaler cependant que dans la population d'Extrême- Orient, le pourcentage de lymphomes B parmi les lymphomes compliqués d'hémophagocytose est plus élevé qu'en Occident, atteignant 48 % dans une série japonaise [212].

La maladie d'Hodgkin se complique plus fréquemment de SAM que les autres hémopathies B. Beaucoup plus rarement sont rapportés des cas de SAM secondaires à des leucémies aiguës à lymphocytes NK ou de phénotype T [7].

Les autres hémopathies pouvant être associées au SAM sont : myélome multiple, myélodysplasie, syndromes myéloprolifératifs.

b.2 : Les tumeurs solides : [14, 36]

La lymphohistiocytose a été décrite, de façon assez rare et souvent à des stades avancés, en association avec de multiples types de cancers notamment lorsqu'il existe des métastases médullaires:

- mélanome
- cancer de la prostate
- cancer du pancréas
- cancer pulmonaire à petites cellules
- cancer de l'ovaire
- carcinome gastrique ou colique
- cancer du nasopharynx
- tumeur germinale médiastinale
- Sarcomes divers: rhabdomyosarcome, angiosarcome.

Les SAM associés à des néoplasies sont moins fréquents chez l'enfant que chez l'adulte. La leucémie lymphoblastique aigue, Le lymphome anaplasique à grandes cellules et les lymphomes au dépend des cellules T et NK sont rapportées comme étant les hémopathies les plus fréquemment associées au SAM chez l'enfant [58]. Le lymphome à cellules T/NK de type nasal associé au SAM est rarement rapporté chez l'enfant [213]

c. Les SAM associés à une maladie systémique et auto-immunes:

L'hémophagocytose a été décrite au cours de certaines pathologies auto-immunes ou inflammatoires chroniques. Il est souvent difficile de préciser si l'activation macrophagique est secondaire à la maladie auto-immune ou à une infection latente survenant chez des patients recevant très souvent un traitement immunosuppresseur au long cours ou à une association à un lymphome [214]. Cependant, dans plusieurs cas décrits dans la littérature, l'hémophagocytose révèle la maladie auto-immune et répond de façon étonnante aux immunosuppresseurs, ce qui semble écarter un SAM réactionnel à une infection secondaire. [36]

- En effet, la pathologie auto-immune la plus fréquemment associée au SAM est la est l'arthrite chronique juvénile [215,216, 217]. Janka décrit dans sa propre expérience [2] de subtiles différences qui seraient plus en faveur du diagnostic de SAM : une protéine C réactive très élevée, une cytopénie modérée, des taux de ferritine extrêmement élevés, une érythropoïèse diminuée sur le myélogramme, des taux plus élevés d'IL1 β , de TNF α et d'IL6. [58]
- Plusieurs cas de lupus érythémateux systémique avec hémophagocytose sont signalés dans la littérature, avec une fréquence de 2,4 % dans la série de Wong et al. [218]. Le SAM associé au lupus érythémateux disséminé présente certaines caractéristiques : une protéine C réactive peu élevée, la rareté de l'hépatosplénomégalie et surtout la fréquence de l'atteinte cardiaque, qui touche deux patients sur trois, à type de péricardite ou de myocardite [55]
- La lymphohistiocytose a été rapportée dans d'autres pathologies telles que la périartérite noueuse, maladie de kawasaki [219], sarcoïdose, entéropathies inflammatoires [220], sclérodermie, ou syndrome de Sjögren, maladie de Kikuchi, maladie de Weber- Christian [36]

Chez l'adulte la plus importante série publiée de maladies de système compliquées de SAM est celle de Dhote et al. [221] en 2003 qui retrouvent sur une série de 26 patients atteints d'immunopathies avec SAM (Tableau 32). Dans la plupart des cas le SAM est rapporté à une infection active : virale, bactérienne, mycobactérie

Tableau 32 : Étiologies des maladies de système compliquées de syndrome d'activation lymphohistiocytaire [221]

	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
Sclérodermie	1	3,8
Connectivites mixtes	1	1
Gougerot-Sjögren	1	3,8
Syndrome de Kawasaki	1	3,8

d. Les SAM post chimiothérapie :

Plusieurs cas de SAM après chimiothérapie ont été rapportés [222,223], dans le myélome [224], la leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, le lymphome de Burkitt [225]. Certaines drogues semblent plus particulièrement aptes à déclencher un SAM, comme le méthotrexate [226]

Il est difficile de faire la part entre ce qui revient à la pathologie néoplasique, aux complications infectieuses qui lui sont liées et à la chimiothérapie. Néanmoins, il faut savoir penser au développement d'une LH devant un tableau de neutropénie fébrile persistant, car dans ce cas un traitement par corticoïdes peut amener à une récupération hématologique rapide [225] .

e. Les SAM et transplantation d'organes : [14]

Le SAM constitue une complication rare de la transplantation d'organes, il a été décrit dans la greffe hépatique, rénale, cardiaque et intestinale. La série de Karras et al. [227] rapporte 17 observations chez des patients greffés rénaux et permet de préciser les caractéristiques de la LH post-transplantation d'organe. Les deux tiers des patients avaient reçu un conditionnement à la greffe par sérum antilymphocytaire. Le délai moyen entre la transplantation et la LH était de 52 jours. La présentation clinique correspondait aux critères classiques de définition de la LH. Une cause infectieuse était retrouvée dans la majorité des cas : virale chez neuf patients (CMV, EBV, HSV6 ou HSV8), bactérienne chez trois patients (tuberculose ou infection à Bartonella), parasitaire chez deux autres (toxoplasmose ou infection à Pneumocystis carinii). Un traitement immunosuppresseur ou une infection pouvant par eux-mêmes déclencher une LH.

f. Les SAM secondaire à d'autres étiologies : [14, 36]

Divers facteurs ont été incriminés dans la survenue d'une activation macrophagique, sans que leur rôle ne soit reconnu de façon certaine (probablement par le biais d'altérations des fonctions du système immunitaire ou d'infections associées). On note ainsi plusieurs cas d'hémophagocytose associée à :

- Ø la prise de certains médicaments (phénytoïne, acide valproïque)
- Ø splénectomie
- Ø la nutrition parentérale avec des solutés lipidiques
- Ø une transfusion sanguine
- Ø une vaccination.
- Ø Intoxication éthylique chronique

On retiendra également la survenue fréquente d'hémophagocytose dans certaines maladies métaboliques : les glycogénoses et l'intolérance aux protéines dibasiques avec lysinurie

Ø Dans de rares cas, aucune étiologie n'est mise en évidence : syndrome hémophagocytaire « idiopathique ». [14]

Dans notre étude les étiologies sont dominées par les causes infectieuses (75%) avec une prédominance de la leishmaniose viscérale infantile retrouvée chez 8 patients (66,67%), l'hépatite virale A n'est présente que chez un seul cas (8,33%) Ces résultats rejoignent en partie ceux des études de Diaz [81] et Gupta [84] et Reiner [9] ou les causes infectieuses sont responsables de SAM dans 49,9%, 42% et 60,8% des cas respectivement. Dans la série de Diaz [81] l'agent infectieux le plus incriminé est l'EBV (22,7%) alors que la leishmaniose n'est responsable que de 18,2% des SAM.

Chez l'adulte l'EBV et le CMV sont les virus les plus fréquemment associés au SAM comme le montre les séries de Tsuda [105] (EBV dans 30,4% des cas), et la série de Reiner [9](CMV dans 52,6% des cas)

Dans notre série le SAM a été associé également à l'histiocytose langerhansienne chez un cas (8,33%).

L'étiologie reste inconnue chez 2 patients dont l'âge est moins de 2ans (16,67%) d'où la nécessité d'approfondir le bilan étiologique notamment la recherche d'anomalies génétiques responsables des formes primaires de SAM.

Le tableau ci-dessous compare le profil étiologique de notre étude avec d'autres séries

Tableau 33 : Etiologies du SAM selon différentes séries

		Risdal [17] 1979	Reiner [9] 1988	Wong [109] 1992	Tiab [78] 1996	Tsuda [105] 1997	Gupta [84] 2009	Diaz [81] 2009	Notre série
Nbre de patients		19	23	40	23	23	38	22	12
Enfants/adultes		6/13	0/23	3/37	6/17	0/23	E	E	E
SAM primaires		5 (26,3%)	-	-	4 (17,4%)	-	NM	6 (27,2%)	-
SAM Secon daires	Infect Virale						42%		
	- EBV	1 (5,2%)	1 (4,3%)	1 (2,5%)	1 (4,3%)	7 (30,4%)		5 (22,7%)	-
	- CMV	10(52,6%)	7 (30,4%)	-	2 (8,7%)	3 (13%)		-	-
	- HSV	1 (5,2%)	4 (17,4%)	-	-	-		1 (4,5%)	-
	- VIH	-	2 (8,7%)	1 (2,5%)	5 (21,7%)	-		-	-
	- HVA	-	-					-	1(8,33%)
	Infections bactériennes	-	6(26%)	10 (25%)		-	NM		
	-mycobactéries -salmonelle				5 (21,7%)			1 (4,5%)	-
	Infections parasitaires/ fongiques :	-	4(17,4%)	-	-	-	NM		
	- Leishmaniose							4 (18,2%)	8 (66,67%)
	Néoplasie :	-					21%	3 (13,6%)	-
	-Hémopathie Lymphome Autre - cancer solide		3 (13%) 2 (8,7%) 1 (4,3%)	16 (40%) 1 (2,5%) 1 (2,5%)	11(47,8%) 2 (8,7%) 0%	2 (8,7%) 1 (4,3%) 1 (4,3%)		1: type T 1: LAL 1:rhabdomyosarcome	
	Maladie systémique	1 (5,2%)	6 (26%)	4 (10%)	0	3 (13%)	NM	-	-
	Maladies inflammatoires	-	-	-	-	-	37% : ACJ	2 (9,1%) : 1 : ACJ 1 : Crohn	-
	autres	-	-	-	-	-	NM		1(8,33%): HCL
SANS ETIOLOGIE		4 (21%)	2 (8,7%)	2 (5%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	-	-	2 (16,67%)

HCL : histiocytose langerhansienne

NM : non mentionné

V. Traitement:

Le traitement des syndromes hémophagocytaires est assez mal codifié, Il associe le traitement symptomatique toujours nécessaire et le traitement spécifique chaque fois que le mécanisme de l'activation a pu être élucidé.

Le SAM nécessite une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi importante que rapide. Dans les formes sévères (avec facteurs de mauvais pronostic), le traitement doit être instauré en urgence.

1. Buts du traitement : [58]

Le SAM correspond à l'exacerbation d'une réaction inflammatoire qui repose en fait sur un déficit des fonctions cytotoxiques des cellules T et des NK. Les buts du traitement sont :

- Le contrôle de la réaction inflammatoire excessive sévère responsable de la symptomatologie grave.
- Traitement de ou des facteurs favorisants et déclenchants du SAM pouvant contribuer au contrôle de l'inflammation (cas de la leishmaniose)
- Réduire l'activation monocyttaire

2. Les moyens thérapeutiques : [7, 36,88]

a. Les traitements symptomatiques:

Le traitement symptomatique doit être instauré rapidement, il consiste à :

- Suppléer les défaillances d'organes
- Corriger les troubles hydroélectrolytiques fréquents dans cette pathologie (restriction hydrique, épuration extrarénale si nécessaire)
- Corriger les troubles de la coagulation
- Réaliser des transfusions itératives nécessaires devant des pancytopénies souvent très profondes

- Administrer une antibiothérapie empirique nécessaire devant tout épisode de leucopénie fébrile.

L'utilisation de facteurs de croissance (granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]) pour lutter contre la neutropénie est controversée. Certains auteurs rapportent une exacerbation du SAM sous G-CSF [228] tandis que d'autres la recommandent [5, 229]. L'administration de granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) est en revanche unanimement proscrite [38].

Une splénectomie peut être envisagée, en dernier recours si la cytopénie sanguine est profonde et surtout s'il existe un hypersplénisme. Mais son efficacité est transitoire [4]

b. Le traitement spécifique du SAM:

Le traitement spécifique de l'hémophagocytose, dont l'instauration doit être précoce, n'est pas codifié et il n'existe actuellement aucune recommandation. Étant données la rareté de ce syndrome et l'hétérogénéité des patients affectés, il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé contrôlé sur le sujet.

Il a pour but d'atténuer la réponse inflammatoire et de contrôler la prolifération cellulaire, en utilisant des produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et cytotoxiques. [88]

- Les corticoides :

Le traitement anti-inflammatoire repose essentiellement sur les corticoïdes, qui inhibent les fonctions lymphocytaires cytotoxiques, la sécrétion de cytokines ainsi que les fonctions des cellules dendritiques.

La dexaméthasone traverse mieux la barrière hématoencéphalique que d'autres corticoïdes, son utilisation est à privilégier dans les cas où existe une atteinte neurologique. Néanmoins, il pourrait être utile d'effectuer des injections intrathécales de dexaméthasone chez les patients présentant des signes neurologiques non rapidement résolutifs par le traitement systémique. L'intérêt des

formes liposomiques de corticoïdes, qui auraient l'avantage théorique de mieux pénétrer dans les macrophages, reste à démontrer. [55]

- Les immunoglobulines [55]

Les gammaglobulines intraveineuses sont souvent utilisées dans les LH, bien que l'on ne dispose pas d'essai randomisé démontrant leur réelle efficacité, mais un taux de réponse global de près de 60 % est avancé. Elles sont plus efficaces dans les LH d'origine infectieuse (78 % de réponses) que dans les autres étiologies (39 % de réponses) [230], avec une inefficacité notable dans les LH associées aux lymphomes ou autres pathologies malignes.

Chez l'enfant Les Ig polyvalentes ont montré une certaine efficacité dans les formes de SAM secondaires à des infections virales. Dans les formes familiales, elles ne sont pleinement efficaces que dans les épisodes sans signes de gravité [7].

Il est nécessaire d'instituer le traitement par Ig pendant la phase précoce d'installation de la LH, correspondant à la période d'augmentation des taux de ferritine, dont la diminution sert de marqueur d'efficacité du traitement [231].

Les mécanismes présumés de leur efficacité sont multiples : clairance des agents pathogènes ayant déclenché la LH ou de superantigènes, régulation du réseau anti-idiotypique et cytokinien, saturation des récepteurs Fc.

- Etoposide (VP16) :

L'étoposide est un produit cytotoxique (dérivé de la podophyllotoxine) inhibant l'entrée en mitose des cellules tumorales par inhibition de topo-isomérase. Bien que non spécifique, il a un tropisme particulier pour la lignée monocyte-macrophage et présente un effet cytostatique en particulier sur les lymphoproliférations T, et son utilisation, en association à la ciclosporine, est naturellement justifiée dans ce contexte. Son efficacité dans le SAM est rapportée de longue date, et validée par plusieurs protocoles [149].

L'étoposide peut avoir un effet antiviral sur l'EBV en bloquant l'expression de l'Epstein Barr Nuclear Antigen. Ce qui explique la mortalité très élevée observée chez des patients atteints de LH liée à l'EBV et ne recevant pas d'étoposide de façon précoce [232]. L'administration précoce du VP16 influe sur la survie à long terme (90 vs 56% en cas d'administration retardée).

Les effets leucémogènes à long terme, la cardiotoxicité, la majoration transitoire de la neutropénie et l'incapacité de traverser la barrière hémato-méningée ne sauraient être des obstacles à sa prescription en urgence dans les formes graves, compte tenu de sa rapidité d'action (24-48 heures). La poursuite du VP16 sera ensuite discutée en fonction de l'étiologie. [36]

- La ciclosporine A : est un agent immunosuppresseur qui inhibe les fonctions lymphocytaires en intervenant dans les premières étapes de l'activation des lymphocytes T et entraînant une défaillance de la transcription des gènes responsables de l'activation dite « précoce » tels les gènes codant pour les cytokines [233], elle agit également en inhibant l'expression de l'IL-6, l'IL-1, TNF- α , la nitrite-oxyde synthétase et la cyclo-oxygénase 2 [234].

Si de nombreux cas cliniques font état de son efficacité, il n'existe pas non plus d'essai randomisé le démontrant. Étant donné que la ciclosporine exerce un effet antitumoral direct sur les lymphoproliférations T, son utilisation est probablement utile dans ce contexte particulier.

- Anti-TNF α :

Divers types de traitements ont été appliqués à la LH, en particulier le blocage du système du TNF par des anticorps anti-TNF α (infliximab et etanercept) [235, 236]

Si des succès ont été obtenus, la plus grande circonspection doit être de mise dans ce type de traitement dont on a pu montrer, dans la polyarthrite rhumatoïde, qu'il pouvait au contraire déclencher une LH, peut-être par le biais d'un effet facilitant sur le développement d'infections [55]

- Les globulines anti-thymocytes : peuvent être l'équivalent de l'étoposide dans les situations où la maladie est réfractaire, mais leur utilisation est limitée à cause de leur coût et de leurs effets secondaires (immunodépression sévère, réactions allergiques) [237]

- Plasmaphérèse :

La plasmaphérèse peut atténuer l'hypercytokinémie, elle a donné des résultats positifs dans la majorité des cas rapportés [238]

- La greffe allogénique de la moelle osseuse :

Réservée aux patients ayant une forme familiale ou réfractaire de SAM [55]

- Autres :

- o Méthotrexate :

Les injections intrathécales de méthotrexate associées à la corticothérapie avaient permis de traiter les atteintes du système nerveux central [36], fréquentes et très péjoratives dans les formes pédiatriques de SAM. Karras. Néanmoins le methotrexate peut potentiellement déclencher un SAM. [239, 240]

- o La fludarabine : est un antimétabolite purinique qui entraîne une immunosuppression profonde en agissant sur les cellules NK et les lymphocytes T. Il a démontré son efficacité dans la lymphohistiocytose familiale. [241]
 - o L'inhibition de l'activation des lymphocytes T via le blocage de la chaîne α du récepteur de l'IL2 a été utilisée avec succès dans un cas de LH de l'enfant [242]

C. Traitements étiologiques :

Le traitement de la pathologie causale dès qu'elle est identifiée est primordial.

- Traitement anti-infectieux [88]

Le traitement spécifique de l'agent causal infectieux s'impose dès que ce dernier a été identifié. Ceci est d'autant plus vrai que les traitements spécifiques de la LH ont une action immunosuppressive qui pourrait aggraver l'évolution de la pathologie infectieuse. Cependant, dans certaines étiologies (notamment les SAM-EBV), le traitement antiviral n'est pas déterminant du pronostic du SAMI.

Un bénéfice du traitement antiviral n'a été retrouvé que pour les SAMI liés à l'infection par hépès simplex virus, varicelle zona virus et cytomégalovirus [243,244]. Cependant, certains auteurs ont récemment remis en cause l'efficacité du ganciclovir dans les SAMI associés au CMV chez l'adulte immunocompétent, considérant que les effets secondaires du traitement antiviral surpassaient les bénéfices attendus [245].

L'aciclovir s'avère inefficace dans les SAM-EBV, probablement en raison de sa faible activité antivirale anti-EBV.

Le pronostic particulièrement sombre des SAM-EBV conduit à recommander un traitement immunomodulateur et/ou cytotoxique précoce et agressif [246].

L'administration d'un traitement spécifique adapté est indispensable dans les SAMI d'origine bactérienne, fongique ou parasitaire.

- Chimiothérapie et immunosuppresseurs :

Le diagnostic de néoplasie ou de maladies de système nécessite un traitement et une prise en charge spécifique et urgente pouvant se confondre avec le traitement spécifique du SAM. [7]

3. Les indications:

a. Les SAM primaires :

Le traitement des formes de SAM associées à un déficit immunitaire primitif relève essentiellement de la greffe de cellules souches allogéniques.

- Le protocole HLH-94 : est destiné à des enfants ayant une forme familiale de SAM, mais aussi une forme récurrente ou persistante [247, 248] dont les résultats permettent de disposer d'une base rationnelle dans la gestion des LH 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 la ciclosporine A associée à des bolus de dexaméthasone alternant avec de l'étoposide, [247] . Les injections intrathécales de méthotrexate sont recommandées chez les patients présentant des manifestations neurologiques (SNC) ou des anomalies du LCR (pléiocytose) [139']

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 LH [247]. Cette phase de chimiothérapie est indispensable avant la greffe, même autologue, car « l'orage cytokinien » déclenché par cette procédure peut exacerber la LH.

- 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 sans maladie à 3 ans de 62 %, la majorité des décès (17 sur 25) étant dus aux complications de l'allogreffe.

Étant donné que la distinction entre LH familiale primitive par déficit immunitaire et LH secondaire est parfois difficile, Horne et al.[249] ont essayé de prévoir, en se fondant sur le type de déficit des cellules NK, quels sont les patients qui auront a priori besoin d'une allogreffe. Parmi les quatre types définis par Schneider et al. [35], le type 3 correspond à un déficit complet de la cytotoxicité. Sur les 22 patients de

type 3 allogreffés, 14 ont survécu alors qu'à l'opposé sur les 14 patients de type 3 non allogreffés, 11 sont décédés, suggérant la nécessité de l'allogreffe plus particulièrement pour ce sous-type de gravité majeure [249]

b. Les SAM secondaires :

Chez les patients présentant des formes secondaires de SAM, le traitement étiologique et de soutien est le choix, la chimiothérapie et la thérapie immunosuppressive est réservée pour les cas sévères ou réfractaires.

▼ Les SAM post infectieux:

Le traitement spécifique, quelles que soient ses modalités, ne s'adresse qu'aux patients les plus graves, avec défaillance multiviscérale, dont la pathologie infectieuse causale est traitée.

En effet, hormis les SAM-EBV qui ne répondent qu'à la chimiothérapie [249], 60 à 70% des SAMI vont régresser sous traitement anti-infectieux et suppléance des défaillances d'organes [89].

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent à préconiser un traitement associant les corticoïdes (au moins 1 mg/kg par jour) à l'étoposide (VP-16) (100 à 150mg/m²) [2, 38, 66, 243].

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est actuellement pas recommandée dans le SAMI [252] par manque de preuves, mais quelques succès ont été enregistrés [88]

Ø SAM-EBV :

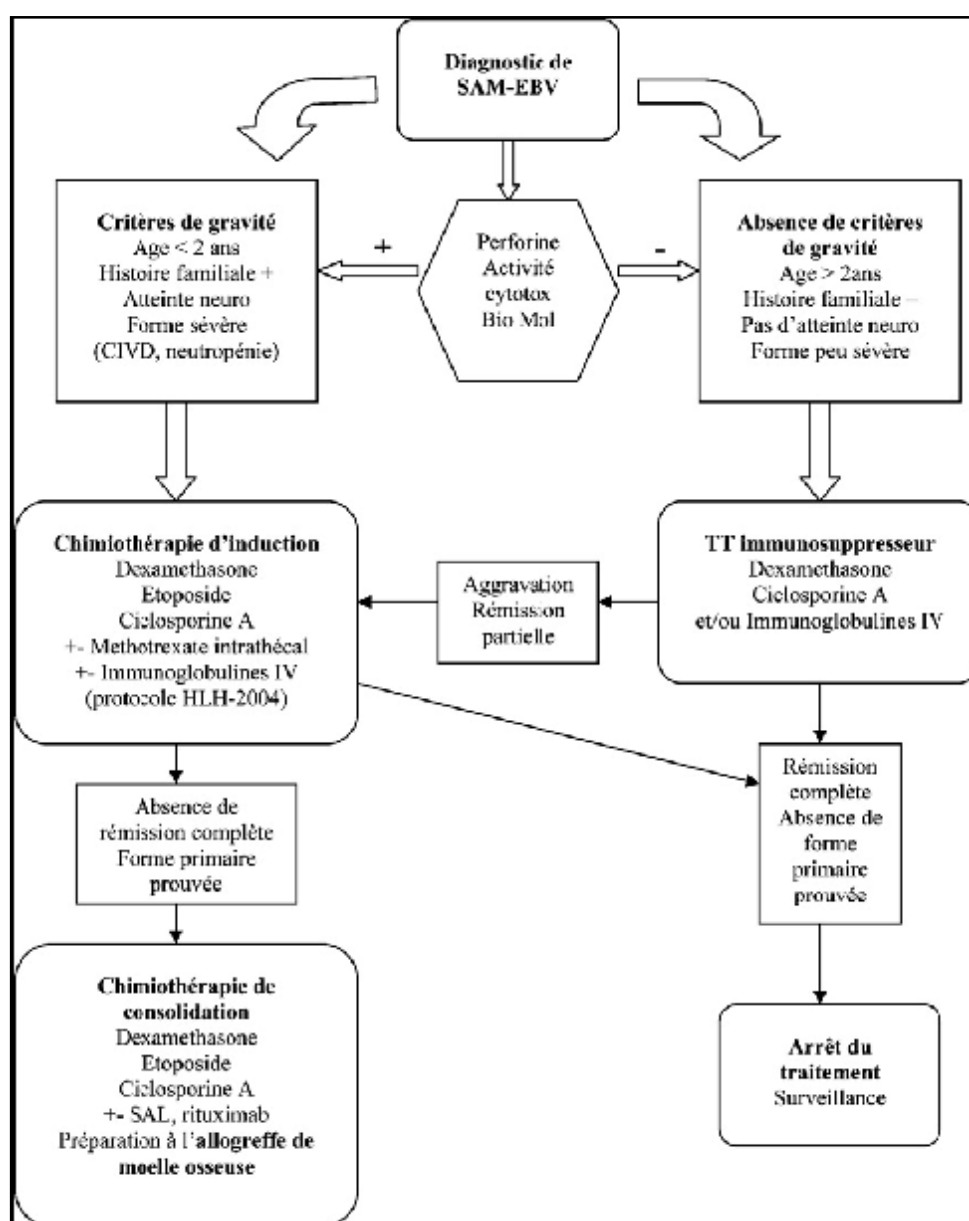


Figure 23 : Proposition d'algorithme décisionnel dans le SAM-EBV. N.B : noter l'importance de rechercher précocement de potentiels donneurs de moelle apparentés (dès le bilan initial en pratique).

Perforine : étude de l'expression de la perforine à la surface des cellules cytotoxiques.

Activité cytotox : étude de l'activité cytotoxique des cellules T CD8+ et NK. Bio Mol : études de biologie moléculaire (recherche de mutations) [150]

Ø SAM associé à la leishmaniose :

Le traitement de référence est l'amphotéricine B liposomale, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM [253, 354]. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice [197].

L'introduction des corticoïdes à fortes doses s'avère nécessaire en cas de non amélioration ou d'aggravation du tableau clinique pour empêcher une issue fatale. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice [197].

▼ SAM et hémopathies :

En attente de la caractérisation exacte de la prolifération lymphoïde, il paraît justifié d'utiliser d'emblée l'association de corticoïdes et de l'étoposide. [72]

▼ SAM et maladies auto-immunes ou maladies de système:

Dans les SAM associés à l'Arthrite Jvénile systémique ou au lupus l'association corticothérapie-cyclosporine sans étoposide est le traitement de choix donnant des résultats très satisfaisants [255], en l'absence d'amélioration clinique le protocole HLH-2004 est recommandé (figure 24)

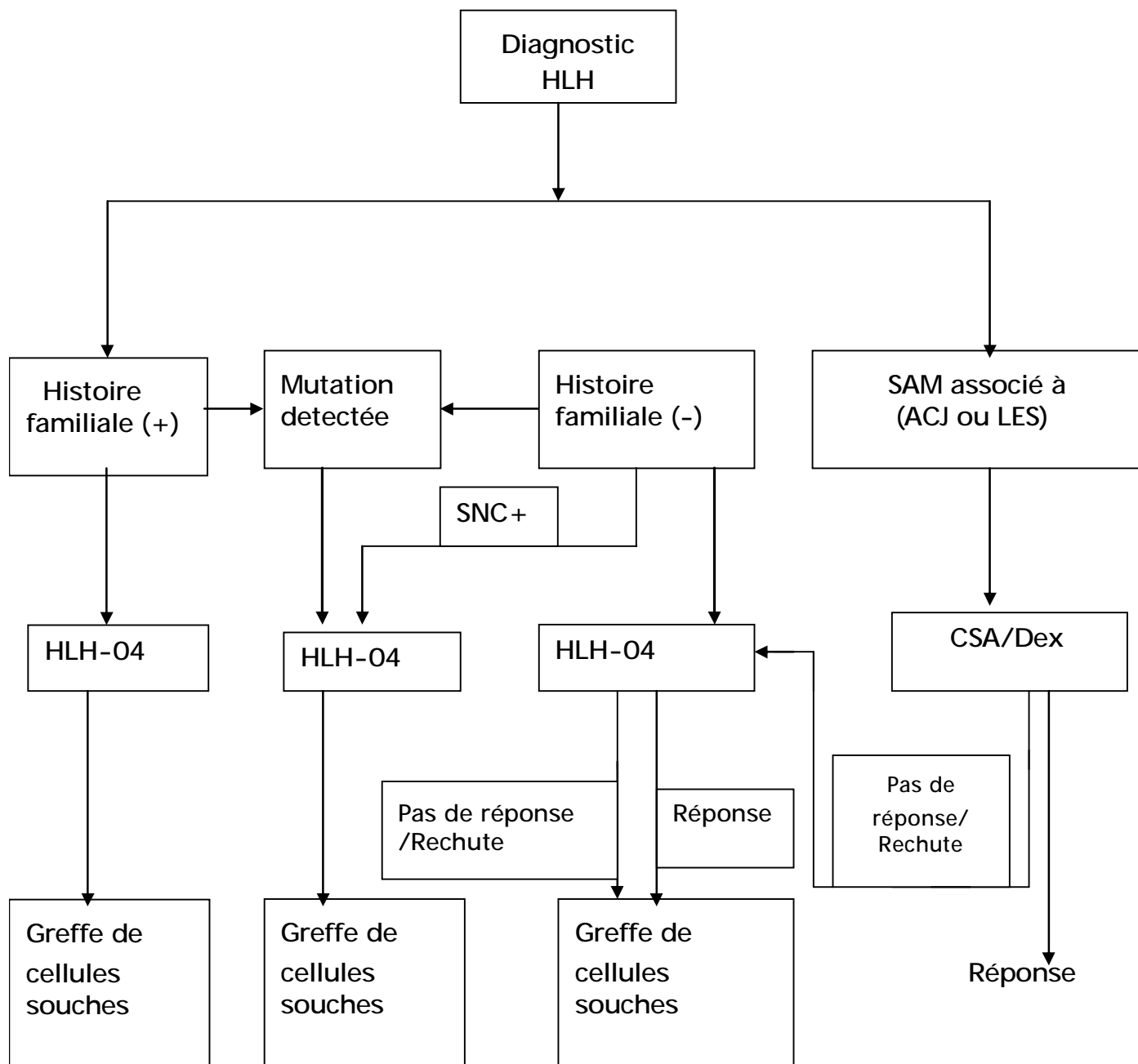
Dans la maladie de Still, les anticorps anti-TNF (Etanercept et Infliximab) [64] ont pu être proposés du fait du rôle majeur de cette cytokine dans la physiopathologie du SAM et de leur activité sur la maladie de fond. L'association d'Etanercept à la dose de 0,4 mg deux fois par semaine pendant quatre 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 [256].



Le protocole HLH-2004 : est le second protocole thérapeutique proposé par l'histiocyte society, apportant quelques modifications au protocole HLH-1994 :

- La cyclosporine est instaurée dès l'induction thérapeutique
- Association de la corticothérapie aux injections intrathécales de méthotrexate chez les patients ayant une atteinte du SNC
- L'étoposide doit être administré durant la phase de conditionnement des malades qui vont bénéficier d'une allogreffe des cellules souches [66]

Ce protocole est recommandé pour les patients présentant les critères diagnostiques du SAM excepté ceux présentant un SAM en association avec le lupus érythémateux systémique ou avec l'arthrite juvénile systémique [139'] (Figure 24)



HLH : Lymphohistiocytose hémophagocytaire

SNC+ : Atteinte du système nerveux central

CSA/Dex : Cyclosporine/Dexaméthasone

ACJ : Arthrite chronique juvénile

LES : Lupus érythémateux systémique.

Figure 24 : Traitement du SAM [139']

Dans notre série : tous les patients ont reçu un traitement symptomatique avec transfusion, antibiothérapie empirique, et antipyrétiques.

Chez les patients présentant un SAM associé à la leishmaniose viscérale, un traitement à base de N-méthyl-glucantime (80mg/kg/j) pour une durée de 3 semaines a été administré chez 7 patients soit dans 58, 34% des cas associé à la corticothérapie. Une patiente n'a pas reçu de traitement antimonie car elle est sortie contre avis médical. Gagnaire, et al. [198] rapportent une série de 12 enfants présentant un syndrome d'activation macrophagique associé à une LVI ; un seul cas a nécessité l'association des corticoïdes.

Cependant dans la série de Diaz [81], les 4 patients atteints de la leishmaniose ont été traités par l'amphotéricine B seule

Dans notre étude, le cas 4 (histiocytose langerhansienne + SAM) a reçu une corticothérapie

VI. Evolution-Pronostic:

Sous traitement bien adapté, l'évolution peut être favorable, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire peut être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois sans que cela ait une signification particulière. Les rechutes, une fois la guérison obtenue, semblent être exceptionnelles en dehors du contexte de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale. [102]. En absence de prise en charge rapide, l'évolution du SAM est fatale.

Le pronostic du SAM est globalement réservé avec un taux de décès de 22 à 62 % selon les études [7]. La cause du décès n'est pas toujours univoque:

complications propres au syndrome hémophagocytaire, évolution de la maladie associée. [102]

- ▼ La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est un syndrome constamment fatal si aucune thérapeutique n'est instaurée et la médiane de survie spontanée est de 2 à 3 mois [102]. La greffe de moelle allogénique a totalement modifié le pronostic des SAM héréditaires, Ainsi, selon le registre international de lymphohistiocytose familiale (122 patients) la survie à 5 ans est à peine de 10 % pour les patients traités par chimiothérapie conventionnelle (VP16- corticoïdes-méthotrexate intrathécal), alors qu'elle est de 66 % pour les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe [36, 152].
- ▼ 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 statut immunitaire antérieur (HIV, immunodéprimé).
- La gravité du syndrome hémophagocytaire associé aux virus dépend surtout du terrain sur lequel il survient. En effet, chez des sujets apparemment sains, il ne nécessite le plus souvent aucun traitement spécifique et la régression spontanée est de règle. À l'inverse, l'existence d'une immunodépression sévère, congénitale ou acquise, aggrave considérablement le pronostic. [102]. Les SAM-EBV sont de plus mauvais pronostic, Pour Imashuku et al, le délai d'administration d'étoposide (VP-16) était étroitement lié à la mortalité des SAM-EBV [257].
- Les SAM liés à une hémopathie maligne sont de mauvais pronostic [7]
- Lors d'une pathologie auto-immune, en dehors d'une immunodépression préalable, le traitement spécifique semble efficace sur l'évolution du syndrome hémophagocytaire. [58]

▼ Facteurs pronostiques : Tableau 34

L'analyse de quelques grandes séries a permis de dégager certains autres facteurs de mauvais pronostic, indépendamment de l'étiologie. Ainsi Kaito et al.[258] ont élaboré des facteurs de risque corrélés au décès des patients dans une série de 34 malades atteints de SAM réactionnel. Les facteurs retrouvés au cours de cette étude sont cliniques et biologiques. Ils comprennent :

- L'âge supérieur à 30 ans
- la nature de la pathologie sous-jacente
- le taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl
- plaquettes à moins de 100 000/mm³
- une ferritinémie supérieure à 500 µg/l
- Des produits de dégradation de la fibrine supérieurs à 10µg/mL
- une β -2 microglobuline supérieure à 3 µg/mL.
- une augmentation de la bilirubine sup à 22 µmol/l ou des phosphatases alcalines sup à 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. [118] dans leur série comprenant 30 patients avec SAM et atteinte hépatique, tout comme l'hypofibrinogénémie et la diminution du facteur V plasmatique.

Dans des plus petites séries, l'augmentation d'autres paramètres, non dosés de façon usuelle semble liée à une gravité plus importante: taux plasmatiques de TNF- α [50], d'IFNgamma, et le récepteur soluble à l'IL-2 [36]

Dhote et al. ont étudié les facteurs pronostiques de mortalité dans le SAM associé aux connectivites et aux vascularites [221]. Ils retrouvent trois facteurs

pronostiques majeurs : l'absence d'adénopathie au diagnostic ; une corticothérapie préalable et la thrombopénie [7]

Tableau 34 : Facteurs pronostiques [7]	
Cliniques	Biologiques
Age 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

La pertinence de ces facteurs de mauvais pronostic peut être discutée, ne serait-ce que du fait qu'ils comprennent une partie des critères diagnostiques actuellement reconnus. [88]

Dans notre série : L'évolution a été favorable chez 8 patients (66,67%) avec une amélioration clinique et biologique.

On a déploré 3 décès ce qui rejoint les données des séries de Tsuda [105] et Risdall [17]

Tableau 35: Mortalité du syndrome d'activation lymphohistiocytaire selon les études

Études	Nombre de cas	Nombre de décès	Pourcentage de décès (%)
Risdall [17] 1979	19	5	26
Reiner [9] 1988	23	7	30
Wong [109] 1992	40	18	45
Sailler [41] 1997	99	49	49
Tsuda [105] 1997	23	5	22
Kaito [258] 1997	34	20	59
Dhote [221] 2002	26	10	38
Notre série	12	3	25

CONCLUSION

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

Le pronostic, ainsi que le traitement de ce syndrome dépendent fortement de la pathologie causale. Les formes familiales de la maladie bénéficieront, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de la moelle, mais il n'existe pas encore de consensus sur la prise en charge symptomatique accompagnant le traitement étiologique dans les formes secondaires ou réactionnelles.

Les avancées récentes dans la compréhension de l'origine cellulaire du SAM permettront peut-être de mieux adapter les traitements et améliorer la survie des patients.

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

- La fréquence accrue de l'association leishmaniose viscérale infantile et SAM dans notre contexte suggère la nécessité d'évoquer le SAM devant toute présentation clinique grave ou atypique de la maladie.
- Guider les cytologistes et demander la recherche d'hémophagocytose devant tout tableau clinico-biologique évocateur de SAM.
- Si le contexte clinique et biologique est fortement suggestif, la répétition du myélogramme s'impose même s'il avait été considéré comme négatif.
- Demander un dosage du taux du récepteur soluble de l'IL-2 (sCD25) et une étude de l'activité NK en cas de suspicion de SAM
- Faire une étude génétique à la recherche des anomalies moléculaires responsables de SAM primaires chez les enfants de bas âge (< 2ans)
- La nécessité d'une coopération multidisciplinaire afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.

RESUME

RESUME:

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomo-clinique due à une stimulation inappropriée des macrophages. Il demeure une pathologie rare, caractérisée par des signes cliniques peu spécifiques et des éléments biologiques dont l'association doit faire évoquer le diagnostic. Il peut être primaire ou secondaire à diverses affections, son pronostic reste encore sombre.

Notre étude porte sur 12 cas de SAM hospitalisés et traités au sein du service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, sur une période de quatre ans, depuis octobre 2005, jusqu'à décembre 2009.

L'âge des patients est compris entre 6mois et 7ans avec un âge moyen de 2ans et demi, le sexe-ratio est à 1.

Cliniquement : une fièvre est notée dans 100% des cas, ainsi qu'une altération de l'état général, un déficit statural et ou pondéral dans 6 cas, une splénomégalie dans 100% des cas, une hépatomégalie chez 9 patients (75%), des signes cutanés chez 8cas (66,67%), un syndrome oedémato-ascitique dans 9 cas (75%), des signes pleuro-pulmonaires dans 4 cas (33,34%), hémorragies dans 2 cas (16,67%).

Sur le plan paraclinique : une pancytopénie chez 9 patients (75%), le taux d'hémoglobine est <9g/dl chez tous les patients, les plaquettes inférieures à 100000 chez tous les patients, la leucopénie était présente chez 9 patients, la VS a été accélérée dans tous les cas, une hypertriglycérémie chez tous les patients, 6 patients (86%) ont une hypofibrinogénémie, 7 patients (87,5%) ont une hyperferritinémie, des transaminases élevées notés chez 7 patients (58,33%), un TP bas chez 4 cas (44%), élévation de LDH chez 6 patients, hyperbilirubinémie chez 4patients (33,33%). Le médullogramme réalisé chez tous les patients, est normal chez 4 patients (33%), a objectivé la présence d'hémophagocytose chez 2 patients

(17%), présence de corps de leishmanies chez 7 patients (58%) et a été non concluant chez une patiente. Seuls 2 patients ont bénéficié d'une biopsie ostéo-médullaire et était non concluante, la biopsie cutanée a objectivé une histiocytose langerhansienne chez un patient. La sérologie de la leishmaniose positive chez 5 patients (56%), sérologie de l'hépatite virale A positive chez un seul patient.

Sur le plan étiologique, la leishmaniose viscérale représente 2/3 des cas (8 cas), on note un cas d'histiocytose langerhansienne, un cas d'hépatite virale A, l'étiologie reste inconnue chez 2 patients.

Sur le plan thérapeutique tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique, un traitement à base de Glucantime chez les patients présentant la leishmaniose et une corticothérapie chez 8 patients.

L'évolution était bonne dans la plupart des cas, néanmoins, on déplore 3 décès.

ABSTRACT:

Macrophage activation syndrome (MAS) is a clinicopathological entity due to an inappropriate stimulation of macrophages. It remains a rare pathology, which combines non-specific clinical signs and laboratory finding. It may be primitive, or secondary related to various diseases. This life-threatening disease have dark prognosis

We describe 12 cases of MAS, hospitalized and treated in paediatrics department of Fez, during four years, since October 2005 until December 2009.

The patients are between 6 months and 7 years, with 2 years and half as medium. The male to female ratio was 1.

Fever was observed within 12 cases (100%), deterioration of the general state, in 12 cases, deficiency or short stature and weight in 6 cases, splenomegaly in 100% of the cases, hepatomegaly in 9 patients (75%), skin symptoms in 8 cases, oedema within 9 cases (75%), pleuropulmonary signs in 5 cases (42%), and 2 children were show haemorrhagic syndrome (16,67%).

In the paraclinicals plan, the fundus Oculi was abnormal in 2 cases (papillary Hyperaemia and uveitis)

pancytopenia in 7 patients (58%) and bicytopenia in 5 patients (cases 42%) (hemoglobin level is <9g/dl all patients, platelets less than 100,000 in all patients, the leukopenia was present in 7 patients, VS was accelerated in all cases, hypertriglyceridemia in all patients, 6 patients (86%) have a low fibrinoginemia, 5 patients (71%) had serum ferritin, elevated transaminases rated in 7 patients (58%), a low TP in 4 cases (44%), elevated LDH in 100% cases, hyperbilirubinemia in 50%. The medullogram is normal in 4 patients (33%), has objectified the presence of hemophagocytosis in 2 patients (17%), presence of corps of Leishmania in 7 patients (58%) and was inconclusive in one patient. Only 2 patients received bone-marrow

biopsy and was inconclusive, skin biopsy has objectified a Langerhans cell histiocytosis (LCH) in a patient. The serology of leishmaniasis positive in 5 patients (56%), serology for hepatitis A virus positive in one patient.

On the etiology, visceral leishmaniasis is 2 / 3 cases (8 cases), there is a case of LCH, a case of hepatitis A virus, the etiology remains unknown in 2 patients.

Concerning treatment all patients received supportive treatment, treatment with Glucantime in patients with leishmaniasis and corticosteroids in 8 patients. The evolution was good in most cases, however, we regret 3 deaths

ملخص

متلازمة التنشيط البلعمي هي عبارة عن مجموعة أعراض ناتجة عن تحفز غير اعتيادي للبلعميات، لا تزال تعتبر مرضا نادرا، تتميز بمجموعة من الأعراض السريرية والبيولوجية. يجب أن يؤدي تشخيص متلازمة التنشيط البلعمي إلى بدء البحث عن أسباب المرض. يمكن لهذه المتلازمة أن تكون أولية أو ثانوية لأمراض متعددة لا تزال قائمة المآل.

تتناول دراستنا 12 حالة متلازمة التنشيط البلعمي تم علاجها في قسم الأطفال للمركز الاستشفائي

الجامعي الحسن الثاني بفاس ، منذ أكتوبر 2005 إلى غاية ديسمبر 2009

عمر المرضى يتراوح بين 6 أشهر و 7 سنوات مع متوسط عمر يبلغ سنتين ونصف.

لوحظ سريريا : حمى وتدهور الحالة الصحية عند جميع المرضى، ونقص الوزن أو قصر القامة في 6

حالات ، تضخم الطحال لدى جميع المرضى، تضخم الكبد عند 7 مرضى (58 %) والأعراض الجلدية في جميع الحالات أعراض صدرية عند 5 مرضى، نزيف لدى مريضين.

مستوى الهيموغلوبين اقل من 9 لدى جميع المرضى ، والصفائح الدموية أقل من 100،000 في

جميع المرضى وقلة الكريات البيضاء عند 7 مرضى ، فقط مريضين تلقيا خزعة نقي العظم ، ولم تكن قاطعة ، وخزعة من الجلد بينت وجود داء الأنسجة بخلايا لانغرهانس في جسم المريض. أمصال الليشمانيا كانت إيجابية عند 5 مرضى (56 %) ، علم الأمصال لفيروس التهاب الكبد إيجابي عند مريض واحد. سبب المرض ما زال مجهولا في حالتين المرضى

تلقى جميع المرضى علاجاً للأعراض، 7 مرضى (58 %) استفادوا من علاج خاص لداء الليشمانيات،

علاجاً بالقشرية عند 8 مرضى (67 %)

التطور كان جيدا في معظم الحالات ، ومع ذلك ، فإننا سجلنا 3 وفيات.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Lindemann TL, Greene JS.

Persistent cervical lymphadenopathy in an adolescent with Epstein-Barr induced hemophagocytic syndrome: manifestations of a rare but often fatal disease.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69(7):1011-4.

[2] Janka GE.

Hemophagocytic syndromes.

Blood Rev 2007; 21:245-53.

[3] Lambotte O, Méchaï F.

Syndrome d'activation macrophagique.

La lettre de l'Infectiologue 2007; XXII (3).

[4] Flechaire A, Colle B, Bernard P, Dupuy O, Philippe P

Les syndromes hémophagocytaires.

Rev Méd Interne 1996 ; 17 : 157-162

[5] A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier

Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose)

Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407-414

[6] Mongkonsritragoon W, Li CY, Phylliky R.

True malignant histiocytosis.

Mayo Clin Proc 1998; 73: 520-8

[7] Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E.

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation.

Réanimation 2005; 14:604-13

[8] Scott RB, Robb-Smith HT

Histiocytic medullary reticulosis.

Lancet 1939; 2: 194-198

[9] Reiner AP., Spivak JL.

Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and review of the literature.

Med (Baltimore) 1988; 67: 369-88.

[10] Farquhar JW, Claireaux AE.

Familial haemophagocytic reticulosis.

Arch Dis Child 1952; 27: 519 - 525

- [11] Marshall AHE.
Histiocytic medullary reticulosis.
J Pathol Bacter.1965; 71:61-71.
- [12] Greenberg E., Cohen D.M., Pease G.L., Kyle R.A.
Histiocytic medullary reticulosis.
Proc.Mayo.Clin.1962; 37: 271-83.
- [13] Rappaort H.
Tumors of hematopoietic system.
Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966, 3(8): 49-63.
- [14] Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL.
Syndrome d'activation monocytemacrophagique.
Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie 1996; 13-012-G-10: 10.
- [15] Zinkhan WH, Medearis DN, Osborn JE.
Blood and bone marrow findings in congenital rubella.
J.Pediat.1967; 71:512-24.
- [16] Chandra P., Chaudherry SA., Rosner F.
Transient histiocytosis with striking phagocytosis of platelets, leukocytes and erythrocytes.
Arch.Intern.Med.1975; 135:989-91.
- [17] Risdal RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour Jr. HH, et al.
Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis.
Cancer 1979; 44:993-1002.
- [18] Risdal RJ, Brunning RD, Hernandez JL, Gordon DH
Bacteria-associated hemophagocytic syndrome.
Cancer 1984; 54: 2968-2972
- [19] Cohen RA, Hutter Jr. JJ, Boxer MA, Goldman DS.
Histiocytic medullary reticulosis associated with acute Epstein-Barr (EB) virus infection.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1980; 2:245-8.
- [20] Ezdinli EZ, Kucuk O, Chedid A, Sinclair TF, Thomas K, Singh S, et al.
Hypogammaglobulinemia and hemophagocytic syndrome associated
With lymphoproliferative disorders.
Cancer 1986; 57:1024-37.

- [21] Malone M.
The histiocytoses of childhood.
Histopathology 1991; 19: 105-19.
- [22] Chan JFK., NG CS., Law CK. et al.
Reactive hemphagocytic syndrome: a study of 7 fatal cases.
Pathology.1987; 19: 43-50.
- [23] Writing Groups of the histiocyte society
Histiocytosis syndromes in children.
Lancet, 1987, 24, 208-209.
- [24] G. Sebahoun
Hématologie clinique et biologique
Arnette. 1998,125-127.
- [25] J. Breton-Gorius, F. Reyer, H. Rochant, J. Rosa
L'hématologie de Bernard Dreyfus 1999, 138-145
- [26] Gritta Janka and Udo zur Stadt
Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
American Society of Hematology
Hematology; 2005: 82-88
- [27] Langervoort HL, Cohn ZA, Hirsch JG et al.
The nomenclature of mononuclear phagocyte cells.
In R Van Furth: Mononuclear phagocytes, Blackwell Oxford, 1970
- [28] Colombat Ph.
Hématologie pratique
Paris : Doin, 1991. 39-41.
- [28'] Marc Zandecki
Hématologie biologique
Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France
- [29] Foucar K, Foucar E
The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts.
Semin Diagn Pathol 1990 ; 7 : 4-18
- [30] SEBAHOUN G.
Hématologie clinique et biologique
Arnette. 1998, 125-127.

[31] Johnston RB

Monocytes and macrophages.

N Engl J Med, 1998, 318: 747

[32]: Murray HW

Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge.

Ann Inter Med, 1988, 108: 595.

[33] De Totto EH, Catterall JR, Remington JS

Activity of recombinant tumor necrosis factor on toxoplasma gondii and trypanosome cruzi.

J Immunol, 1986, 137: 1342.

[34] Praloran V

Structure, biosynthesis and biological roles of monocyte-macrophage colony stimulating factor (CSF1 or M-CSF).

Nouv Rev Fr Haematol 1991; 33: 323-333

[35] Akashi K, Hayashi S, Gondo H et al.

Involvement of interferon gamma and macrophage-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults.

Br J Haematol 1994 ; 87 : 243-250

[36] A. Karras, O. Hermine

Syndrome d'activation macrophagique

Hemophagocytic syndrome

La revue de médecine interne 23 (2002) 768-778

[37] Larroche C, Mouthon L.

Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS).

Autoimmun Rev 2004; 3:69—75.

[38] Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C.

Infections associated with haemophagocytic syndrome.

Lancet Infect Dis 2007; 7:814—22.

[39] 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.

- [40] Tsuda H, Fujisao S.
Th1/Th2 milieu in adult hemophagocytic syndrome.
Acta Haematol 1999; 101:157–60.
- [41] Sailer L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, Corberand J, Arlet P.
Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles: étude rétrospective chez 99 patients.
Rev Med Interne 1997; 18: 855–64.
- [42] Ohga S.
Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome.
Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15:291–8.
- [43] Hibi S.
Serum and urine beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome.
Cancer 1995; 75: 1700–5.
- [44] Komp DM, Buckley PJ, McNamara J, Van Hoff J.
Soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic histiocytoses, searching for markers of disease activity.
Pediatr Hematol Oncol 1989; 6: 253.
- [45] 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.
- [46] Osugi Y.
Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 1997; 89:4100–3.
- [47] 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.
- [48]. Kataoka Y, Todo S, Morioka Y, Sugie K, Nakamura Y et al.
Impaired natural killer activity and expression of interleukin-2 receptor antigen in familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis.
Cancer 1990; 65: 1937–41

- [49]. Imashuku S, Hibi S, Sako M, Ishida Y, Mugishima H et al
Soluble interleukin 2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 1995; 86: 4706-7.
- [50] Ishii E, Ohga S, Aoki T, Yamada S, Sako M, Tasaka H, 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; 85:93-9
- [51] Geist L, Monick M, Stinski M, Hunninghake G.
The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate TNF- α gene expression.
J Clin Invest 1994; 93:474-8.
- [52] Lay JD, Tsao CJ, Chen JK, Kadin ME, Su LJ.
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; 100:1969-79.
- [53] Henter JL, Andersson B, Elinder G, Jakobson A, Lübeck PO, Söder O.
Elevated circulating levels of interleukin-1 receptor antagonist but not IL-1 agonist in hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Med Pediatr Oncol 1996; 27: 21-5.
- [54] Blaise E Favara.
Hémophagocytic lymphohistiocytis : a hémophagocytic syndrome.
Semin. Diagn. Pathol, 1992, 9, 63-74
- [55] R.costello, K.Mazodier, V. Baccini, G. Kaplanski, T.Le Treut, G Sébahoun
Lymphohistiocytose hémophagocytaire
EMC Hématologie 2007 ; 13-012-G-10
- [56] Harada S, Sakamoto K, Seeley JK, et al.
Immune deficiency in the x-linked lymphoproliferative syndrome. Epstein-Barr virus specific defects.
J Immunol 1982; 129: 2532-2535
- [57] Saito K., Hirokawa M., Inaba K., Fukaya H., Kawabata Y., Komatsuda A,et al.
Phagocytosis of codeveloping megakaryocytic progenitors by dendritic cells in culture with thrombopoietin and tumor necrosis factor-alpha and its possible role in hemophagocytic syndrome. Blood 2006; 107: 1366-1374

[58] G. Janka

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When the Immune System Runs Amok

Klin Padiatr 2009; 221: 278– 285

[59] A Albert, Z Azgui, J Buisine, M Ciaudo, O Fenneteau

Macrophage activation syndromes

Nouv Rev FR Haematol, 1992 ; 34 ; 435-441.

[60] Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y, et al.

Liver damage in patients with colony-stimulating factors – Producing tumors.

Am J Med 1993; 94: 125-132.

[61] 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

[62] 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.

[63] Trauner M, Meier PJ, Boyer JL.

Molecular pathogenesis of cholestasis.

NEJM 1998; 339: 1217-1227.

[64] Vos T, Hooiveld G, Koning H, Childs S, Meijer D, Moshage H et al.

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 endotoxemic rat liver.

Hepatology 1998 ; 28 : 1637-1644

[65] Henter JL, Elinder G, Ost A.

Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study group of the Histiocyte society.

Semin Oncol 1991; 18:29-33

[66] Henter JL, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al.

HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Pediatr Blood Cancer 2007; 48(2):124-31.

[67] S. Atmani, K. El Alaoui, R. Aouragh, A. Bouharrou, M. Hida

Syndrome d'activation macrophagique associé à la leishmaniose viscérale à propos de deux observations

Médecine du Maghreb 2008 ; 156 : 5-8

- [68] Shirono K, Tsuda H.
Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults.
Eur J Haematol 1995; 55:240–4
- [69] Imashuku S, Ikushima S, Hibi S, Todo S.
Langherans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan: epidemiological studies.
Int J Pediatr Hematol Oncol 1994; 1:241–6.
- [70] Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J.
Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome.
Crit Care Med 2000; 28:3341–5.
- [71] Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, Wehler M, Kirchner T, Hahn E.
Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients. A post mortem clinicopathologic analysis.
Crit Care Med 2004; 32; 1316–21
- [72] Laroche C.
Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003.
Mini-revue: Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15, 3: 135–42.
- [73] Karras A, Thervet E, Legendre C.
Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature.
Transplantation 2004; 77; 238–43.
- [74] Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L.
Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis
Br. J. Haematol. 2001; 114 : 761–769
- [75] HenterJI, Elinder G, Soder O, Ost A.
Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Acta Paediatr Scand 1991; 80: 428–35
- [76] Ishii E, OhgaS, Imashku S, Yasukawa M et al
Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan.
Int J Hematol. 2007 Jul; 86(1):58–65.
- [77] Chane SH, Shing MK, Lee V, Li CK, Yuen P
Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children
Hong Kong Med J 2008; 14: 308–313

[78] : Tiab M, Méchinaux F, Hamidou M et al.

Syndromes hémophagocytaires.une série de 23 observations

Ann Med Interne 1996; 147: 138-44

[79] ChenCJ, Huang YC, Jaing TH, Hung IJ, Yang CP, Chang LY, Lin TY.

Hemophagocytic syndrome: a review of 18 pediatric cases in Taiwan

J Microbiol Immunol Infect. 2004; 37: 157-63

[80] Karapinar B, Yilmaz D, Balkan C, Akin M, Y YA, Kavakli K.

An unusual cause of multiple organ dysfunction syndrome in pediatric intensive care unit:

Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Pediatr Crit Care Med. 2009, 27

[81] JL. Díaz Dapena, C. Diaz de Heredia Rubio, P. Bastida Vila, A. Llorc ventes et al.

Le syndrome d'activation macrophagique: expression de différentes conditions médicales

Pediatric Annals, 2009

[82] J Allyson Niece, Zora R.Rogers, Naveed Ahmad et al.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in Texas: Observations on Ethnicity and Race

Pediatr Blood Cancer 2010; 54:424-428

[83] Shuang Yang, Li Zhang, Chenguang Jia, Honghao Ma, Ji Henter and Kunling Shen.

Frequency and development of CNS involvement in Chinese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 408-415.

[84] Gupta AA, Tyrrell P, Valani R, Benseler S, Abdelhaleem M, Weitzman S.

Experience with hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome at a single institution.

J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31: 81-4

[85] A Sotto, D Bessis, M Porneuf, J Taib et al.

Syndrome d'hémophagocytose associé aux infections.

Path Biol, 1994, 42; 861-867

[86] Delaney NL, Esquenazi V, Lucas DP, et al.

TNF-alpha, TGF-beta, IL-10, IL-6, and INF-gamma alleles among African Americans and Cuban Americans. Report of the ASHI Minority Workshops: PartIV.

Hum Immunol 2004; 65:1413-1419.

[87] Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M.

Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock.

Clin Infect Dis 1997; 25:1159-64.

[88] F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen

Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge
Réanimation médicochirurgicale, 2009 : 285-286

[89] Fisman D.

Hemophagocytic syndromes and infection.
Emerg Infect Dis 2000; 6:601—8.

[90] Fischer A, Le Deist F, Blanche S.

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire
JPP 1994. Paris : Flammarion Science 1944 : 5-11.

[91] V Beraud, I Kone-paut, G Sebahoun, Ph Berbis

Syndrome d'activation des macrophages Manifestations cliniques
Ann Dermatol Venerol, 1995, 122, 632-636

[92] Chen RL, Hsu YH, Ueda I, Imashuku S, Takeuchi K, Tu BP, Chuang SS.

Cytophagic histiocytic panniculitis with fatal haemophagocytic lymphohistiocytosis in a
paediatric patient with perforin gene mutation
J Clin Pathol. 2007 ; 60 : 1168-9

[93] Lipsker D.

Hypodermite: panniculite histiocytaire cytophagique.
Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion 2001.

[94] Akiyoshi K., Hamada Y., Yamada H., Kojo M., Izumi T.

Acute necrotizing encephalopathy associated with hemophagocytic syndrome Pediatr.
Neurol. 2006; 34: 315-318.

[95] Howells D.W., Strobel S., Smith I., Levinsky R.J., Hyland K.

Central nervous system involvement in the erythrophagocytic disorders of infancy: the role
of cerebrospinal fluid neopterin in their differential diagnosis and clinical management
Pediatr. Res. 1990; 28: 116-119

[96] Kollias SS, Ball WS Jr , Tzika AA et al .

Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic
correlation.
Radiology 1994; 192: 743 – 754

[97] Forbes K.P., Collie D.A., Parker A.

CNS involvement of virus-associated hemophagocytic syndrome: MR imaging appearance
AJNR
Am. J. Neuroradiol. 2000 ; 21 : 1248-1250

- [98] Rostacy K, Kolb R, Pohl D
CNS disease as the main manifestation of haemophagocytic lymphohistiocytosis in two children
Neuropediatrics 2004; 35: 45-49
- [99] Turtzo LC , Lind D , Hartung HA
Neurologic presentation of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis which mimicked septic emboli to the brain
Journal of child neurology 2007; 7: 863-868
- [100] Prussia PR, Mansoor GA, Edwards C, Jordan O
Hemophagocytic syndrome
West Indian Med J 1991; 40, 4:188-92
- [101] BARUCHEL A, SCHAISON G
Syndromes of inappropriate macrophage activation in childhood.
Nouv Rev Fr Hematol 1990 ; 32 : 415-420
- [102] Papo T.
Syndrome d'activation des macrophages. Syndromes hémophagocytaires.
Encycl Méd Chir, 4-0300, 2000,3p.
- [103] Ohta H, Yumara-Yagi K, Sakata N, Inoue M, Kawa-Ha K. Capillary Leak syndrome in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Acta Paediatr 1994; 83:1113-4.
- [104] Guo X, Li Q, Zhou CY
Retrospective analysis of 41 childhood hemophagocytic syndrome
Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2007; 28: 449-53
- [105] Tsuda H.
Hemophagocytic syndrome in children and adults.
Int J Hematol 1997; 65:215-26.
- [106] Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux CH, Bihl 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.
- [107] Horne AC, Trotttestam H, Arico M
Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis British
J Haematol 2007; 140: 327,335

- [108] Stéphan J.L., Galambrun C.
Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant.
Arch Pédiatr 2000; 7:278-86.
- [109] Wong KF, Chan JK.
Reactive hemophagocytic syndrome-a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population.
Am J Med 1992; 93:177-80.
- [110] Omagari K, Ashida R, Oh-I H, Minamino Y, Sasaki O, Ozono Y, et al.
Successful treatment with cyclosporine in a case of hemophagocytic syndrome manifesting as severe liver dysfunction.
Am J Med Sci 1997; 314: 403-7.
- [111] Parizhskaya M, Reyes J, Jaffe R.
Hemophagocytic syndrome presenting as acute hepatic failure in two infants: clinical overlap with neonatal hemochromatosis.
Pediatr Dev Pathol 1999; 2: 360-6
- [112] Senger C, Gonzalez-Crussi F.
Histiocytic-phagocytic infiltrates in the liver of an infant: a case clinically simulating perinatal hemochromatosis.
J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999 ; 29 : 215-20.
- [113] Nouette-Gaulain K, Rossi H, Neau-Cransac M, Quinart A et al.
Insuffisance hépatique aigue sévère et syndrome d'activation macrophagique : cause ou conséquence ?
Ann Fr Anesth Reanim 2004 ; 23 : 349-52.
- [114] Kapelari K, Fruehwirth M, Heitger A, Konigsrainer A, Margreiter R et al.
Loss of intrahepatic bile ducts: an important feature of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Virchows Arch 2005; 446: 619-25.
- [115] Francois B, Trimoreau F, Vignon P, Fixe P, Praloran V, Gastinne H.
Thrombocytopenia in the sepsis syndrome: role of hemophagocytosis and macrophage colony-stimulating factor.
Am J Med 1997 ; 103 : 114-20
- [116] Nahum E, Ben-Ari J, Stain J, Schonfeld T.
Hemophagocytic lymphohistiocytic syndrome: unrecognized cause of multiple organ failure.
Pediatr Crit Care Med 2000; 1: 51-4.

- [117] Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J.
Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome.
Crit Care Med 2000; 28: 3341-5.
- [118] De Kerguenec C., Hillaire S., Molinie V., Gardin C., Degott C. et al.
Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases Am. J. Gastroenterol. 2001; 96: 852-857
- [119] Matthes-Martin S, Peters C, Konigsrainer A, Fritsch G, Lion T et al.
Successful stem cell transplantation following orthotopic liver transplantation from the same haploidentical family donor in a girl with hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 2000; 96: 3997-9.
- [120] Song KS, Sung HJ.
Effect of plasma exchange on the circulating IL-6 levels in a patient with fatal hemophagocytic syndrome associated with bile ductopenia.
Ther Apher Dial 2006; 10: 87-9.
- [121] Zechner R, Newman TC, Sherry B, Cerami A, Breslow JL.
Recombinant human cachectin/tumor necrosis factor but not interleukin-1 alpha downregulates lipoprotein lipase gene expression at the transcriptional level in mouse 3T3-L1 adipocytes.
Mol Cell Biol 1988; 8: 2394-401.
- [122] KARRAS A., THAUNAT O., NOËL L.H., DELAHOUSSE M.
Syndrome d'activation macrophagique: implications pour le néphrologue.
FLAMMARION MÉDECINE-SCIENCES — ACTUALITÉS
NÉPHROLOGIQUES 2005 :59-80.
- [123] Coman T., Dalloz M.A., Coolen N., Heshmati F., Pene F. et al.
Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia
J. Clin. Apher. 2003 ; 18 : 129-131
- [124] Onaga M., Hayashi K., Nishimagi T., Nagata K., Uto H., Kubuki Y et al
A case of acute hepatitis A with marked hemophagocytosis in bone marrow.
Hepatol Res. 2000 Jun; 17(3):205-211.
- [125] Wada Y., Kitajima H., Kubo M.
Seven cases of hemophagocytic syndrome complicated with childhood collagen diseases.
Ryumachi. 1996 Aug; 36(4):637-43.

- [126] Esumi N, Ikushima S, Todo S, Imashuku S.
Hyperferritinemia in malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome.
N Engl J Med 1987; 316:346–7.
- [127] Allen CE, Yu X, Kozinetz CA et al.
Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 1227 – 1235
- [128] S IMASHUKU, S HIBI and S TODO
Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood
J. Pediatr, 1997, 130, 352–357
- [129] Chubachi A, Miura I, Hatano Y, Ohshima A, Nishinari T, Miura AB.
Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with lymphoma-associated hemophagocytic syndrome.
Ann Hematol 1995; 70:53–5.
- [130] Bouskraoui M.
Une observation exceptionnelle associant une hépatite aiguë virale A, une arthrite chronique juvénile et un syndrome d'activation macrophagique.
Médecine et maladies infectieuses 2003 ; 33 : 358–60.
- [131] Weber J, Yang JC, Topalian SL, Parkinson DR, Schwartzentruber DS, Ettinghausen SE, et al.
Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies.
J Clin Oncol 1993; 11:499–506.
- [132] Komp DM, McNamara J, Buckley P.
Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes.
Blood 1989; 73:2128–32.
- [133] Schneider EM., Lorenz I., Muller-Rosenberger M., & AL.
Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis.
Blood 2002; 100:2891–8.
- [134] Grom AA.
Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis
Arthritis Rheum 2004; 50:689–98.

- [135] Ueda I, Ishii E, Morimoto A, Ohga S, Sako M, Imashuku S.
Comment in: *Pediatr Blood Cancer*. 2006 Apr; 46 (4): 409–11. Correlation between phenotypic heterogeneity and gene mutational characteristics in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL).
Pediatr Blood Cancer 2006; 46(4):482–8.
- [136] C. Larroche, M. Ziol, S. Zidi, R. Dhote, D. Roulot.
Atteinte hépatique au cours du syndrome d'activation macrophagique
Gastroentérologie Clinique et Biologique, 2007 ;31 N°11
- [137] Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E.
Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; 34:1177—87.
- [138] Grom AA.
Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities?
Curr Opin Rheumatol 2003; 15:587–90.
- [139] Wong K.F., Chan J.K., Ha S.Y., Wong H.W.
Reactive hemophagocytic syndrome in childhood--frequent occurrence of atypical mononuclear cells *Hematol.*
Oncol. 1994; 12: 67-74
- [139'] C. E Allen, K. L McClain
Hemophagocytic lymphohistiocytosis
Paediatrics and child health 2008; 18: 136-140
- [140] Hagiwara K., Sawanobori M., Nakagawa Y., Sato T., Akiyama O. et al.
Reactive hemophagocytic syndrome in a case of systemic lupus erythematosus that was diagnosed by detection of hemophagocytosing macrophages in peripheral blood smears
Mod.
Rheumatol. 2006; 16: 169-171
- [141] Deborah W. Sevilla, John K. Choi, and Jerald Z. Gong,
Mediastinal Adenopathy, Lung Infiltrates, and Hemophagocytosis
Unusual Manifestation of Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Report of Two Cases
Am J Clin Pathol 2007; 127:458-464
- [142] J. Sandrini, A.-B. Beucher, M.-C. Rousselet, M. Gardembas, C.Lavigne
Tuberculose compliquée d'un syndrome hémophagocytaire ou syndrome d'activation macrophagique
Médecine et maladies infectieuses (2009)1-4

- [143] Jaffe ES
Histiocytoses of lymph nodes: biology and differential diagnosis.
Semin Diagn Pathol 1988; 5: 376-390
- [144] Favara BE.
Histopathology of the liver in histiocytosis syndromes.
Pediatr Pathol Lab Med 1996; 16:413-33.
- [145] Betts MR, Brenchley JM , Price DA et al .
Sensitive and viable identification of antigen-specific CD8+ T cells by a flow cytometric assay for degranulation.
J Immunol Methods 2003; 281: 65 – 78
- [146] Marcenaro S, Gallo F, Martini S et al.
Analysis of natural killer-cell function in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL): defective CD107a surface expression heralds Munc 13-4 defect and discriminates between genetic subtypes of the disease Blood 2006; 108: 2316 – 2323
- [147] Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al .
Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis.
J Pediatr 2005 ; 146 : 598 – 604
- [148] E. Jeziorski, R. Tichit, L. Catherine, M. Lalande, F. Bernard, M. Rodière
Histiocytose Langerhansienne révélée par un syndrome hémophagocytaire
SFCE-P29 – Hématologie, immunologie CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France
- [149] Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al.
Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy.
Histiocyte Soc Blood 1999; 93(6):1869-74
- [150] S. Darteyre, C. Ludwig, E. Jeziorski , J.-F. Schved, M. Rodière
Syndrome d'activation macrophagique et infection à virus d'Epstein-Barr chez l'enfant
Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 18-26
- [151] Zufforcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat F, Feldmann J, Le Deist F et al.
Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome.
Int J Mol Med 1999; 4:1-7.
- [152] M. ARICO, G. JANKA, A. FISCHER, J.I. HENTER, S. BLANCHE and al.
Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the international registry.
Leukemia, 1996, 10,197-203

- [153] J.L. Stéphan
Syndromes hémophagocytaires et déficits immunitaires primitifs
Hemophagocytic syndromes and primary immunodeficiency
Archives de pédiatrie 2003; 10: 517-520
- [154] K. Zhang, A. H Filipovich, J. Johnson, R. A Marsh, J. Villanueva
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial
2010, University of Washington
- [155] Ohadi M, Lalloz MR, Sham P, Zhao J, Dearlove AM, Shiach C, et al.
Localization of a gene for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis at chromosome 9q21.3-22 by homozygosity mapping.
Am J Hum Genet 1999; 64 : 165-71
- [156] Voskoboinik I, Thia MC, De Bono A, Browne K, Cretney E et al.
The functional basis for hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient with co-inherited missense mutations in the perforin (PFN1) gene.
J Exp Med. 2004; 200: 811-6.
- [157] Lee SM, Sumegi J, Villanueva J, Tabata Y, Zhang K et al.
Patients of African ancestry with hemophagocytic lymphohistiocytosis share a common haplotype of PRF1 with a 50delT mutation.
J Pediatr. 2006; 149: 134-7.
- [158] Goransdotter Ericson K., Fadeel B., Nilsson-Ardnor S. et al.
Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis
Am. J. Hum. Genet. 2001; 68: 590-597
- [159] Feldmann J., Le Deist F., Ouachee-Chardin M., Certain S. et al.
Functional consequences of perforin gene mutations in 22 patients with familial haemophagocytic lymphohistiocytosis
Br. J. Haematol. 2002; 117: 965-972
- [160] Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JL et al.
Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11.
Hum Mol Genet. 2005; 14: 827-34.
- [161] Feldmann J., Callebaut I., Raposo G., Certain S., Bacq D. et al.
Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3)
Cell 2003; 115: 461-473

- [162] Rudd E., Goransdotter Ericson K., Zheng C., Uysal Z. and al.
Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutations in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remissions and haematopoietic malignancies
J. Med. Genet. 2006; 43: e14
- [163] Introne W, Boissy RE, Gahl WA.
Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome.
Mol Genet Metab. 1999; 68: 283–303.
- [164] Shibutani T, Gen K, Shibata M, Horiguchi Y, Kondo N, Iwayama Y.
Long-term follow-up of periodontitis in a patient with Chediak-Higashi syndrome. A case report.
J Periodontol. 2000; 71: 1024–8.
- [165] Bailleul-Forestier I, Monod-Broca J, Benkerrou M, Mora F, Picard B
Generalized periodontitis associated with Chediak-Higashi syndrome.
J Periodontol. 2008; 79: 1263–70.
- [166] Shiflett S.L., Kaplan J., Ward D.M.
Chediak-Higashi syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles
Pigment Cell Res. 2002; 15: 251–257
- [167]: Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A, et al.
Partial albinism with immunodeficiency (Griscelli syndrome)
J. Pediatr, 1994, 125, 886– 895.
- [168] F Schuster, DK Stachel, I Schmid, FAM Baumeister and al
Griscelli syndrome: report of the first peripheral blood stem cell transplant and the role of mutations in the RAB27A gene as an indication for BMT
Bone Marrow Transplantation (2001) 28, 409–412
- [169]Pastural E, Barrat FJ, Dufourcq-Lagelouse R, Certain S et al.
Griscelli disease maps to chromosome 15q21 and is associated with mutations in the myosin-Va gene.
Nat Genet 1997; 16: 289–92.
- [170] Bizario J.C., Feldmann J., Castro F.A., Menasche G., Jacob C.M. et al.
Griscelli syndrome: characterization of a new mutation and rescue of T-cytotoxic activity by retroviral transfer of RAB27A gene
J. Clin. Immunol. 2004; 24: 397–410

- [171] Menasche G., Pastural E., Feldmann J., Certain S., Ersoy F. et al.
Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome
Nat. Genet. 2000; 25: 173-176
- [172] Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F et al.
Mutation in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome.
Nature Gen 2000; 25:173-6.
- [173] Latour S, Roncagalli R, Chen R, Bakinowski M, Shi X et al.
Binding of SAP SH2 domain to FynT SH3 domain reveals a novel mechanism of receptor signalling in immune regulation.
Nat Cell Biol 2003; 5: 149-54.
- [174] Purtilo D.
XL recessive progressive combined variable ID (Duncan's disease).
Lancet 1975 ; i : 935-40.
- [175] J.L. Stéphan
Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (syndrome XLP) : de la clinique au gène
Arch Pédiatr 2000; 7: 1205-11
- [176] Seemayer TA, Gross TG, Egeler RM, Pirruccello SJ, Davis JR et al.
X-linked lymphoproliferative disease: twentyfive years after the discovery.
Pediatr Res 1995; 38: 471-8.
- [177] Ochs H.D., Thrasher A.J.
The Wiskott-Aldrich syndrome
J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117: 725-738
- [178] Orange J.S., Ramesh N., Remold-O'Donnell E., Sasahara Y. et al.
Wiskott-Aldrich syndrome protein is required for NK cell cytotoxicity and colocalizes with actin to NK cell-activating immunologic synapses Proc.
Natl. Acad. Sci. USA 2002 ; 99 : 11351-11356
- [179] Dror Y., Grunebaum E., Hitzler J., Narendran A., Ye C. et al.
Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology
Pediatr. Res. 2004; 55: 472-477
- [180] Verbsky JW, Grossman WJ.
Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives.
Ann Med 2006; 38:20—31.

- [181] Imashuku S.
Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Crit Rev Oncol Hematol 2002; 44(3):259–72.
- [182] Ohga S, Nomura A, Takada H, Hara T.
Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection.
Crit Rev Oncol Hematol 2002; 44(3):203–15.
- [183] Pasic S, Micic D, Kuzmanovic M.
Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in Wiskott-Aldrich syndrome.
Acta Paediatr 2003;92(7):859–61.
- [184] Sumazaki R., Kanegane H., Osaki M., Fukushima T., Tsuchida M. et al.
SH2D1A mutations in Japanese males with severe Epstein-Barr virus associated illnesses
Blood 2001; 98: 1268–1270
- [185] Teramura T, Tabata Y, Yagi T, Morimoto A, Hibi S, Imashuku S.
Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Leuk Lymphoma 2002; 43: 173—9.
- [186] Kohara M.M., Blum R.N.
Cytomegalovirus ileitis and hemophagocytic syndrome associated with use of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody
Clin. Infect. Dis. 2006 ; 42 : 733–734
- [187] Takagi M, Unno A, Maruyama T, Kaneko K, Obinata K.
Human herpesvirus-6 (HHV-6)-associated hemophagocytic syndrome. Pediatr Hematol Oncol 1996; 13:451–6.
- [188] Lasserre M, Huguet C, Terno O.
Acute severe herpes simplex hepatitis
with virus-associated hemophagocytic syndrome in an immunocompetent adult. J Hepatol 1993; 18:256–7.
- [189] Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH et al.
Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008; 50:123—7.

- [189'] : Russo RA, Rosenzweig SD, Katsicas MM
Hepatitis A-associated macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: report of 2 cases.
J Rheumatol.2008; 35: 166-8
- [190] Y. Zheng, Y. Yang, W. Zhao, H. Wang
Case report: Novel swine-origin influenzae A (H1N1) virus-associated hemophagocytic syndrome- A first case report
Am. J. Trop. Med.Hyg.2010; 82, 743-745
- [191] AM Vijayalakshmi, Ram Ganesh
Hemophagocytic syndrome associated with dengue hemorrhagic fever
Indian Pediatrics 2009; 46:545
- [192]: Jain D, Singh T.
Dengue virus related hemophagocytosis: a rare case report.
Hematology 2008; 13: 286-288
- [193] Chen T.L., Wong W.W., Chiou T.J.
Hemophagocytic syndrome: an unusual manifestation of acute human immunodeficiency virus infection
Int. J. Hematol. 2003; 78: 450-452
- [194] Wong K, Chan J.
Reactive hémophagocytic syndrome: a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population.
Am J Med 1992;93:177-80.
- [195] Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, Jouanne M et al.
Haemophagocytic syndrome in patients infected with HIV: 9 cases and a review.
J Infect 1997;34:219-25.
- [196] M. Lakhdar Idrissi, M. El Ouardi, S. Atmani, L. Elarqam, A. Bouharrou, M. Hida
La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas
Journal de pédiatrie et de puériculture 20 (2007) 136-141
- [197] Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R.
Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review.
J Infect 2008; 56:381—8.

- [198] Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JL.
Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children.
A serie of 12 cases.
Pediatrics 2000;106:1–6.
- [199] al-Jurayyan NA, al-Nasser MN, al-Fawaz IM, al Ayed IH et al.
The haematological manifestations of visceral leishmaniasis in infancy and childhood.
J Trop Pediatr 1995; 41:143–8.
- [200] Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK.
Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum.
Clin Lab Haematol 2005; 27:312—5.
- [201] Saribeyoglu ET, Anak S, Agaoglu L, Boral O, Unuvar A, Devecioglu O.
Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced
by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis.
Pediatr Hematol Oncol 2004; 21:267—72.
- [202] Ohnishi K, Mitsui K, Komiya N, Iwasaki N, Akashi A, Hamabe Y.
Clinical case report: falciparum malaria with hemophagocytic
syndrome. Am J Trop Med Hyg 2007; 76:1016—8.
- [203] Claessens Y.E., Pene F., Tulliez M., Cariou A., Chiche J.D.
Life-threatening hemophagocytic syndrome related to Mycobacterium tuberculosis
Eur. J. Emerg. Med. 2006; 13: 172–174
- [204] Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC.
Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome.
Lancet Infect Dis 2006;6:447—54.
- [205] C. Runel-Belliard , L. Henoch, M. Oger , J. Santiago, J.-C. Hebert
Fièvre typhoïde et syndrome d’activation macrophagique chez un enfant comorien
Médecine et maladies infectieuses (2010)
- [206] Aygun C., Tekinalp G., Gurgey A.
Infection-associated hemophagocytic syndrome due to Pseudomonas aeruginosa in
preterm infants
J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003; 25 : 665–667
- [207] Nau GJ, Richmond JFL, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA
Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens.
Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(3):1503–8.

[208] Jaffe R.

Liver involvement in the histiocytic disorders of childhood.
Pediatr Dev Pathol 2004;7:214–25.

[209] Su IJ, Wang CH, Cheng AL, Chen RL.

Hemophagocytic syndrome in EBV-associated T-lymphoproliferative disorders: disease spectrum, pathogenesis and management.
Leuk Lymphoma 1995;19:401–6.

[210] Yao M, Cheng AL, Su IJ, Lin MT, Uen WC, Tien HF, et al.

Clinicopathological spectrum of haemophagocytic syndrome in EBV-associated peripheral T-cell lymphoma.
Br J Haematol 1994;87:535–43.

[211] Miyahara M, Sano M, Shibata K, Matsuzaki M, Ibaraki K, Shimamoto Y, et al.

B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: clinicopathological characteristics.
Ann Hematol 2000;79:378–88.

[212] Takahashi R, Chubati A, Miura I, Nakamura S, Miura T.

Lymphoma associated hemophagocytic syndrome in Japan.
Jpn J Clin Hematol 1999;40:542–9.

[213] Brodtkin DE, Hobohm DW, Nigam R.

Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-year-old Mexican boy
J Pediatr Hematol Oncol. 2008; 30: 938–40

[214] Okada M, Suzuki K, Hidaka T, Shinohara T, Kataharada K et al.

Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus.
Intern Med 2001;40:1263–4.

[215] Tristano A.G.

Macrophage activation syndrome associated with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis South. Med. J. 2006 ; 99 : 786–787

[216] Avcin T., Tse S.M., Schneider R., Ngan B., Silverman E.D.

Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood.
Pediatr. 2006 ; 148 : 683–686

- [217] Hamidou M., Boutoille D., Masseau A., Garand R., Raffi F.
Maladie de Still de l'adulte avec syndrome d'activation macrophagique.
Intérêt de la ciclosporine Presse Med. 2005 ; 34 : 1634-1636
- [218] Wong KF, Hui PK, Chan J, Chan YW, Ha SY.
The acute lupus hemophagocytic syndrome.
Ann Int Med 1991;114:387-90.
- [219] Cummings C, McCarthy P, Van Hoff J, Porter G Jr.
Kawasaki disease associated with reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis
Pediatr Infect Dis J. 2008; 27: 1116-8
- [220] N. Uslu, H. Demir, G. Balta et al
Hemophagocytic syndrome in a child with severe crohn's disease and familial mediterranean fever
Journal of Crohn's and colitis 2009
- [221] Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al.
Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review.
Arthritis Rheum 2003;49: 633-9.
- [222] Abdelkefi A , Ben Jamil W , Torjman L et al . Hemophagocytic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: a prospective observational study .
Int J Hematol 2009 ; 89 : 368 – 373
- [223] Hardikar W , Pang K , Al-Hebbi H et al . Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation.
J Paediatr Child Health 2006; 42: 389 – 391
- [224]Terrovitis J.V., Matsouka C., Anagnostopoulos A., Anastasiou-Nana M.I., Dimopoulos A.M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis after chemotherapy for multiple myeloma Clin. Lymphoma 2004 ; 5 : 194-196
- [225] Bertozzi A.I., Suc A., Rubie H., Duchayne E., Demur C., Robert A. Syndromes hémophagocytaires en phase d'aplasie post chimiothérapie
Arch. Pediatr. 2002; 9: 125-129
- [226] Sterba G., Rodriguez C., Sifontes S., Vigilanza P.
Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12-year-old boy with dermatomyositis
J. Rheumatol. 2004; 31 : 1014-1015

[227] Karras A., Thervet E., Legendre C.

Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004; 77 : 238-243

[228] Quesnel B, Catteau B, Aznar V, Bauters F, Fenaux P.

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—10

[229] Tsuda H, Shirono K.

Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor.

Br J Haematol 1996;93:572—5.

[230] Larroche C., Bruneel F., André M.H., Bader-Meunier B., Baruchel A., Tribout B. , et al. Les immunoglobulines intra-veineuses 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 (Paris) 2000 ; 151 : 533-539

[231] Emmenegger U., Frey U., Reimers A., Fux C., Semela D. et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes

Am. J. Hematol. 2001 ; 68 : 4-10

[232] Imashuku S., Kuriyama K., Teramura T., Ishii E., Kinugawa N. et al. Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis

J. Clin. Oncol. 2001 ; 19 : 2665-2673

[233] Grom A.A., Passo M.

Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis.

J Pediatr 1996; 129: 630-2.

[234] Emmenegger U., Schaer D. J., Larroche C., Neftel K. A.

Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead.

Swiss Med Wkly 2005; 135:299-314.

[235] Henzan T., Nagafuji K., Tsukamoto H., Miyamoto T., Gondo H. et al.

Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis

Am. J. Hematol. 2006 ; 81 : 59-61

- [236] Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E.
Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome.
Pediatr Blood Cancer 2006
- [237] Mahlaoui N., Ouachée-Chardin M., de Saint Basile G. et AL.
Immunotherapy of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With
Antithymocyte Globulins: A Single-Center Retrospective Report of 38 Patients.
PEDIATRICS2007; 120 (3): e622-8.
- [238] Song K.S., & Sung H.J.
Effect of plasma exchange on the circulating IL-6 levels in a patient with fatal
hemophagocytic syndrome associated with bile ductopenia.
Therapeutic Apheresis and Dialysis 2006; 10(1):87-89
- [239] SterbaG, Rodriguez C, Sifontes S,Vigilanza P.
Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12- year-old boy
with dermatomyositis.
J Rheumatol 2004; 31:1014-5.
- [240] Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A.
Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation Syndrome in
systemic juvenile idiopathic arthritis.
J Rheumatol 2001; 28:865-7.
- [241] Schneider P, Greene V, Kanold J, Vannier JP.
Fludarabine in the treatment of an active phase of a familial haemophagocytic
lymphohistiocytosis.
Arch Dis Child 2001; 84:373
- [242] Tomaske M., Amon O., Bosk A., Handgretinger R., Schneider E.M., Niethammer D.
Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis
Med. Pediatr. Oncol. 2002; 38 : 141-142
- [243] Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E.
Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Intensive Care Med 2008;34:1177—87.
- [244] Hardikar W, Pang K, Al-Hebbi H, Curtis N, Couper R.
Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic
syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation.
J Paediatr Child Health 2006;42:389—91.

- [245] Hot A, Madoux MH, Viard JP, Coppéré B, Ninet J.
Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins.
Am J Hematol 2008;83:159—62.
- [246] Imashuku S.
Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists.
Pediatr Hematol Oncol 2007;24:563—8.
- [247] Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M., Egeler R.M., Elinder G. et al.
Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation
Blood 2002 ; 100 : 2367-2373
- [248] Horne A., Janka G., Maarten Egeler R., Gadner H., Imashuku S. et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis
Br. J. Haematol. 2005 ; 129 : 622-630
- [249] Horne A., Zheng C., Lorenz I., Lofstedt M., Montgomery S. et al.
Subtyping of natural killer cell cytotoxicity deficiencies in haemophagocytic lymphohistiocytosis provides therapeutic guidance
Br. J. Haematol. 2005 ; 129 : 658-666
- [250] Schneider E.M., Lorenz I., Muller-Rosenberger M., Steinbach G., Kron M. et al.
Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis
Blood 2002; 100 : 2891-2898
- [251] Imashuku S.
Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists.
Pediatr Hematol Oncol 2007; 24:563—8.
- [252] Afssaps.
Recommandations de bon usage des immunoglobulines
IV. 2009. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/Dossiersthematiques/Tarification-a-l-activite-T2Amedicaments/Immunoglobulines/%28offset%29/8>.
- [253] Kontopoulou T, Tsaousis G, Vaidakis E, Fanourgiakis P, Michalakeas E, Trigoni E, et al.
Hemophagocytic syndrome in association with visceral leishmaniasis.
Am J Med 2002; 113:439—40.

- [254] Kilani B, Ammari L, Kanoun F, Ben Chaabane T, Abdellatif S, Chaker E.
Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis.
Int J Infect Dis 2006;10:85—6.
- [255] Grom AA, Villanueva J, Lee S, Goldmuntz EA, Passo MH, Filipovich A.
Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis
and macrophage activation syndrome.
J Pediatr 2003; 142: 292–6.
- [256] Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA.
Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome.
J Rheumatol 2001; 28:2120–4.
- [257] Imashuku S.
Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Int J Hematol 2000; 72: 1—11.
- [258] 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.