

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 49

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE
ETUDE RETROSPECTIVE A PROPOS DE 8 CAS
ET REVUE DE LA LITTERATURE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed BENASSER

Né le 03 Juillet 1991

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Macrophage – Enfant – Cytopénie – Médullogramme –
Hémophagocytose

JURY

Mr. O. AGADR

Professeur de Pédiatrie

Mme. A. HASSANI

Professeur de Pédiatrie

Mr. R. ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. IBRAHIMI

Professeur de Biologie Moléculaire

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOU SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mes parents

FATIMA FIKRI et BENASSER LARBI

*Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement
que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi
et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, vos prières
et pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir...*

*Merci de vous êtes sacrifiés pour que vos enfants grandissent
et prospèrent, Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties
de la vie, au bien être de vos enfants, merci pour votre soutien
dans les moments difficiles, pour votre courage et patience...*

*Mes chers parents, aucun mot ne se pourra exprimer mon amour pour
vous et mon immense reconnaissance.*

*Veuillez trouver en ce modeste travail l'expression
de mes sentiments les plus forts, mon profond respect
et ma plus grande gratitude.*

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie

A mes très chères frères

Abderahim , hassan ayoub

*Votre aide, votre générosité et votre soutien ont été
pour moi une source de courage et de confiance.*

*Qu' il me soit permis aujourd'hui de vous assurer
mon profond amour et ma grande reconnaissance.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur,
et vous aide à réaliser tous vos vœux*

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.*

À mes chers neveux et nièces

Aucun mot ne saurait exprimer tout l'amour que je vous porte,

Votre joie de vivre, votre gaieté et vos nombreux

câlins me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route

et vous aider à réaliser tous vos vœux les plus chers.

A toute ma promotion des internes 2015 , vous etiez toujours mes frères et mes sœurs , les liens créer de solidarité et amour me fait enormement plaisir

A tous les membres du comité des internes omar el oufir . aknour younes imad
boualaoui .achraf khairi .boutayna bouibawen .hajar adil imane lefequih mostapha
outznit safae mouhani .reda galiou badr touhami ghita adiou hasnae azendour ghita
alaoui afrikhi mouhamed jaouad neguadi

A tous mes anciens brahim el guejoui badr bensaid mounir rhounimi amine azirar
mohamed zerouki .souhail dehraoui redouane hani .hamza tahri
anas rochdi omar lachhab tarik sasbou othmane zehdi zoulati mohamed hasni
mohamed ali snoussi hamza ilyass el kassimi hind drouech badr boussadani taha
sefrioui hamza derguamoun reda el hadiri reda touab
marouane ouzahra imad boualaoui

A mes très chers amis

Taha baiz yahya saoiabi younes akenour

Marouane ouzzahra, imad boualaoui

Naoufal Benlachgar, Anass Lahlou, youssef erriyahi ,

Amine Ennejjar, berrada hamza , younes hilya , adib lemeseyeh

Mohamed benlehssen, ilyass bazout, Anas blal, youssef nmili

Brahim ousghir , Mohamed chtbi, tarik el bakkali , abdallah chelali

Ahmed bouslamti , Houda belhoussine , wafae louizi , hajar bhali ,

Berrada kenza , zakariya boyi , ayoub ouazzani , , talal grimi

Omar acharki , salman amara , jalal taguniti , ayoub bouzouada

Adnane Alaoui Ismaili, Mohamed amine harrak , oussama hdioud, ahmed baoudi,

Ayoub boubekri , walid outmani , mohamed benamor, walid benlmesbahi

Benhedi amine , Othmane nouarat , omar balouki .amine essaqli

Mouad hamouch , salahdine sahtoute , adnane balout

Anas ichoui, mohamed ali ait lkhal ,

Amine el makrout



REMERCIEMENTS



A notre maître, Président de jury
Mr. Le Professeur Agadr Aomar
Professeur de l'enseignement supérieur
Chef du service de pédiatrique
De l'hôpital Militaire Mohamed 5 de Rabat

Je vous remercie de nous avoir enseigné avec générosité
, votre constante présence, votre rigueur
scientifique et vos qualités humaines éveillent en nous les valeurs
nobles de la pratique médicale que vous incarnez incontestablement.

Vous m'honorez en acceptant de diriger ce travail, veuillez y
trouver un témoignage de gratitude, de respect et de profonde
admiration.

A notre maître et rapporteur

Mme. Le Professeur HASSANI AMALE

Professeur Agrégé en pédiatrie

*Nous vous reconnaissons la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
Vous vous y êtes grandement impliqués par vos directives,
vos remarques et suggestions, mais aussi par
vos encouragements dans les moments clés de son élaboration.*

*Nous tenons à vous remercier aussi pour cette liberté
que vous avez permise, votre manière de penser
et de procéder, et votre manière d'être*

A notre maître, et juge de thèse

Mr. Le Professeur RACHID ABILKASSIM

Professeur Agrégé en pédiatrie

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez
de siéger parmi cet honorable jury.*

*Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur
et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité
en nous une grande admiration et un profond respect.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer
notre reconnaissance et notre grand estime*

A notre maître et juge de thèse

Mr. Le Professeur AZZEDINE IBRAHIMI

Professeur Agrégé en BIOTECHNOLOGIE

*Nous sommes profondément touchés par la gentillesse
et la spontanéité de votre accueil. Nous vous remercions
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Votre compétence et votre gentillesse ont toujours suscité grande estime.
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements*



*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*



Liste des abréviations

ADP	: Adénopathie.
AEG	: Altération de l'état général.
AJI	: Arthrite juvénile idiopathique .
ALAT	: Alanine amino transférase.
ASAT	: Aspartate amino transférase.
ATB	: Antibiotique.
BAAR	: Bacille acido alcoolo résistant.
BD	: Bilirubine directe .
BOM	: Biopsie ostéomédullaire.
BT	: Bilirubine totale .
C3G	: Céphalosporines de 3eme génération.
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.
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée.
CMV	: Cytomégalovirus.
CRP	: C reactiv protein.
CSF	: Colony stimulating factor.
DS	: Deviation standard.
EBV	: Epstein barr virus.
ECBC	: Examen cyto bactériologique des crachats.

ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines .
EPP	: Electrophorèse des protéines.
ETT	: Echographie transthoracique .
F	: Féminin.
FA	: Fontanelle antérieure.
Fas	: Apoptosis stimulating fragment.
Fas-L	: Fas ligand.
FC	: Fréquence cardiaque .
FR	: Fréquence respiratoire .
GB	: Globules blancs.
GGT	: Gamma glutamyl transférase.
Hb	: Hémoglobine.
HHV	: Human herpes virus.
HLA	: Humain leucocyte antigen.
HLH	: Lymphohistiocytose hémophagocytaire.
HPM	: Hépatomégalie.
HSV	: Herpes simplex virus.
HVA	: Virus de l'hépatite A.
HVB	: Virus de l'hépatite B.
HVC	: Virus de l'hépatite C.
ICT	: Indice cardiothoracique.
IDR	: Intradermoréaction .
IFN	: Interféron.
Ig	: Immunoglobulines.

IL	: Interleukine.
IPP	: Interphalangien proximale.
IV	: Intraveineuse.
J	: Jours.
LCR	: Liquide céphalo-rachidien.
LDH	: Lactates déshydrogénase.
LH	: Lymphohistiocytose.
LHF	: Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale.
M	: Masculin .
MCP	: Métacarpo phalangien.
M-CSF	: Monocytic-Colony Stimulating Factor.
MNI	: Mononucléose infectieuse.
MV	: Murmures vésiculaire.
N	: Normale .
NFS	: Numération formule sanguine.
NK	: Cellules natural killer.
PAL	: Phosphatase alcaline.
PC	: Périmètre cranien.
PDF	: Produits de dégradation de la fibrine.
PFC	: Plasma frais congelé.
PL	: Ponction lombaire.
PLQ	: plaquette.
PNN	: Polynucléaires neutrophiles.
PT	: Protides totaux.

RM	: Raideur matinale .
RN	: Réveille nocturne.
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique.
SAP	: SLAM Associated Protein.
sCD25	: Récepteur soluble de l'interleukine2.
SPG	: Splénomégalie.
TA	: Tension artérielle.
TAP	: Thoraco abdomino pelvien.
TCA	: Temps de céphaline active.
TDM	: Tomodensitométrie.
TG	: Triglycérides.
TGF	: Transforming growth factor.
Th	: Lymphocytes T helper.
TNF	: Tumor necrosis factor.
TP	: Taux de prothrombine.
TRC	: Temps de recoloration cutanée.
TTT	: Traitement.
VGM	: Volume globulaire moyen.
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine.
VLDL	: Very low density lipoprotein.
VS	: Vitesse de sédimentation.
VZV	: Virus varicelle zona.
XLP	: X-linked lymphoprolifération.

Liste des figures

Figure1 : Répartition des enfants selon les tranches d'âge

Figure 2: répartition des malades selon le sexe

Figure 3 : La répartition sexe- âge est rapportée dans l'histogramme en haut .

Figure 4 : différentes régions géographique.

Figure 5 : Répartition des étiologies du SAM chez nos patients.

Figure 6 : le système des phagocytes mononuclés

Figure 7: macrophage

Figure 8 : macrophage phagocytant une bactérie

Figure 9: Schéma montrant le phénomène de cytokine storm

Figure 10:Syndrome d'activation macrophagique. Hypersécrétion de cytokines et manifestations cliniques et biologiques.

Figure 11. Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme.

Figure 12: Exemples d'hémophagocytose sur le myélogramme

Figure 13: Biopsie ostéomedullaire montrant des images d'hémophagocytose

Figure 14 : Inflammation épithélioïde et macrophages avec des signes de cytophagie

Figure 15 : Biopsie hépatique chez patient hospitalisé pour un syndrome d'activation macrophagique révélant un sida, déclenché par une tuberculose. De multiples granulomes épithélioïdes sont dispersés, en situation lobulaire

Liste des tableaux

Tableau 1 : tableaux récapitulatifs des observations cliniques

Tableau 2: Répartition de SAM selon les tranches d'âge

Tableau 3 : les régions présente dans notre série avec leur pourcentage

Tableau 4: La fréquence des motifs de consultaion dans notre série

Tableau 5 : délai de prise en charge dans notre série

Tableau 6: fréquence des signes généraux chez nos patients

Tableau 7 : pourcentage de chaque signes fonctionnels dans notre série

Tableau8: Tableau récapitulatif de la fréquence des signes cliniques

Tableau 9: récapitulatif des principaux anomalies biologiques observés dans notre série.

Tableau 10 :Les critères diagnostiques du SAM présents chez chacun de nos patients sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau11 :les cytokines impliquées dans le SAM

Tableau 12: les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le syndrome d'activation lymphohistiocytaire

Tableau 13: Répartition age-sexe des patients selon différentes séries

Tableau14 : Les signes cliniques du SAM selon les séries

Tableau15 : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique

Tableau16 : Fréquence de l'hémophagocytose selon les séries

Tableau 17 : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM

Tableau 18 : Infections associées au syndrome d'activation macrophagique



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Matériel d'étude	5
II. Méthodes d'étude	5
III. Critères d'inclusion	5
RESULTATS	7
I. Nos observations	8
II. Données épidémiologiques	60
1) Fréquence	60
2) Répartition Age-sexe	60
a. Age	60
b. Sexe	60
c-Origine géographique	63
III. Etude clinique.....	65
1) Les antécédents	65
2) Le motif de consultation	65
3) Délai de prise en charge	66
4) Signes généraux	66
5) Signes fonctionnels	67
6) Signes physique	68
a.Retard staturo-pondéral	68
b. Organomégalie.....	68
c .Manifestations cutanées.....	68
d. Syndrome oedémato-ascitique.....	68

e. Les signes pulmonaires	68
f. Les signes articulaires	69
g. Autres	69
IV Etude paraclinique.....	70
1) Bilan biologique	70
a. L'hémogramme	70
b. Bilan d'hémostase	70
c. VS, CRP	70
d. Bilan hépatique	71
e. Bilan lipidique	71
f. La ferritinémie	71
g. Ionogramme sanguin	71
h. EPP	72
i. Dosage de sCD25, activité NK	72
g. Bilan infectieux	73
k. IDR à la tuberculine	73
l. Quantiféron	73
m. Hémoculture	73
n. ECBU	73
o. PL	73
p. Prélèvements cyto bactériologiques	74
2) Bilan radiologique	74
a. L'échographie abdominale.....	74
b. La radiographie thoracique	74
c. TDM TAP	74

d. Autres	74
3) Etude cyto-histologique.....	75
a. L'étude cytologique	75
b. L'étude histologique	75
V. Critères diagnostiques	76
VI. Etiologies	77
VII. Traitement.....	78
VIII. Evolution	78
DISCUSSION	79
I-Historique	80
II- Physiopathologie	81
1. Généralités sur les macrophages	81
a. Origine des macrophages	81
b. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques	84
c. Fonctions des macrophages	86
2. Activation des macrophages	88
3. Mécanisme du SAM	89
4. Conséquences de l'activation macrophagique	92
a. La fièvre	92
b.. Les cytopénies	93
c. La coagulopathie	93
d. L'hypertriglycémie	93
e. L'hyperferritinémie	93
f. L'atteinte hépatique	94
g. L'organomégalie	94

III. Epidémiologie	96
1) Incidence –prévalence	96
2) Age /Sexe	96
IV. Diagnostic positif	97
1. Les manifestations cliniques	97
a. Les signes généraux	97
b. Organomégalie	98
c. Signes cutanés	98
d. Signes neurologiques	100
e. Syndrome oedémato-ascitique	101
f. Signes pulmonaires	101
j. Signes digestifs	101
k. Autres manifestations cliniques	101
2. Signes biologiques	104
a. Les anomalies de l'hémogramme	104
b. Les troubles de l'hémostase	106
c. Atteinte hépatique	106
d. Bilan lipidique	107
e. L'hyperferritinémie	107
f. Les troubles hydroélectrolytiques	107
j. Autres anomalies biologiques	108
3. Signes cyto-histologiques	111
a. La cytologie.....	111
b. L'histologie	115
V) Critères diagnostiques	119

VI) Diagnostic différentiel	122
VII) Etiologies	123
1) Les SAM primaires: (SAMP)	124
a. La lymphohistiocytose familiale : LHF	125
b. Le syndrome de Chediak –Higashi	127
c. Le syndrome de Griscelli	127
d. Le syndrome lymphoprolifératif lié à l’X (syndrome de Purtilo, XLP).....	129
2) SAM secondaires	129
a. Les SAM post-infectieux	130
b. Les SAM associés à une néoplasie	131
c. Les SAM associés à une maladie systémique et auto-immunes	133
d. Les SAM post chimiothérapie	134
f. Les SAM secondaire à d’autres étiologies	134
VIII. Traitement	135
1. Buts du traitement	135
2. Traitement symptomatique	136
3. Traitement spécifique	136
4. Les indications	140
a. Les SAM primaires	140
b. Les SAM secondaires	142
IX. Evolution-Pronostic.....	143
CONCLUSION	146
RESUME	148
ANNEXE	152
BIBLIOGRAPHIE	156



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]

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 pour affirmer le diagnostic , sa survenue impose une enquête étiologique assez exhaustive .[1]

IL existe deux principaux cadres nosologiques :

Les SAM dits « primaires », regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement les nouveaux nés et les nourrissons avec des antécédents familiaux. On peut citer la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtillo, qui bénéficieront, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle osseuse.

Les SAM « secondaires », pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée .Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses, par ailleurs la prise en charge doit se faire rapidement pour éviter la mortalité .Le SAM est donc une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant menacer le pronostic vital en dehors d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

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.

Buts de notre étude :

On a mené cette étude rétrospective dont l'objectif est de rapporter les cas pédiatriques de SAM observés au sein du service de pédiatrie à L'Hopital Militaire Mohammed 5 de Rabat (période 2009 jusqu' à 2017), d'analyser et de comparer leurs caractéristiques aux données de la littérature, 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.

*MATERIELS
ET METHODES*

I. Matériel d'étude :

Notre étude porte sur 08 cas de SAM colligés au service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire Mohammed 5 de Rabat sur une période 2009 à 2017.

II. Méthodes d'étude :

On a revu de façon rétrospective les dossiers de SAM archivés entre 2009 à 2017. 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 .(annexe)

III. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients qui présentaient un syndrome d'activation macrophagique suspecté sur la présence d'un tableau clinico-biologique suggestif avec diagnostic moléculaire d'hémophagocytose.

Le diagnostic a été orienté par les critères diagnostic de HENTER et al 2007, comportant des éléments cliniques, biologiques, et cytologique.

Le diagnostic cytologique a reposé sur la mise en évidence des signes d'hémophagocytose à l'étude du myélogramme.

Critères diagnostiques : Henter et all. (2007)

-Critère 1 : Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire .

- **Critère 2** : 5 des 8 critères suivants:

- Fièvre.
- Splénomégalie.

- Cytopénies affectant 2 lignées ou plus : • Hémoglobine < 90 g/l • Plaquettes < 100 Giga/l, • Neutrophiles < 1 Giga/l.
- Hypertriglycémie >3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l .
- Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques.
- Activité natural killer diminuée ou absente .
- Ferritine > 500 µg/l.
- sCD25 $\geq$ 2400 U/ml.



RESULTATS



I. Nos observations:

Observation n°1:

1) Identité :

Il s'agit de l'enfant Abdelghani B âgé de 8ans , originaire et habitant à Smara .

2) Motif d'hospitalisation:

Admis pour fièvre prolongée et ictère.

3) Antécédents :

3-1) Personnels :

Une anémie ferriprive traitée à l'âge de 3ans.

Suivie depuis 2ans pour maladie de Hodgkin à type de cellularité mixte, stade II, sans signes d'évolutivité clinique ni biologique ,traité dans le groupe défavorable selon les recommandations de la société marocaine d'hémo-oncologie pédiatrique.

3-2) familiaux :

Pas de notion de consanguinité.

Pas de cas similaire dans la famille .

4) Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 20j après la deuxième scéances de chimiothérapie par l'installation de fièvre à 39 °C évoluant depuis 10 jours, associé à un ictère choléstatique avec selles décolorés et urines foncés et une augmentation progressive du volume abdominale dans un context d'altération de l'état général .

5) L'Examen clinique :

5-1) Examen général :

Conscient ;

Nuque souple .

Retard staturo ponderale (-de 2DS).

Fébrile à 39,5°C.

SpO2 : 95% TA : 90/60mmHg.

Ictérique, examen de la cavité buccale note une mucite grade II.

5-2) Examen abdominale :

Abdomen ballonné avec circulation veineuse collatérale et ombilic déplissé.

Une hépatomégalie à 2 travers de doigts et une splénomégalie .

Matité déclive à la percussion .

5-3) Examen des aires ganglionnaire :

Une adénopathie centimétrique latérocervicale gauche,

Absence de syndrome hémorragique, l'examen de la cavité buccale note une mucite grade II.

Le reste de l'examen est sans particularité .

6) Au total :

Enfant âgé de 8ans suivie pour maladie de hodgkin ily a 2ans sous chimiothérapie admis à J20 de sa dernière cure pour fièvre prolongée avec

ictère choléstatique chez qui l'examen clinique trouve un retard staturopondérale avec hépatosplénomégalie et adénopathie latérocervicale .

7) Le bilan paraclinique :

6-1) Sur le plan biologique :

NFS : pancytopénie :

Hb : 7, 8g/dl ; VGM= 80um³ ;CCMH=30%.

GB=900 /mm³.

Plq =3000 /mm³.Frottis sanguin normale.

Bilan d hémostase :

TP à 34% .

TCA=allongé facteur V : normal, hypofibrinogénémie.

Ionogramme :

Une hyponatrémie à 124 meq/l.

Glycémie=0,8g/dl.

Fonction rénale : urée à 0,81 et une créatinémie à 10 mg/l.

Une hypo protidémie à 35g/l.

Un taux d'albumine à 11 g/l.

LDH : 1100 U/ .

Une hypertriglycémie : 2, 44 g/l.

Une hyperferritinémie : 7895 ng/l.

Une cytolysé hépatique : ASAT : 92U/l . ALAT : 30 U/l.

Une choléstase avec une bilirubine totale à 96 mg/l et une bilirubine directe à 81 mg/l PAL (2N) , GGT(3N).

Une CRP à 43g/l

VS=50

Bilan infectieux :

Hémoculture : stérile.

ECBU : stérile .

Sérologies virales : hépatite A, B, C. VIH, CMV, EBV, Hépes et une sérologie de Toxoplasmose négatives.

6-2) Sur le plan iconographique :

-Echographie abdominale : ascite abondante, hépatomégalie et une splénomégalie.

-TDM Thoracoabdominale : foie augmenté de taille, hétérogène, siège de multiples nodules hypodense, épanchement péritonéale de grande abondance, adénopathie coelio-mésentérique et un épanchement pleural bilatéral de faible abondance à prédominance à droite.

6-3) Sur le plan cyto histologique :

Médullogramme : présence d'images d'hémophagocytose.

7) Diagnostic retenu : SAM sur lymphome .

8) prise en charge thérapeutique :

L'enfant a bénéficié :

D'une transfusion par des culots globulaire et plaquettaires .

Il a été mis sous :

Antipyrétique à base de parafalgon 15mg/kg/6h .

BiATB à base :Fortum + Amiklin.

9) Evolution :

L'enfant est décédé à j 7 d'hospitalisation dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Observation n°2:

1) Identité ;

Il s'agit de l'enfant SIHAM M âgée de 15ans originaire et habitante à Temara

2) Motif d'hospitalisation :

Admise pour une fièvre prolongée.

3)Antécédents :

3-1) Personnels :

4^{ème} d'une fratrie de 5 .

Vaccination à jour selon le programme national d'immunisation.

Pas de notion de contagé tuberculeux .

Pas de prise médicamenteuse ni de toxique.

Ménarche à l'âge de 13 ans.

3-2) Familiaux

Parents non consanguin .

Pas de notion de pathologie chronique dans la famille .

4) Histoire de la maladie :

Remonte à 11 jours par l'installation d'une fièvre chiffrée à 39 associée à des céphalées frontales sans notion de vomissement ni photophobie ainsi que des arthralgies, sans autres signes urinaires, digestif ou respiratoire associés, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. Ce qui a motivé une consultation à titre externe, l'enfant a été mis sous amoxicilline 1 jour puis sous

amoxicilline + acide clavulanique sans amélioration notable et persistance de la fièvre d'où son hospitalisation dans notre service pour complément de prise en charge.

5) L'examen clinique :

5-1) Examen général :

Enfant conscient,

Nuque souple ,pupille égale et réactif .

Pas de douleur à la compression des sinus.

Fébrile à 39°C, Fc 90 b/min, Fr 20 c/min.

TA =110/70 mm Hg.

Asthénique, pâleur cutanéomuqueuse sans taches purpuriques avec une langue saburrhale .

5-2) Examen abdominale :

Splénomégalie à un travers de doigt, une flèche hépatique à 8,5.

Fosse iliaque droite gargouillante .

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

6) Au total :

Enfant agée de 15ans, sans antécédents notable admise pour des céphalées frontales avec fièvre chez qui l'examen clinique trouve une langue saburrhale avec une splénomégalie et une fosse iliaque droite gargouillante.

7) Le bilan paraclinique :

7-1) Sur le plan biologique :

NFS : pancytopénie

Hémoglobine : 7,4 g/dl (VGM 57,8 ; CCMH 32,2).

GB : 1100/mm³ dont 400 Lymphocytes et 600 PNN.

Plq : 37 000/mm³. frottis sanguin normale.

Bilan de la crase sanguine : TP : 84% TCA : 1,07 fibrinogène : 2,9.

Ionogramme :

Na⁺ : 133 meq/l K⁺ 2,8 meq / l glycémie =1,1g/dl.

La fonction rénale est correcte.

Cytolyse hépatique : ASAT : 88UI/l (2x nle), ALAT : 38 UI.

hypertriglycéridémie : 5 g/l Chol T : 1,12 .

hyperferritinémie : 800,9ng/l .

CRP : 109,9 mg/l.

VS=80mm.

Bilan infectieux

ECBU : stérile .

Hémoculture : stérile.

Sérologies :

-HIV 1et2 négative.

-Ac anti HVC négatif, Ag HBS négatif.

- Ac anti CMV : Ig M négatif et Ig G positif.
- Ac anti EBV, Ac anti parvovirus B19 négatif.
- Ac anti Herpès simplex 1+2: négatif.
- Sérologie leishmaniose : négative .
- Sérologie WIDAL et FELIX :

Ac anti-Salmonella Typhi : O : positif .

H : positif.

Ac anti-Salmonella ParaTyphi A, B, C : O et H : négatifs .

Bilan immunologique

Ac anti-ADN natif : négatif .

Ac anti-nucléaire : négatif .

7-2) Sur le plan radiologique :

Echographie abdominale : Foie augmenté de taille (=14 cm) de contours réguliers homogène.

Rate augmentée de taille homogène (=16 cm) .

TDM TAP :

-Etage thoracique :

Formation thoracique kystique cervicale basse pré-trachéale en rapport avec un kyste du tractus thyroïdienne.

Absence de lésion parenchymateuse d'allure évolutive.

Absence d'adénopathies médiastino-hillaire ou Axillaire.

Absence d'épanchement pleural

-Etage abdomino-pelvien :

Hépatosplénomégalie homogène, foie mesurant 15 cm de hauteur et la Rate 13,5 cm.

Epanchement péritonéal de moyenne abondance au niveau du Douglas .

Absence de dilatation des VBIH et VBP.

Surrénales, reins et pancréas sans anomalie .

Absence d'adénopathies profondes .

7-3) Sur le plan cyto histologique ;

Myélogramme :

. Il a été observé quelques images d'hémophagocytose. Par ailleurs ; il n'a pas été noté de parasites en intra ou extra macrophagique .

8) Diagnostic retenu : SAM secondaire au fièvre typhoïde .

9) La prise en charge thérapeutique :

Elle a bénéficié de transfusions par 3 culots globulaires.

Elle a été mise :

-sous Antibiothérapie : Tienam 13j et Amiklin 5j et

-Perfalgan, toute les 6h

Elle a reçu : Tégeline 15 g / j pendant 5 jours.

10) Evolution :

Bonne évolution avec une apyrexie et régression des signes cliniques .

Sur le plan biologique

NFS Hb : 11,4g /dl.

GB : 4300 PNN 2400 .

Plq : 252 000.

CRP négatif.

Observation n°3:

1. Identité:

Nourrisson Mohamed Khalil J agé de 2mois , unique de sa famille, originaire d'Elhouceima et habitant à Salé.

2. Motif d'hospitalisation:

Admis pour fièvre .

3. Antécédents :

3-1. Personnels :

Issu d'une grossesse bien suivie, menée à terme.

Accouchement par voie basse, avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine , Poids de naissance à 3500 g.

Allaitement mixte.

Vaccination à jour selon le PNI.

3-2. Familiaux :

Parents non consanguins bien portants .

Sœur décédée à l'âge de 5 mois pour syndrome d'activation macrophagique primitif (suspicion de LHF).

4. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à une semaine par l'installation d'une fièvre chiffrée à 38.5°C ayant apparue le lendemain du vaccin pentavalent avec un épisode de vomissement ayant motivé une consultation chez un pédiatre en privé qui a demandé un hémogramme qui a objectivé une

Pancytopenie (Hémoglobine à 7.8 g/dl , Plaquettes à 86000 , Leucocytes à 8600 dont 976 PNN. Une CRP à 20 et un ECBU stérile.

Le nourrisson a été adressé dans notre formation pour prise en charge.

5. L'examen clinique :

5-1. Examen général :

Nourrisson en assez bon état générale .

Tonique et réactif.

FA normotendu.

Fébrile à 38.5, avec une pâleur cutanéomuqueuse.

TRC< 3s,FC= 110 b/min , extrémités chaudes , pouls périphériques présents .

Poids =5800g (M), Taille = 56 cm (M) et PC= 38 cm (M).

Une pâleur cutanéomuqueuse.

5-2. Examen pleuro-pulmonaire :

Pas de râles à l'auscultation.

Le murmure vésiculaire est bien perçus

5-3. Examen cardiovasculaire :

Bruits cardiaques présents, sans souffle ni bruit

Surajouté.

5-4. Examen abdominal :

Abdomen légèrement distendu, souple.

Pas d'hépatomégalie, ni splénomégalie .

5-5. Examen cutanéomuqueux :

Pas de taches purpuriques ni de taches café au lait ou achromique.

5-6. Examen des aires ganglionnaires :

Libres.

5-7. Examen de la gorge :

Propre.

5-8. Examen des organes génitaux externe :

Normal.

6. Au total :

Nourrisson de 2mois ayant comme antécédents, une sœur décédée à l' age de 5mois par LHF admis pour fièvre chez qui l'exmen clinique trouve une paleur cutanéomuqueuse .

7. Le bilan paraclinique :

7-1. Sur le plan biologique

Hémogramme : une Pancytopenie avec

HB à 7.2 g/dl ; normochrome normocytaire arégénérative.

GB à 6000 /mm³ dont 1160 PNN.

Plq à 79000/mm³ .

Frottis : normal (pas de blastes).

Bilan d'hémostase : TP=70% TCA =1,1 Fibronogène= normale.

Ionogramme sanguin :

Il n'y a pas de perturbation hydro électrolytique.

Fonction rénale : Urée à 0.09 g/l, Créatinine à 4 mg/l .

hypertriglycéridémie à 2.32 g/l et cholestérol total diminué à 0.86 g/l.

hyperferritinémie à 867 ng/ml.

Bilan hépatique :

Transaminases normales (ASAT à 21 UI /l et ALAT= à 9UI /l).

PAL = 325 et GGT= 95UI /l.

CRP = 8.9 mg/l. **Procalcitonine** normale.

VS=60mm.

Bilan infectieux

Etude du LCR : normale.

Sérologies virales : CMV, EBV, VIH, Hépatite A B et C,
Parvovirus B19 : négatives.

Un typage HLA : résultat en cours.

7-2. Sur le plan radiologique

Echographie abdominale : légère splénomégalie avec une flèche splénique à 7 cm. Le foie et les reins sont de taille normale.

Radiographie du thorax : il n'y a pas de foyer évident et ICT est mesuré à 0.57.

7-3. Sur le plan cyo -histologique

Myélogramme : image d'hémophagocytose. Il n'a pas noté la présence de cellule de surcharge.

8. Diagnostic retenu:

Devant la négativité du bilan étiologique notamment une origine infectieuse et devant le jeune âge (2,5mois), l'antécédent d'un cas similaire chez sa sœur et malgré l'absence de consanguinité parentale, une lymphohistiocytose familial reste le diagnostic le plus probable chez notre patiente surtout devant l'absence de signes en faveur du syndrome d'albinisme (Syndrome de Griscelli et Chediak-Higashi).

9. la prise en charge thérapeutique :

Le nourrisson a été mis sous antibiothérapie par Céphalosporine de 3^{ième} génération , avec une transfusion par 100 cc de culots globulaire

10. Evolution :

Retour a l'apyrexie au bout de 48 heures.

Amélioration de l'état général .

Hémogramme réalisé a J 9 d'hospitalisation a montré : une HB à 7.1 g/dl ; normochrome normocytaire arégénérative, plaquettes à 163000/mm³ ; GB à 6600 /mm³ dont 2310 PNN et 2840 lymphocytes.

Le nourrisson a été adresser par la suite dans un centre spécialisé de déficit immunitaire à l'étranger (Hôpital Nicker paris) :

Traitement reçu à l'entrée :

Ciclosporine 25mg /12h.

Prednisolone 30mg /j.

2injections d'Alemtuzumab (2,5mg/kg) avec une bonne tolérance et réponse Clinique marquée par l'apyrexie et la régression de l'hépatosplénomégalie .

Une étude génétique a été faite montrant une mutation MUNC 13-4.

Le patient a bénéficié d'une greffe de la moelle osseuse , donneur (père) .

A j+14 de la greffe, le nourrisson a été décédé en réanimation suite à plusieurs complications métabolique et respiratoire .

Observation n°4:

1. Identité:

Nourrisson ZAINAB J agée de 5mois , unique de sa famille, originaire d'Elhoceima et habitante à Salé.

2. Motif d'hospitalisation:

Admise pour fièvre prolongée.

3. Antécédents :

3-1.Personnels :

Unique de sa famille.

Issue d'une grossesse bien suivie, menée à terme, accouchement par voie haute pour défaut d'engagement.

Bonne adaptation à la vie extra-utérine. Poids de naissance de 3500g.

Allaitement maternel + introduction de petit suisse à l'âge de 4mois.

Développement psychomoteur : la tenue de la tête à 3,5 mois de vie, réponse sourire à 4 mois.

La Vaccination à jour selon le programme national d'immunisation.

Pas de notion de maladie ou d'hospitalisation antérieure.

3-2.Familiaux :

Parents non consanguins bien portants .

Il n'y a pas de cas similaire dans la famille.

4. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remonte à 13 jours avant son hospitalisation par l'installation d'une fièvre non chiffrée, traité par Antipyrétiques. 3 jours plus tard la patiente a présenté une diarrhée liquidienne avec vomissement motivant une consultation chez un pédiatre en ville qui a prescrit du Bactrim, Motilium, Ibuprofène et Enterogermina. 7 jours plus tard, devant la persistance de la fièvre et l'altération progressive de l'état général, une 2^{ème} consultation chez un 2^{ème} pédiatre qui a demandé un bilan sanguin qui a trouvé une pancytopenie. Le nourrisson a été adressé dans notre formation pour prise en charge.

5. L'examen clinique :

5-1. Examen général :

Nourrisson en Assez bon état général .

Hypotonique.

FA normotendu.

Fébrile à 38°C sous antipyrétique.

Pâleur cutanéomuqueuse.

Etat hémodynamique stable (TRC inf 3 s, FC : 110, Extrémités chaudes, pouls présents et frappant).

Poids : 7Kg (M), Taille : 64 (M), PC : 42,5 (M).

5-2. Examen Neurologique :

Nourrisson hypotonique, fontanelle légèrement bombante, geignard mais consolable.

5-3. Examen cutané :

Eruption morbiliforme généralisée. Pas de taches purpuriques.

5-4. Examen Abdominal :

Splénomégalie à 2 travers de doigts.

Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de circulation veineuse collatérale.

5-5. Examen pleuropulmonnaire et cardio vasculaire : Sans particularité .

5-6. Aires ganglionnaires sont libres.

6. Au total

Nourrisson de 5mois sans antécédents notable , admise pour fièvre chez qui l'examen clinique trouve une hypotonie avec une splénomégalie .

7. Le bilan paraclinique :

7-1. Sur le plan biologique :

Hémogramme : Une pancytopénie :

Hb : 6,8 g/dl normochrome normocytaire arégénérative.

GB : 1200/mm³ dont 360 PNN et 740 Lymphocytes.

Plq : 28000/mm³. Frottis sanguin normale.

Bilan d hémostase : TP : 76%, TCA : 1.3s Fibrinogène: 1,17g/l .

Ionogramme :

Pas de trouble hydro électrolytique.

Urée : 0,08g/l, Créatinine : 2 mg/l .

Hypertriglycéridémie à 6,98, Cholestérol : 2,59.

Hyperferritinémie à 1234ng /l.

Une cytolysé hépatique : ALAT : 37 UI/l et ASAT : 124 UI/l.

Bilan de choléstase normale.

CRP : 1,9 g/l .

VS=20mm .

Bilan infectieux

Ponction lombaire :négative .

Hémoculture :négative.

ECBU : négative.

Quantiféron : négatif.

Sérologies virales : CMV, EBV, VIH, Hépatite A, B, C, Parvovirus B19 : Négatives.

7-2. Sur le plan radiologique :

Echographie abdominale : Splénomégalie isolée.

Radiographie de thorax : Normale.

TDM cérébrale : Normale .

7-3) sur le plan cyto histologique

Myélogramme : images d'hémophagocytose.

8. Diagnostic retenu :

Devant la négativité du bilan étiologique notamment une origine infectieuse et devant le jeune âge (5mois) et malgré l'absence de consanguinité parentale et de cas similaire dans la famille , un syndrome d'activation lymphohistiocytaire constitutionnels notamment Une lymphohistiocytose familial reste le diagnostic le plus probable chez notre patiente surtout devant l'absence de signes en faveur du syndrome d'albinisme (Syndrome de Griscelli et Chediak-Higashi).

9. La prise en charge thérapeutique :

le nourrisson a bénéficié d'une transfusion de CG.

Elle a été mise sous :

BiATB à base de C3G et gentamycine .

10. Evolution :

Evolution sous Antibiothérapie : Aucune amélioration, état stationnaire

Un traitement par Une corticothérapie avec Immunoglobuline polyvalente a été prescrit sans amélioration notable. La patiente est décédée par la suite .

Observation n°5:

1. Identité:

Enfant de sexe féminin, âgée de 07 ans, 2^{ème} d'une fratrie de 2, originaire Ksar Lakbir et habitant Laayoune, mutualise des FAR.

2. Motif d'hospitalisation:

Admise pour fièvre prolongée.

3. Antécédents :

3-1. personnels :

Vaccinée selon le PNI .

Bon développement psychomoteur et staturo-pondéral .

Elle fait des bronchites à répétition.

Hospitalisée à l'âge de 06 ans pour adénopathie cervicale ou elle a bénéficié d'une biopsie ganglionnaire dont le résultat n'est pas concluant.

3-2. Familiaux :

Pas de notion de consanguinité parentale .

, Fratrie bien portante.

Pas de notion de pathologie chronique dans la famille .

4. Histoire de la maladie:

Remonte à un mois par l'installation de fièvre chiffrée à 39°C intermittente avec une tuméfaction cervicale bilatérale sans autres signes associés évoluant dans un contexte d'altération de l'état général .

5. L'examen clinique :

5-1. Examen général :

Consciente, nuque souple .

Asthénique, pâle.

T° : 39,7°C .

SaO2 : 98% .

FC : 90batt/min, FR : 25c/min .

TA : 110/60 mmHg.

Poids : 28 Kg (+1 DS), Taille : 1.30m.

Cavités buccale : caries++, hypertrophie des amygdales.

5-2. Examen abdominal :

Une distension abdominale.

Pas de circulation veineuse collatérale,

Une hépatomégalie avec une FH à 14cm, une splénomégalie avec un débord splénique à 3 cm.

5-3. Examen pleuro-pulmonaire :

Quelques râles ronflants.

Une diminution des murmures vésiculaire au niveau basal gauche.

5-4. Examen cardio-vasculaire :

Bruits du cœur bien perçus.

Pas de souffle cardiaque .

Les pouls périphériques sont bien perçus .

5-5. Examen des aires ganglionnaire :

Polyadénopathie cervicale bilatérale mobiles.

5-6. Examen ostéo-articulaire :

Pas d'arthralgies, articulations périphériques libres, sans signes inflammatoires .

Rachis souple.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

6. Au total :

Enfant agé de 7ans sans antécédants notable admis pour fièvre prolongée chez qui l'examen clinique trouve des adénopathies cervicales ,des rales ronflants et hépatosplénomégalie .

7. Le bilan paraclinique:

7-1. Sur le plan biologique :

NFS:

Anémie hypochrome microcytaire à 7 g/dl.

GB=10 000 lymphopénie à 1020/mm³ PNN 5 000/mm³.

PLQà 130.000/mm³ .

Frottis sanguin normal

Bilan d hémostase : TP à 66%, Fibrinogène à 6 g/l ; TCA=1,02 .

Ionogramme sanguin :

Natrémie=129meq/l .

Fonction rénale normale.

Ferritinémie=900ng/L.

LDH à 1.2N .

Cytolyse hépatique :ALAT et ALAT= 2N .

Cholestase hépatique : GGT et PAL 2N .

Hypertriglycéridémie à 2.70g /l.

EPP :

Hypoprotidémie à 59 g/l, hypoalbuminémie à 27.88 g/l, syndrome inflammatoire modéré et hypo gammaglobulines à 6.16 g/l.

CRP à 157.8 mg/l .

VS=90mm.

Bilan Inféctieux :

Sérologies EBV, VIH, VHA, VHB, VHC, CMV négatives .

IDR à la tuberculine négative.

Quantiféron négatif.

ECBC et tubage gastrique à la recherche de BAAR négatives .

Hémocultures, LCR et ECBU stériles.

, Examen Parasitologique des selles négatif.

La sérologie de la leishmaniose négative.

7-2. Sur le plan radiologique :

Radiographie du thorax normale

Echographie abdominale : splénomégalie hétérogène, poly adénopathies intra et retro péritonéales, épanchement pleural gauche .

TDM cervico thoraco-abdominale : multiples ganglions jugulo carotidiens bilatérales, spinales droites, et sus claviculaires bilatérales, tissulaires homogènes, sans zones de nécrose ni calcification. Adénopathies tissulaires médiastinales bilatérales, les plus volumineuses sont latéro-trachéales gauches. Pleurésie gauche d'une grande abondance. Adénopathies retro péritonéales centimétriques et infra centimétriques avec une hépatomégalie (13,6 cm), splénomégalie (15/7,3 cm) et une lame d'ascite.

7-3. Sur le plan cyto histologique :

Le myélogramme: Images d'hémophagocytoses.

Biopsie ganglionnaire cervicale : Aspect morphologique d'une lymphadénopathie par histiocytose érythrophagocytaire. Le complément immunohistologique a montré : une nette positivité du CD68 et de la PS 100 sur les cellules histiocytaires.

CD20-CD3 positifs : aspect polymorphe.

CD15-CD30-ALK-EBV : sont négatifs.

Absence de lésion tumorale.

8. Diagnostic retenu : SAM d'origine indéterminé.

9. La prise en charge thérapeutique :

Traitement initiale par antibiothérapie à base de :

Ceftriaxone 50 mg/kg/jour et Gentamycine 3 mg/kg/jour puis à base de Fortum à 150 mg/kg/24 heures pendant 10 jours et Amiklin à 15 mg/kg/jour pendant 05 jours.

Antipyrétique : Perfalgan 15 mg/kg/06 heures.

Elle a reçu également aussi une transfusion sanguine d'un culot globulaire.

10. Evolution :

Evolution Clinique : persistance de la fièvre et des anomalies cliniques.

Paraclinique : augmentation de la CRP à 237.4 mg/l , anémie à 6.7 g/dl, ferritine à 4335,0 ng/ml.

Décision d'instaurer une corticothérapie par Bolus. Le traitement débuté: bolus de solumédrol 1 g pour 1.71 m² de surface corporelle tous les 02 jours pendant 06 jours, 25 mg de cortancyl (1mg/Kg/j) per os entre les bolus et en relai , y est associé un traitement substitutif à base de calcium, de potassium et de vitamine D.

Evolution à j6 du Bolus : apyrexie, diminution nette des paramaitres inflammatoires : VS : 20, CRP : 18 mg/l, ferritinémie : 678 ng/l, Cho T : 1,7 g/l, TG : 1,32 g/l, relais par cortancyl 25 mg/j. Sortie le 30/09/15.

Rechute fébrile après un mois de sa sortie , avec defaillance multiviscérale ,sur laquelle l'enfant a été décédé.

Observation n°6:

1. Identité:

Enfant A Mohammed âgé de 5 ans, fils unique, de parents non consanguins divorcés, originaire et habitante à Meknès.

2. Motif d'hospitalisation:

Admis pour fièvre prolongée et douleur thoracique.

3. Antécédents:

3-1. Personnels :

Bon développement psychomoteur.

Bon développement staturo-pondéral.

Vaccinations faites selon le PNI .

3-2. Antécédents familiaux :

Parents non consanguins.

Mère traitée pour tuberculose intestinale il y a 4 ans.

4. Histoire de la maladie:

Remonte à 3 semaines avant l'admission par l'installation d'une fièvre chiffrée à 39,5- 40°C, avec des frissons, des sueurs nocturnes, des courbatures, et une irritabilité, compliquée deux semaines après par la survenue de douleurs thoraciques droites et apparition des éruptions cutanées morbiliformes intéressant les joues, les mains et les plis de l'aîne avec des arthralgies des grosses et petites articulations (genous chevilles Ipp et Mcp) fixe et bilatérale d'allure inflammatoire (RN ++et RMplus de 30min)sans notion de rachialgies ni

douleur des enthèses . Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement non chiffrée.

5. L'examen clinique :

5-1. Examen général :

Enfant est conscient, nuque souple

Fébrile à 40,2°C, FC=132b/min FR=24c/min TRC<3sec .

TA 10/6mmH, glycémie capillaire= 1,5 g/l.

Poids : 20kg(M). Taille : 110cm(M). PC : 51cm(M).

Conjonctives décolorés avec paleur cutanéomuqueuse .

5-2. Examen cardio-vasculaire :

B1B2 bien perçu, systole et diastole libre.

Pouls périphérique présents et symétrique.

5-3. Examen pleuro-pulmonaire :

Pas de signe de lutte respiratoire.

Pas de matité ni hyper sonorité.

Présence des râles ronflants diffus aux deux champs pulmonaires.

5-4. Examen abdominal :

Abdomen souple respire normalement .

Pas de Sensibilité abdominale.

Pas d'HPM ni SPM ni de masse palpable.

5-5. Examen ostéo-articulaire :

Rougeur avec gonflement des IPP et MCP droite et gauche ,avec douleur a leur mobilisation .

Synovite des IPP et MCP bilatérale.

Le reste des articulations du membres sup sont libres .

Douleur à la mobilisation des grosses articulations genoux chevilles.

Gonflement des genoux et chevilles avec signes inflammatoires en regard.

Choc rotulien présent et bilatérale.

5-6. Examen bucco-dentaire :

Chéilite minime.

Hypertrophie amygdalienne bilatérale .

5-7. Les aires ganglionnaires : sont libres.

Le reste de l'examen est sans particularité.

6. Au total :

Enfant de 5ans sans antécédents notable admis pour fièvre prolongée avec douleur thoracique chez qui l'examen clinique trouve des rales ronflants avec une polysynovites des petites et grosses articulation et une chéilite à l'examen de la cavité buccale .

7. Le bilan paraclinique :

-NFS :

Hb 6,7g/dl VGM 72,7 CMH 25,4 pg .

GB 6100/mm³ PNN2000/mm³ Lym 3000/mm³

Plq 86000 . frottis sanguin =normal.

Bilan d hémostase : TP= 65%; TCA= 42 sec Fibrinogène : 1,5g/l .

Ionogramme :

Électrolytes : normal , gly=0,98g/l .

Fonction rénale :normale.

Bilan hépatique :ASAT ; ALAT; BT; BD sont normaux ,

LDH=458UI/L

Bilan lipidique :CholesterolT=0.91g/l , HDL= 0,1g/l , LDL=0,37g/l , TG=2.22g/l.

Ferritinémie: 4524 ng/ml.

VS : 67 mm la 1^{ère} heure.

CRP=256.7mg/.

Procalcitonine : 17.11ng/ml

Bilan thyroïdien normal

Bilan infectieux :

Bilan phtysio négatif: IDR, quantiféron et recherche des BK (Examen direct négatifs culture en cours).

Sérologie virale :négative.

Sérologie Syphilis : négative.

Sérologie EBV : négative.

ECBC : présence de levure de type candidat non albicans.

ECBU : négatif.

3 hémocultures sont stériles.

Dosage pondérale des immunoglobulines normales.

Electrophorèse de l'hémoglobine: normale HbA 95,4 % HbF 1,6%
HbA2 3%.

Dosage Alpha-foeto-protéine 0.6UI/l.

7-2. Sur le plan radiologique :

Radiographie pulmonaire : présence d'un syndrome bronchique.

Echographie abdominale :est sans anomalie en dehors d'une légère splénomégalie homogène.

Echo-cœur : est sans particularité.

TDM thoracique : aspect d'une pleuro-pneumopathie basale bilatérale.

7-3. Sur le plan cyto histologique

Médullogramme : présence de quelques images d'hémophagocytose.

8. Diagnostic retenu : SAM sur maladie de still.

9. La prise en charge thérapeutique :

Transfusion de culots globulaire.

Antibiothérapie initiale par voie injectable :

Triaxon 50mg/kg/j pendant 10 jours et gentamycine ,

Puis relais à J11 par Tiénam 30mg/kg/12h , Vancomycine 40mg/kg/j pendant 10 jours et Amiklin 15mg/kg/j pendant 5 jours .

Puis Triflucan à J21 devant une hyper éosinophile à 800/mm³

Traitement par voie orale :

Zeclar : dose poids x 2 / jour.

Ayant reçu 2 cures d'Ig 1g/kg.

10. Evolution :

L'évolution a été marquée par l'aggravation de la symptomatologie avec survenue de 2 pics fébriles par jours, arthrites du coude droit et du genou gauche et des rachialgies dorso lombaires .

L'enfant a reçu par la suite ;

3 Bolus de Solumédrol (1g/1,73m²) soit 400mg/j, puis relai par prédnisone à 1mg/Kg/j .

Traitement adjuvants de la corticothérapie .

Equoral cp 25mg : 1cp x2 /j.

Evolution a été marquée par la régression des signes cliniques avec une bonne amélioration .

Observation n°7:

1. Identité:

Nourrisson de 1an et 3mois ,unique de sa famille originaire et habitant à Ouadzem.

2. Motif d'hospitalisation:

Admis pour fièvre prolongée .

3.Antécédent:

3-1.Personnels :

Issue d'une grossesse bien suivie mené a terme .par voie basse .

Sous allaitement maternelle.

Pas de notion d'infection a répétition .

Bien vacciné selon le PNI.

3-2. Familiaux :

Pas de notion de consanguinité.

Pas de notion de pathologie chronique dans la famille .

4. Histoire de la maladie:

Remonte a 8j par l'installation d'une fièvre chiffrée a 39°C sans rebelle aux antipyrétiques compliquée après 3j par l'apparition d'une éruption cutanée et rougeur oculaire motivant la consultation aux urgences pour complément de prise en charge .

5. Examen physique:

5-1. Examen général:

Conscient .

Tonique et réactive .

FC= 100btt/min . TRC inf a 3s . Fr=25cyc/min .

T=37°C sous antipyrétique .

P=11kg (normal) Taille =17kg (normal) PC= 47cm (normal) .

Conjonctivite bilaterale. Chéilite , éxanthème cutanée morbiliforme.

Oedèmes des extrémités .

5-2.Examen pleuro pulmonaire :

Pas de signes de luttés respiratoires.

Pas de rales à l'auscultation.

5-3. Examen cardio vasculaire :

B1 et B2 sont bien percus .

Pas de souffle surajoutés.

5-4. Examen abdominal:

présence de splénomégalie .

le reste de l'examen est sans particularités .

6. Au total :

Au total c'est un nourrisson âgé de 15mois sans antécédents notables admis pour un syndrome de kawazaki .

7. Examens paracliniques :

7-1. Sur le plan biologique:

NFS a montré une bicytopenie avec :

Une anémie hypochrome microcytaire - Hb: 10 g/dl

- VGM: $66\mu\text{m}^3$

- CCMH: 21,3 %

Une thrombopénie : Plq à 78000 éléments/ mm^3 .

GB à 13000 éléments/ mm^3 .PNN= 8600 éléments/ mm^3 .

Bilan d hémostase : TP à 86% .TCA normal. Fibrinogène normale.

Ionogramme :

NA+=135meq/l.

Fonction rénale normale .

Le bilan hépatique :

ASAT ,ALAT ,PAL : normale .

Bilirubine totale : 5.

Bilirubine directe : 3.

hyperferritinémie : 835 ng/ml.

hypertriglycéridémie à 4 ,57g/l.

CRP à 89mg/l.

Bilan infectieux :

Hémoculture : négatif .

ECBU : stérile .

Sérologies HVA,B ,C. :négatives

7-2. Sur le plan radiologique :

Echographie transthoracique ; normale .

Echographie abdominale : légère splénomégalie .

Radio thorax :normale .

7-3. sur le plan cytohistologique :

Médullogramme : normale .

8. Diagnostic retenu :SAM sur syndrome de kawazaki .

9. Prise en charge thérapeutique :

Le patient a été mis sous :

Antipyrétique à base de perfalgon 15mg/kg /6h.

Tégline 2g/kg /j.

Aspirine 100mg /kg/j .

Surveillance de la température et les signes cliniques.

10. L'évolution :

Sur le plan clinique est marqué par l'apyrexie et la régression des signes cliniques.

Sur le plan biologique :

NFS :

Hb a 11g /dl .

GB a 20000/mm³ PNN=12800 .

PLQ=213000 /mm³.

CRP :2,5mg/l.

Observation n°8 :

1. Identité:

Il s'agit de l'enfant ADAM âgé de 5ans 2ème d'une fratrie de deux originaire et habitant à Rabat .

2. Motif d'hospitalisation:

Admis pour des arthralgies avec fièvre.

3. Antécédent:

a. Personnels :

Suivie depuis l'âge de 9mois pour AJI dans sa forme systémique ,mis initialement sous AINS dose anti inflammatoire pendant 7j puis il a été mis sous corticoïde +traitement adjuvant .

A l'âge de 2ans et devant la non amélioration ,l'enfant a reçu des injections hebdomadaire de méthotrexate avec des séances de kinésithérapie .

b.Familiaux :

Pas de notion de consanguinité.

Pas de notion de pathologie chronique dans la famille .

4. Histoire de la maladie:

Remonte à 7j par l'installation de fièvre chiffrée à 40 c hécétique avec des polyarthralgies des grosses articulations (chevilles ,genoux et poignets)

bilatérales d'allure inflammatoire avec des éruptions cutanées sans autres signes extra articulaires , évoluant dans un contexte d'altération de l'état général .

5. Examen physique:

5-1. Examen général :

Conscient , nuque souple.

Fébrile à 39°C .

FC : 90 bat/min, FR : 28 cycles/min .

Poids : 16kg (-2DS), Taille : 120cm (-1DS).

Conjonctives décolorées.

5-1. Examen cardio-vasculaire:

B1 et B2 bien perçus.

Pas de souffle surajouté.

5-2. Examen pleuro-pulmonaire:

Pas de signes de lésions respiratoires .

Le murmure vésiculaire est bien perçus .

5-3. Examen articulaires :

Arthrite du poignets , genoux et chevilles bilatérales avec des signes inflammatoires en regard .

Raideur du genou droit et du rachis lombaire .

5-4. l'Examen abdominale :

Splénomégalie à deux travers de doigt.

5-5.Examen ganglionnaire :

Adénopathies douloureuses ,de volume variable, chaudes et mobiles par rapport au plan superficiel et profond ,limitant les mouvements, de sièges inguinal, axillaire et cervical.

5-6. Examen cutanéomuqueux :

Placard érythémateux au niveau du tronc .

Le reste de l'examen est sans particularités .

6. Au total :

il s'agit d'un patient de 5 ans suivie pour arthrite systémique admis pour fièvre et polyarthrites chez qui l'examen trouve des polyadénopathies , splénomégalie et éruption cutanées dans un contexte d'altération de l'état général.

7. Examens paracliniques :

7-1. Sur Le plan biologique :

NFS a montré: une bicytopenie avec

Une anémie normochrome normocytaire :

- Hb: 8g/dl.

- VGM: 96,5 μ m³.

- CCMH: 36%.

GB à 11 600 éléments/mm³.

Une thrombopénie : plq à 100 000 éléments /mm³.

Bilan d'hémostase : TP =70% .TCA normale . hypofibrinogénémie à 1,5g /l .

Ionogramme :

NA+à135 meq /l .

Fonction rénale normale

Bilan hépatique :

ASAT ,AlAT ,GGT et PAL normale.

Hypérferritinémie à 1000ng/l.

Hypértriglycéridémie :5g/dl .

CRP :100mg/l.

VS :80mm .

Bilan infectieux :

Serologie HIV, HVA, HVC , EBV, CMV, négatives .

Hémoculture négatives .

7-2. Sur le plan radiologique :

Echographie abdominale objective une splénomégalie homogène .

Radiographie de thorax :normale .

Echographie transthoracique : normale .

7-3. Sur le plan cyto histologique :

Médullogramme a été fait objectivant des images d'hémophagocytoses .

8. Diagnostique retenu :

SAM sur une poussée de AJI.

9. Prise en charge thérapeutique:

Le patient a été mis sous :

Antipyrétique à base de perfalgon 15mg/kg/6h.

Bolus de méthylprednisolone (solumédrol) pendant 3jours avec une bonne évolution clinique et biologique, par la suite un relais par voie orale par de la prednisone à une dose de 15mg/j associé à un traitement adjuvant .

Par la suite il a reçu une biothérapie à base d'Actemra à dose de 8mg /kg/j.

10) Evolution :

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique par une régression des arthrites et l'apyrexie .

*SYNTHESE
DES OBSERVATIONS*

Tableau 1 : tableaux récapitulatifs des observations cliniques :

	Cas1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8
Age	8ans	15ans	2mois	5mois	7ans	5ans	15mois	4ans
Sexe	M	F	M	F	F	M	M	M
ATCD	-Anemie férriprive -Maladie de hodgkin .	-	-Sœur décédé pour LHF .	-	-Bronchite à répition.	-	-	-Suivie pour AJI .
Motif de consultation	Fièvre+ Ictère	Fièvre	Fièvre Prolongée	Fièvre+ Eruption cutanée	Fièvre	Fièvre+ Dlr thoracique	Fièvre+ Eruption Cutanée	Fièvre arthralgies
Délai de consultation	10j	8j	3j	13j	1mois	3semaines	8j	7j
Presentation clinique	-AEG -RSP -HSPM -ADP cervicale -mucite grade 3	-AEG -céphalée -HSPM	-AEG -Vomisst -Distension Abd	-AEG diarrhée -éruption Morbilifor me -FA banbante	-AEG -HSPM -polyadp -rales ronflants	-AEG -arthralgies -arthrite	-conjonctivite -chéilite -éxanthème Morbiliforme	-Polyarthrite -Polyadp -SPM

DS : déviation standard abd : abdominale

muqueuse HSMG : hépatosplénomégalie

Vomisset :vomissement.

Dlr :douleur

Rsp :retard staturo pondéral

SPM :splénomégalie

Sd : syndrome oedemateux

OMI : oedème des membres inférieurs

AEG : altération de l'état général

Pâleur CM : pâleur cutané-

ADP : adénopathies

			Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5
Biologie	NFS	Hb (g /dl)	7 ,8 HM	7,4 HM	7,2 N N A	6,7 N N A	7N N A
		GB (/mm3)	900 PNN=500 LY=200	11 00 PNN=600 LY=400	6 00 PNN= 400 LY=100	1200 PNN=360 LY=800	1000 PNN=500 Ly=400
		Plq (/mm3)	3 000	37 000	79 000	28 000	130 000
	Hémostase	TP %	34	84	70	76	66
		TCA	Allongé	1,07	1,1	1,09	N
		Fib	1 ,5	2,9	N	1,15	5
	Bilan hépatique	ASAT	3N	2N	N	4N	2N
		ALAT	2N	3N	N	2N	2N
		PAL	2N	N	N	N	N
		Ggt	2N	N	N	N	N
		BT	3N	N	N	N	N
		LDH	1100	837	N	N	N

	Ferritine(ng/l)		7895	800	867	1234	900
	TG(g/l)		2,4	5	2,32	6,98	2 ,7
	Ionogramme	PT(g/l	35	N	N	N	59
		NA+(m eq /l	124	133	135	136	129
		Fx renale	N	N	N	N	N
	Vs (mm)		50	80	60	20	90
Crp (mg/l)		43	109	8,9	1,9	157	
	EPP		NF	NF	NF	NF	Hypogamma Hypoprotide
Bilan infectieux	HVC HVB EBV CMV SEROLOGIE WIDAL ET FELIX		—	— +	—	—	—

Radiologie	Echo abd	SMG HMG Ascite	SMG HMG	SMG	SMG	SMG HMG
	Radio de thorax	N	N	N	N	N
	Autres	TDM TAP= Epanchement Péritoneal + HSPM ADP médiastinale	TDM thoracique= Kyste latero cervicale			TDM TAP = ADP médiastinale +HSPM Fine lame d épanchement
Médullogramme		Image d hémphag	Image d hémphag	Image d d'hémphag	Image d hémphag	Image d hémphag
Traitement		-Transfusion des CG. -bi ATB - perfusion d albumine	-Transfusion des CG. -Bi ATB. -Ig IV.	-Transfusion de CG. -BiATB. - Ciclosporine - Prednisolone Alemtuzumab -Gréffe de la MO.	-Transfusion de CG. -BiATB -Ig IV -Corticoide.	-Transfusion de CG. -BiATB. -Bolus de corticoide .
Evolution	Cas 1	Cas2	Cas 3	Cas 4	cas 5	
	Décédé	Favorable	Décédé	Décédé	Décédé	

CG :culot globulaire
ATB : antibiothérapie
Ig=immunoglobulines

HM=hypochrome microcytaire.
NNA=normochrome normocytaire arégénérative.
MO=moelle osseuse.

			Cas6	Cas7	Cas8
Biologie	NFS	Hb (g /dl)	6 ,7 HM	9 HM	7,2 N N A
		GB (/mm3)	6100 PNN=2000 LY=3000	7800 PNN=4000 LY=2000	6 00 PNN= 400 LY=100
		Plq (/mm3)	86000	78 000	79 000
	Hémostase	TP %	65%	68%	70
		TCA	N	N	N
		Fib	1 ,5	1,7	1 ,5
Bilan hepatique	ASAT		N	N	N
	ALAT		N	N	N
	PAL		N	N	N
	Ggt		N	N	N
	BT	N	N	N	
	LDH	N	N	N	

Ferritine(ng/l)			4524	835	1000
TG(g/l)			2 ,21	4,57	5
ionogramme	PT(g/l)		N	N	N
	NA+(meq /l)		137	125	135
	Fx renale		N	N	N
VS (mm)			67	20	80
CRP (mg/l)			256	272	100
EPP			N	NF	NF
Bilan infectieux		HVC HVB EBV CMV SEROLOGIE WIDAL ET FELIX	—	—	—

Radiologie	Echo abd	SPG	SPG	SPG
	Radio de thorax	Sd bronchique	N	N
	Autres	TDM Thoracique= Pneumopathie basale bilatérale.		ETT=N.
Médullogramme		Image d'hémphag	Normale	Image d'hémphag
Traitement		-Transfusion de CG -Triaxon pdt 10j + genta puis Tiénam et vancomycine . -Bolus de solumédrol + ttt adj .	-Antipyretique. -Aspirine 100mg /kg/j . -Tégline 2g/j.	-Antipyretique. -3bolus de solumedrol puis relais par vo . -Biothérapie à base d Actemra .

NF : non fait

N :normale

Hémophag :hémophagocytose.

Evolution	Cas 6	Cas7	Cas 8	
	Favorable	Favorable	Favorable	

II. Données épidémiologiques:

1. Fréquence :

Le nombre de malades hospitalisés pour SAM au service de pédiatrie à L'Hopital Militaire Mohammed 5 de Rabat , durant la période de notre étude est 8 ,ce qui représente 0.06% de l'ensemble des hospitalisations du service, avec une moyenne de 1cas par an.

2. Répartition Age-sexe :

a. Age :

Dans notre série, l'âge moyen des enfants était de 3ans et demi avec des extrêmes allant de 2mois à 15ans.(figure1)

Tableau 2: Répartition de SAM selon les tranches d'âge

Age	<1an	1-3ans	3-8ans	Plus de 8ans
Nbre de cas	2	1	4	1
Pourcentage	25%	12.5%	50%	12.5%

b. Sexe :

Dans notre série on note un sexe ratio égal(H/F) à 1.66 avec 3 cas de sexe féminin soit 37,5%et 5 cas de sexe masculin soit 62 ,5% .(figure 2)

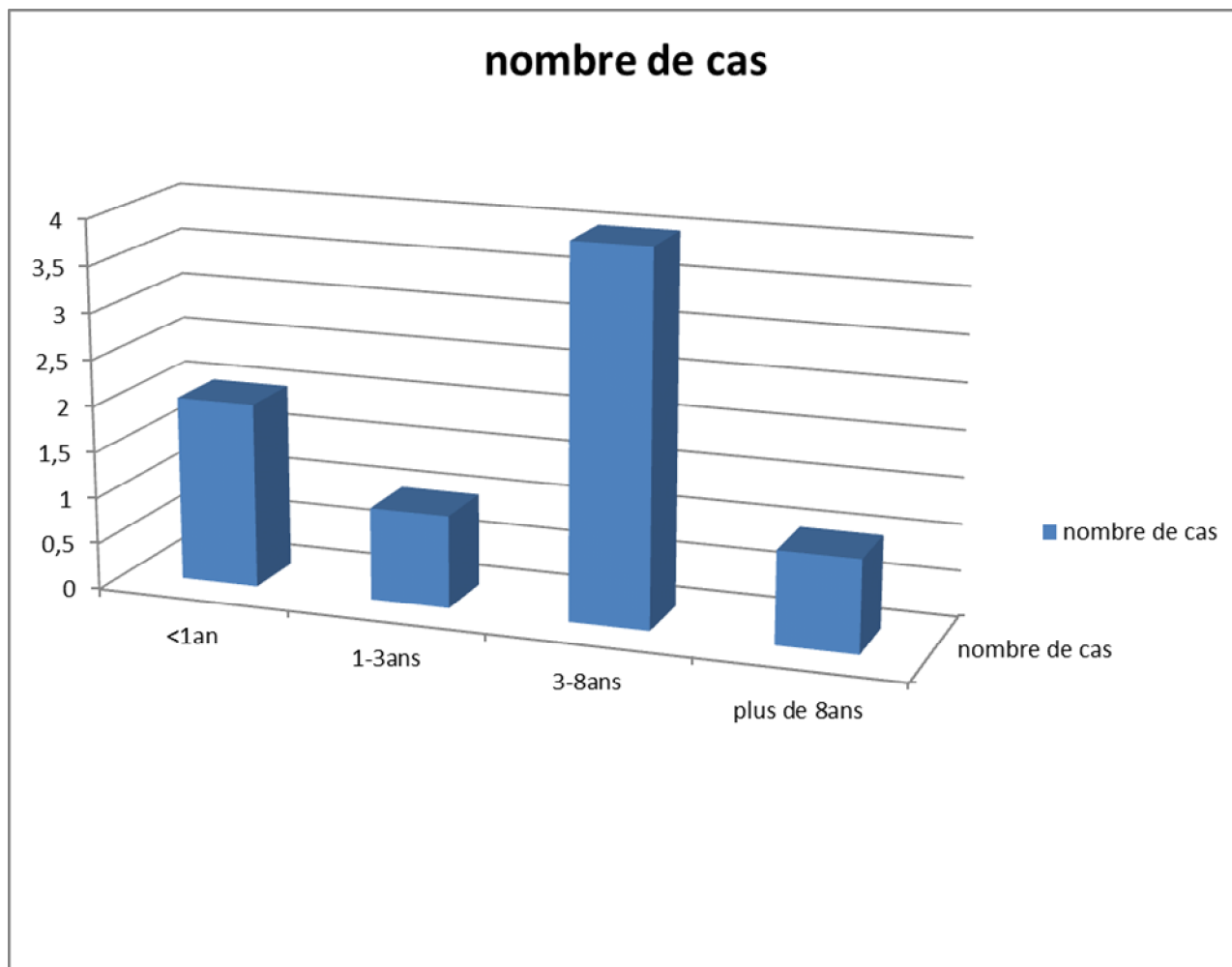


Figure1 : Répartition des enfants selon les tranches d'âge

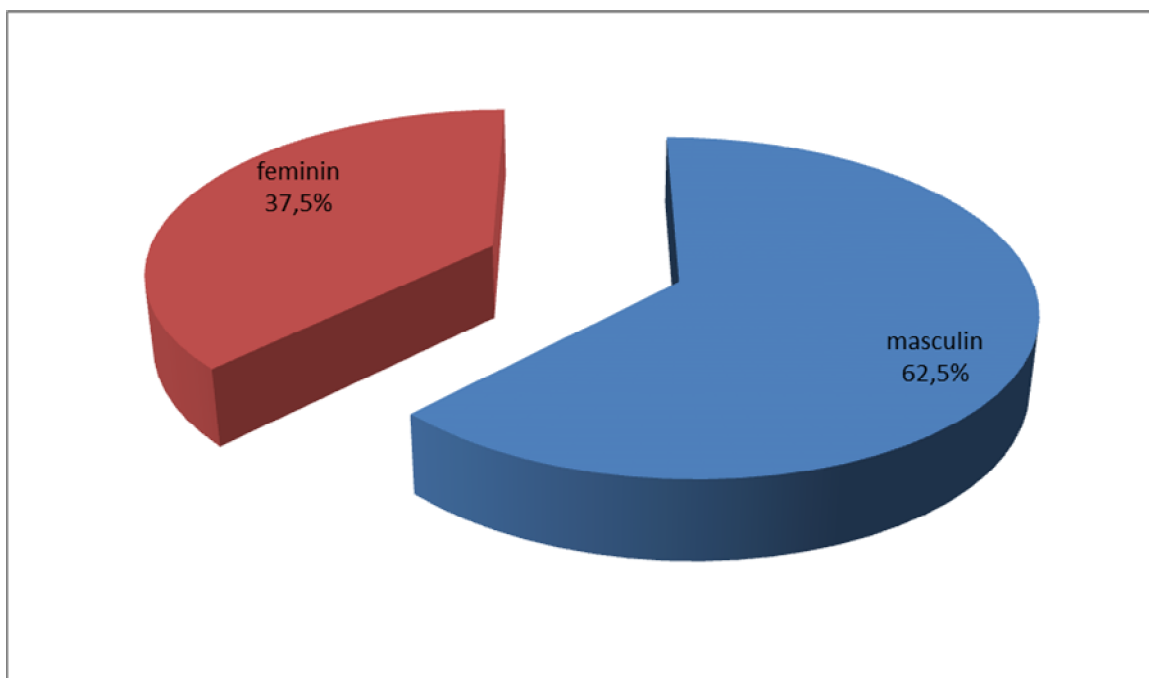


Figure 2: répartition des malades selon le sexe

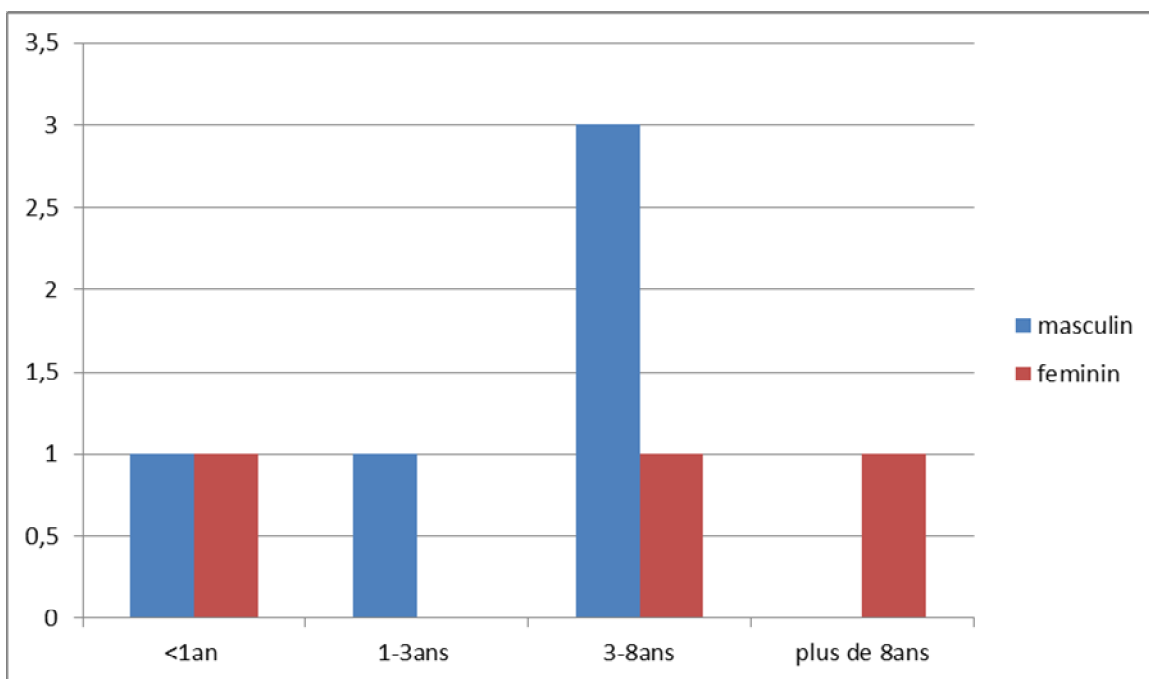


Figure 3 :La répartition sexe- âge est rapportée dans l'histogramme en haut .

c-Origine géographique :

Les patients provenaient tous des villes différentes de Maroc , 2 parmi eux sont d origine non précisé .

Tableau 3 : les régions présente dans notre série avec leur pourcentage

Smara	12,50%
EL Houciema	12,50%
Meknes	12,50%
Ouadzem	25%
RABAT	12,50%
Non precis	25%

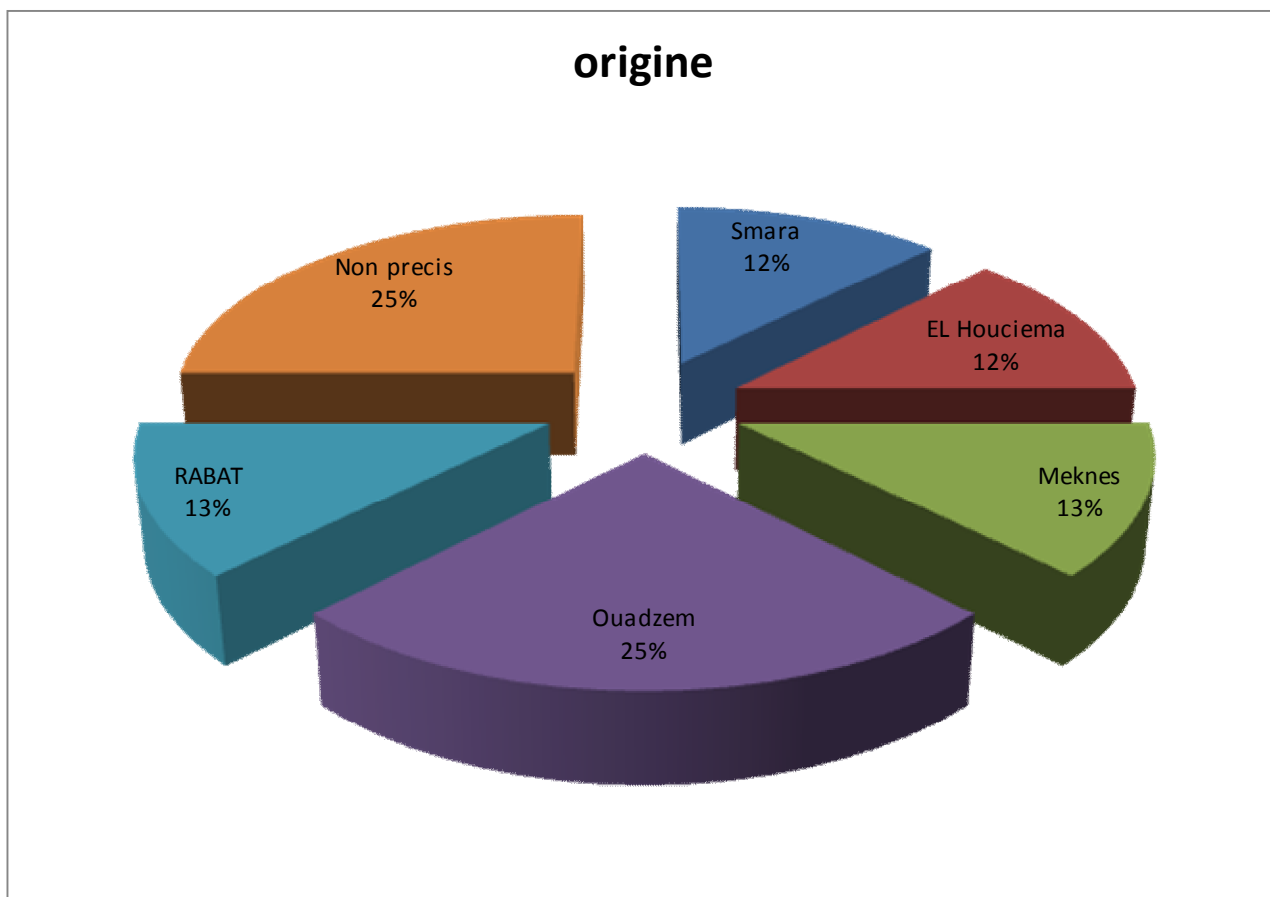


Figure 4 : différentes régions géographique.

III. Etude clinique:

1) Les antécédents :

4 de nos patient etaient sans ATCD notable .

1 patient suivie pour anémie ferriprive et maladie de hodgkin .

1 patient avait comme ATCD sœur décédé par un SAM primitif.

1 malade suivie pour AJI dans sa forme systemique .

1 patient traité à plusieurs reprise pour bronchite à répétition.

2) Le motif de consultation :

Dans cette petite série, les motifs de consultation des patients étaient dominés par la fièvre.

Tableau 4: La fréquence des motifs de consultaion dans notre série

Les symptômes	NB de cas	Pourcentages (%)
Fièvre	8	100%
Polyarthralgies	1	12,5%
Ictère	1	12 ,5%
Douleur thoracique	1	12,5%
Eruption cutanée	2	25%

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 12jours, et des extrêmes allant de 3 jours à 1mois.

Tableau 5 : délai de prise en charge dans notre série .

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7	Cas8
Délai de consultation	10j	8J	3j	13j	1mois	3semaines	8J	7j

4) Signes généraux :

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

Tableau 6: fréquence des signes généraux chez nos patients

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	8	100%
AEG	8	100%
Pâleur cm	4	50%
Sueurs et frissons	2	25%

5) Signes fonctionnels :

Les signes retrouvés chez nos patients sont :

Signes articulaires : Polyarthralgies inflammatoires des grosses articulations dans 2cas.

Signes digestifs : Ictère dans 1 cas,vomissements dans 1cas ,distension abdominale dans 2 cas et diarrhée dans 1 cas.

Signes pulmonaires : douleur thoracique dans 1 cas .

Signes neurologique : céphalée dans 1 cas ,hypotonie et bombement de la fontanelle antérieur dans 1cas .

Signes cutanés : éruptions cutanée dans 3cas .

Tableau 7 : pourcentage de chaque signes fonctionnels dans notre série:

Signes Fonctionnel	Nbres de cas	Pourcentage (%)
Signes neurologiques	1	12 ,5%
Signes digestives	3	37,5%
Signes cutanées	3	37 ,5%
Signes respiratoires	1	12,5%
Signes articulaires	2	25%

6) Signes physique :

a.Retard staturo-pondéral :

Retard staturo-pondéral retrouvé chez 2 cas.

b. Organomégalie:

La splénomégalie est présente chez 5 patients (62,5%).

L'hépatomégalie retrouvée chez 3 patients soit (37,5%).

Les adénopathies sont présentes chez 3 patients (37,5%), ils sont :

Uniques chez 1 patients (cas 1).

Multiples chez 1 cas (cas 5 et 8).

c .Manifestations cutanées:

Présentes chez 3 patients soit dans 37,5% des cas et représentés par :

Eruption morbiliforme généralisée chez 2 patients : cas 4 et 7.

Placard érythémateux au niveau de tronc chez le cas 8.

d. Syndrome oedémato-ascitique:

Ce syndrome est présent chez 3cas (37,5%) :

Oedème des membres inférieures présent chez 1cas.

Matité déclive des flancs retrouvée chez 2 patients .

e. Les signes pulmonaires :

Retrouvées chez 2 patients soit 25% et représentés par :

Des râles ronflants chez les 2cas.

Une diminution des murmures vésiculaires chez 1 cas .

f.Les signes articulaires :

Elles étaient présentes chez 2 patients de notre série soit 25% sous forme de :

Polyarthrites des grosses articulations (genoux, chevilles) dans les 2 cas.

Synovites des petites articulations de la main (IPP, MCP) dans 1 cas.

Raideur de genou droite dans 1 cas .

g.Autres :

Cheilite avec une conjonctivite chez 1 cas .

Hypertrophie amygdalienne avec mauvaise état buccodentaire chez 1 cas .

Tableau8: Tableau récapitulatif de la fréquence des signes cliniques

Signes physiques	Nb de cas	Pourcentage (%)
Splénomégalie	5	62,5%
Hépatomégalie	3	37 ,5%
Adénopathies	3	37,5%
Signes cutanés	3	37,5%
Syndrome oedémato-ascitique	3	37,5%
Signes articulaires	2	25%
Signes pulmonaires	2	25%
Autres	1	12,5%

IV Etude paraclinique:

1) Bilan biologique :

a. L'hémogramme a révélé :

Une pancytopenie chez 5 patients soit 62,5% des cas .

Une bicytopenie chez 3 patients soit 37,5% des cas.

L'anémie : est retrouvée chez tous les patients avec un taux d'Hb <9g/dl (100%) .

Elle est normochrome normocytaire arégénérative chez 6cas (75%).

La thrombopénie : est inférieure à 130000/mm³ chez les 12 cas (100%).

La leucopénie : était présente chez 5 patients (62,5%).

Le frottis sanguin est normale chez tous les malades .

b. Bilan d'hémostase :

Dosage du fibrinogène: seulement 1 patient qui n'a pas bénéficié de ce dosage avec une hypofibrinogénémie chez 4 malades soit 50% des cas.

Taux de prothrombine : était bas chez 1 patients soit 12,5% des cas.

TCA : était allongé chez 1 patients.

c. VS, CRP :

L'accélération de la VS a été retrouvée chez tous patients soit 100% des cas.

La CRP s'est révélée positive chez 7 cas soit 87,5%.

d. Bilan hépatique:

Transaminases : on a trouvé

Une cytolysse +/-importante chez 4 patients soit 50% des cas.

Un taux normal chez 4 patients soit dans 50% des cas.

Bilan de choléstase :

PAL et GGT ont été élevées chez 2 patients soit dans 25% des cas.

Hyperbilirubinémie retrouvée chez 2 patients (25% des cas).

Dosage de LDH : était élevé chez 3 cas (37,5%).

e. Bilan lipidique :

Une hypertriglycéridémie est retrouvée chez tous les patients (100%).

Dosage du cholestérol, on a noté :

Une hypocholestérolémie chez 2 patients (25%des cas).

Une cholestérolémie normale chez le reste (75% des cas).

f. La ferritinémie :

Une hyperferritinémie chez tous les patients (100%) avec des taux allant jusqu'à 7895ng /ml.

g. Ionogramme sanguin :

La protidémie :

On a noté un taux normal chez 6 patients soit 75% des cas.

Une hypoprotidémie chez 2 patients soit 25% des cas.

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

Une hyponatrémie chez 2 cas soit dans 25% des cas.

Une natrémie normale chez 6 malades soit 75% .

La fonction rénale : correcte chez tous les cas.

La glycémie : normale chez tous les patients.

h. EPP :

Faite chez 2 patients et a révélé une hypoalbuminémie avec hypogammaglobulinémie chez 1 cas et normale dans l'autre .

i. Dosage de sCD25, activité NK :

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

Tableau 9: récapitulatif des principaux anomalies biologiques observés dans notre série.

Signes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie (Hb <9g/dl)	8	100%
Thrombopénie	8	100%
Leucopénie	5	62 ,5%
VS accélérée	8	100%%
Transaminases élevées	4	50%
Hyperbilirubinémie	2	25%
TP bas	1	12 ,5%
Hypertriglycémie	8	100%
Hypofibrinogénémie	4	50%
Hyperferritinémie	8	100%
Hypoprotidémie	2	25%
Hyponatrémie	2	25%

g. Bilan infectieux :

Sérologies :

Sérologies des hépatites virales :

- HVA ,HVB, HVC ,HIV: réalisés chez tous les patients et étaient négatives soit 100% des cas.
- CMV et MNI test :non réalisé chez 1patients et était négatives pour le reste soit 87,5%.

Sérologie widal et felix : réalisé chez 1 patient et était positive .

Sérologie de la leishmaniose : réalisée chez 2 patients et a été négative.

k. IDR à la tuberculine :

Réalisée seulement chez 3 patients et a été négatives.

l.Quantiféron :

Réalisée seulement chez 2 patients et a été négatives .

m. Hémoculture :

Réalisée chez 6 patients et a été négatives.

n.ECBU :

5 patients ont bénéficié d'un ECBU qui était négatives.

o. PL :

Une PL a été réalisé chez 3 patients et a été négatives.

p. Prélèvements cyto bactériologiques :

Un examen cyto bactériologique des crachats a été réalisé chez le cas 6 objectivant des levures type candidat albicans.

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 hépatomégalie chez 3 patients (37,5%).

Des adénopathies profondes chez 1 patients (12,5%) .

Un épanchement intrapéritonéal chez 1 patients (12,5%).

b. La radiographie thoracique :

Elle était normale chez 4 patients et pour les autres :

Elle a montré un épanchement pleural unilatéral (cas5) et bilatérale chez le cas1 et un syndrome bronchique chez le cas 6.

c.TDM TAP :

Réalisé chez 3 patients (cas1,2,5) montrant :

Hépatosplénomégalie et épanchement péritonéale chez 2 patients .

Epanchement pleurale chez 2 patients .

ADP carotidiennes , médiastinales ,et rétropéritonéales .

d. Autres :

ETT : réalisé chez 2patients et étaient sans particularités.

TDM cérébral réalisé chez 1 patient et était normale.

TDM thoracique : montrant aspect évoquant une pleuropneumopathie bilatérale.

3) Etude cyto-histologique:

a. L'étude cytologique :

Tous les patients ont bénéficié d'un médullogramme:

Il a été normal chez 1 patients soit dans 12,5% des cas (cas 7).

Il a objectivé la présence d'hémophagocytose chez le reste des patients soit 87,5%.

b. L'étude histologique :

Biopsie ganglionnaire cervicale (réalisée chez 1 patient cas5) : aspect morphologique d'une lymphadénopathie par histiocytose érythrophagocytaire. Le complément immunohistologique a montré : une nette positivité du CD68 et de la PS 100 sur les cellules histiocytaires.

CD20-CD3 positifs : aspect polymorphe

CD15-CD30-ALK-EBV : sont négatifs

Absence de lésion tumorale .

V. Critères diagnostiques :

Tableau 10 : Les critères diagnostiques du SAM présents chez chacun de nos patients sont représentés dans le tableau suivant :

	Cas1	CAS2	Cas3	Cas4	CAS5	CAS6	CAS7	Cas8
Fièvre	+	+	+	+	+	+	+	+
SMG	+	+	+	+	+	+	+	+
Pancytopénie ou bicytopenie	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypertriglycémie 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
Ferritinémie ≥ 500 µg/l	+	+	+	+	+	+	+	+
CD 25 (récepteur IL 2) soluble ≥ 2400 UI/ml	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Hémophagocytose	+	+	+	+	+	+	-	+
Total	6	6	6	6	6	6	5	6

VI. Etiologies :

L'enquête étiologique a trouvé :

SAM primaire : lymphohistiocytose familiale chez 2 patients (cas 3, 4).

SAM secondaire aux différentes pathologies :

Lymphome hodgkinien chez 1 patient cas 1 soit 12,5%.

La fièvre typhoïde chez 1 patient cas 2 soit 12,5%.

La maladie de Still chez 2 patients cas 6 et 8 soit 25% .

Syndrome de Kawasaki chez 1 patient cas 7 soit 12,5%.

Sans étiologie précise chez 1 patient cas 5 soit 12,5%.

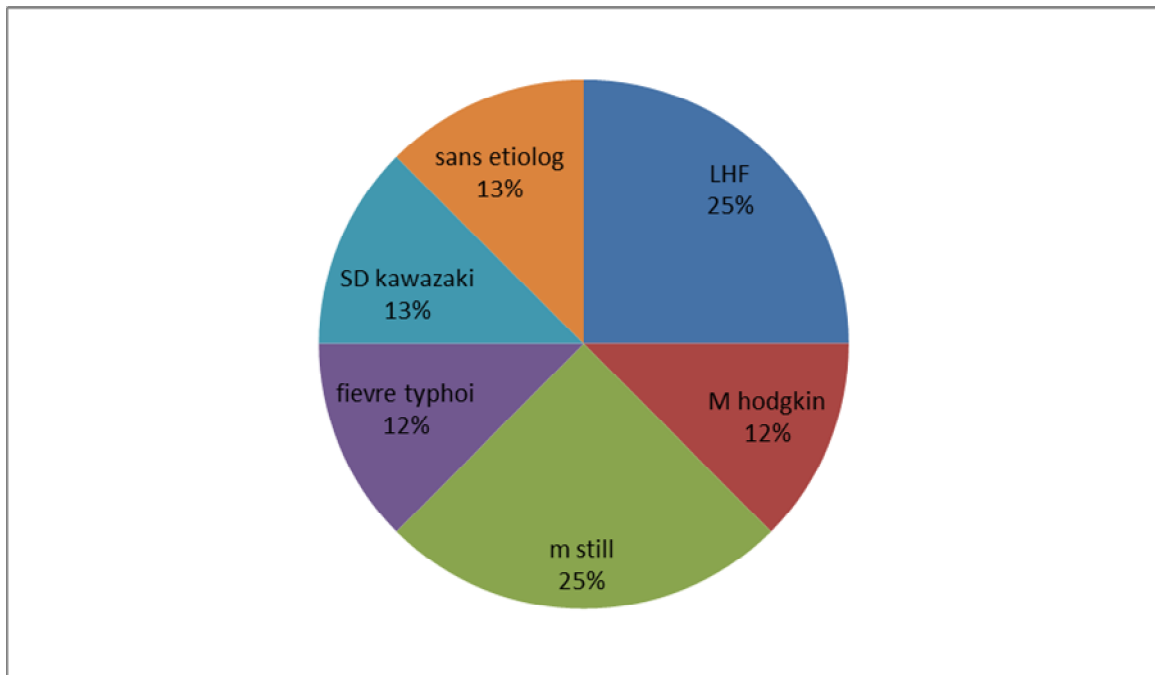


Figure 5 : Répartition des étiologies du SAM chez nos patients.

VII. Traitement:

6 patients ont bénéficié d'une transfusion de culots glubulaire.

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement antipyrétique.

6 malades ont bénéficié d'une bi antibiothérapie probabiliste à larges spectres .

Un bolus de corticoïde à base de solumédrol a été démarré chez 3 patients.

3 patients ont reçu les immunoglobulines en IV.

Un seul patient qui a bénéficié du nouveau protocole à base d'Alemtuzumab +corticothérapie et la ciclosporine et par la suite une greffe de la moelle osseuse.

VIII. Evolution :

L'évolution a été favorable chez 4 patients (50%).

Nous avons déploré 4 décès (cas 1 .3,4 et 5).



DISCUSSION



I-Historique : [24,25, 26, 27, 28]

La première dénomination et description clinique du SAM remonte à 1939 par Scott & Robb-Smith qui ont décrit une maladie à début brutal et à l'issue rapidement fatale, associant :

fièvre, syndrome tumoral, pancytopenie et une prolifération histiocytaire médullaire.

A cette entité ils attribuent le nom de « réticulose médullaire histiocytaire ».

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

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

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

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

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

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

- *Classe III : Histiocytoses Le SAM fait partie de la classe 2 : « les histiocytoses non Langerhansiennes ».

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

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

II- Physiopathologie

1. Généralités sur les macrophages : [2, 3 ; 4, 5]

a. Origine des macrophages : (Figure 5)

Le macrophage est une cellule tissulaire appartenant au système mononucléé phagocytaire (MNP) qui comprend : [9]

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.

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.

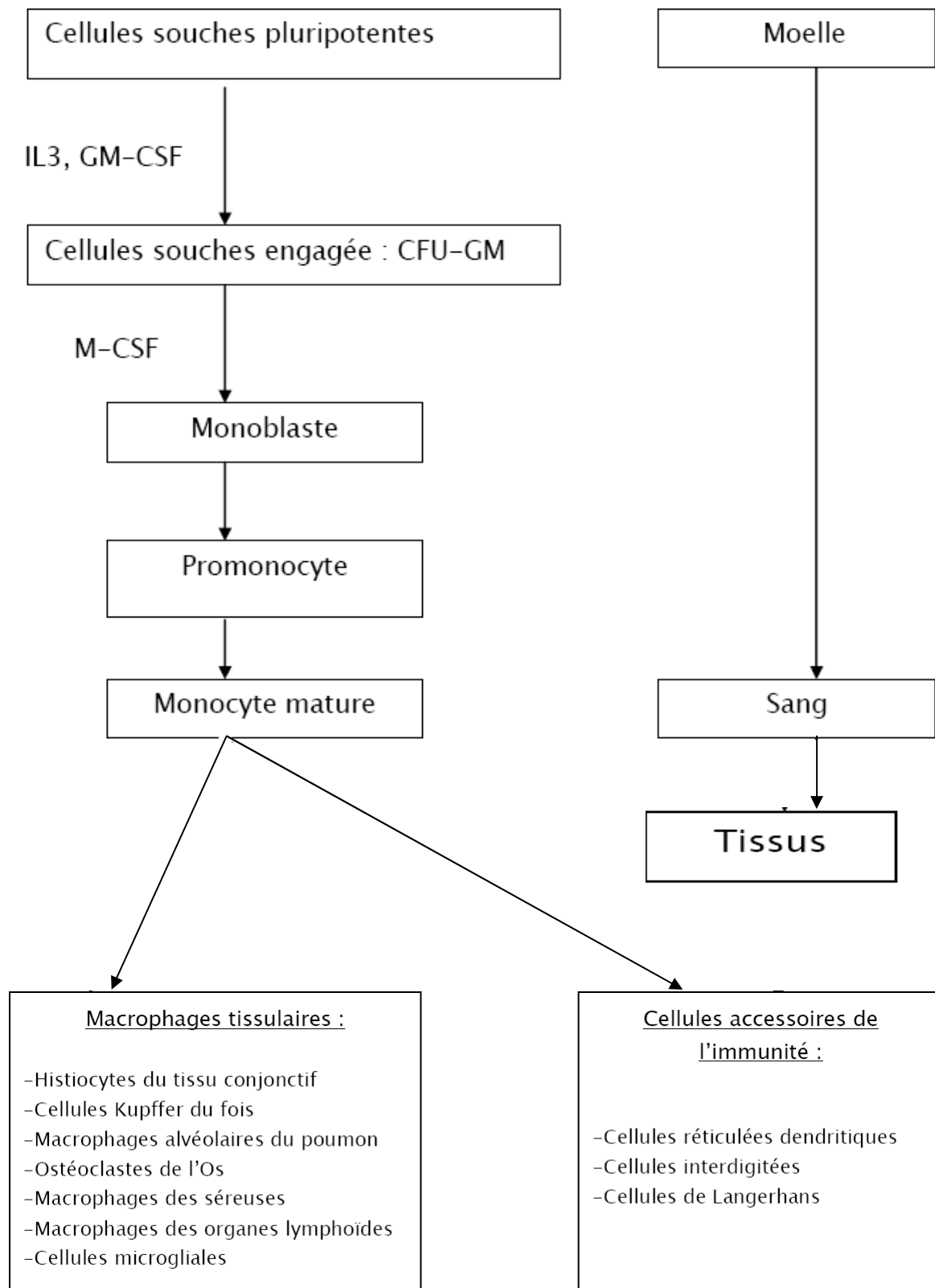


Figure 6 : le système des phagocytes mononuclés[154]

b. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques :

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

Les cellules phagocytaires ou macrophages : (Figures 7)

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.

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

Le profil des antigènes de surface associe l'expression de HLA-DR, CD45,

CD11, CD25, CD4 et l'expression variable de CD13, CD14 et CD33. Comme leurs précurseurs médullaires ces cellules sont positives pour l'estérase non spécifique, la phosphatase acide et le lysozyme [2].

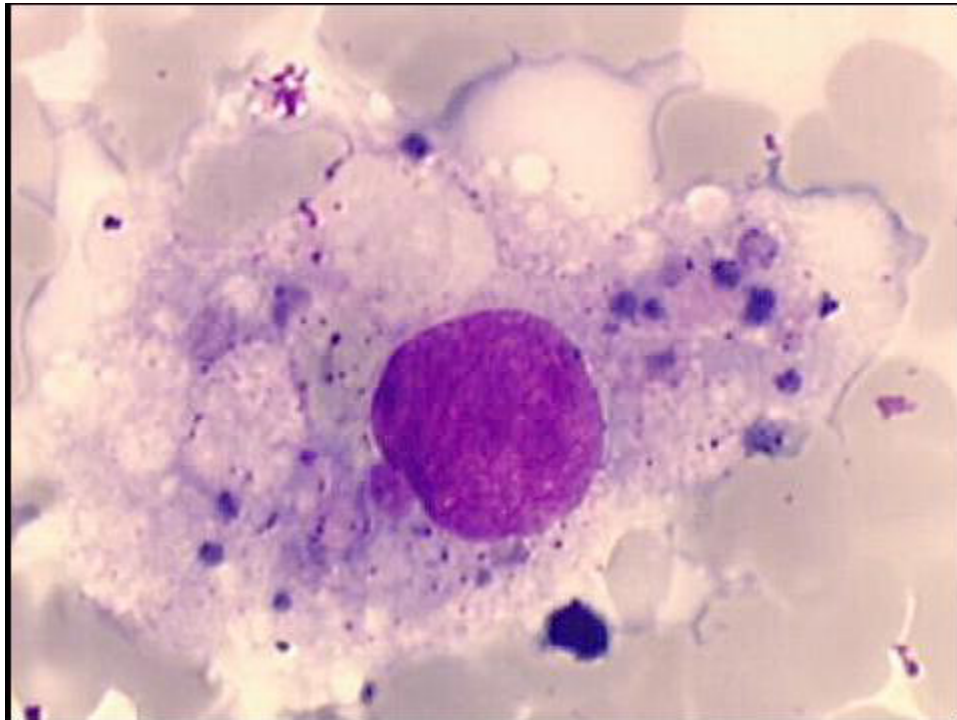


Figure 7: macrophage .[15]

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

Les cellules réticulaires dendritiques : situées dans les centres germinatifs et les follicules spléniques.

Les cellules réticulaires interdigitées : situées dans les zones paracorticales et les autres zones T des ganglions et de la rate.

Les cellules de Langerhans: localisées principalement dans la peau et les muqueuses.

Toutes ces cellules expriment les antigènes d'histocompatibilité de classe I et classe II, CD45, le récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines.

La protéine S100 est exprimée par la cellule de Langerhans et les cellules réticulaires interdigitées de même que la molécule CD1 .[155]

c. Fonctions des macrophages : [2]

Les macrophages possèdent 3 grands types de fonctions :

La phagocytose.

La participation à la réponse immunitaire.

La fonction sécrétrice.

c.1. 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.

c.2. La participation à la réponse immunitaire :

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



Figure 8 : macrophage phagocytant une bactérie[18]

La 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 TCD4. 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 antitumorale. Un autre mécanisme de cytotoxicité anti-tumorale est la sécrétion de TNF- α .[7].

c.3. 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.

2. Activation des macrophages : [2, 4]

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.

Les facteurs susceptibles d'activer les cellules monocytaires sont :

- Les toxines bactériennes lipopolysaccharidiques (LPS) et parasitaires .
- TNF- α sécrété par les macrophages [7] .
- L'interféron gamma (INF γ) : sécrété par les lymphocytes T CD4+, dans une 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 .

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.

3. Mécanisme du SAM :

La physiopathologie du SAM reste encore en partie mystérieuse, mais l'étude génétique des formes familiales apportent quelques éléments essentiels dans sa compréhension [8,9].

La coopération entre macrophages, lymphocytes Th1, lymphocytes TCD8 cytotoxiques et Naturel killer (NK), est l'élément central du mécanisme du SAM. Lors d'une agression par un agent pathogène, s'établit une boucle de coopération entre ces cellules afin d'augmenter l'efficacité de cytotoxicité et la capacité de macrophage.

Cette réponse s'amplifie en boucle jusqu'à l'élimination de l'agent pathogène et disparition des cellules présentatrices d'antigène, puis elle s'éteint. Au cours du SAM, tout se passe comme si cette réponse immunitaire ne pouvait s'achever et ne cessait de s'amplifier.

L'activation lymphocytaire Th1 se reflète dans l'augmentation des taux plasmatiques de beta2-microglobuline et de récepteur soluble de l'IL- 2 (sIL-2R) ainsi que d'interféron gamma (IFN) circulant. Les taux plasmatiques de sIL2-R et d'IFN 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 . Les lymphocytes CD8 sont ainsi en état d'activation excessive, comme en témoigne l'élévation des taux sanguins de CD8 soluble et de ligand soluble de Fas (sFasL) [10].

Les monokines produites par les macrophages sont aussi retrouvées à des titres très élevés (tableau XVI) : l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18 le TNF-alpha, et le G-CSF, ainsi que des facteurs de la coagulation (Facteurs V, VII, IX, X) et de la transferrine [10,11].

Tableau11 :les cytokines impliquées dans le SAM[17]

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'INFγ 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

Les SAM primaires ont permis de mieux connaître le mécanisme de cette pathologie. La découverte par génétique positionnelle des gènes responsables a complètement modifié la compréhension de la physiopathologie du SAM. Ces déficits génétiques ont en commun d'altérer la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modifier leur capacité d'activation ni leur sécrétion de cytokines. La plupart de ces déficits intéressent les granules de cytotoxicité, soit leur contenu effecteur (perforine) soit leur capacité de migration à la membrane cellulaire [10, 12,13].

Le déficit de cytotoxicité entraînerait une perte de la régulation négative exercée par les cellules cytotoxiques (cellules NK et/ou lymphocytes T CD8) sur les macrophages, conduisant à un excès d'activation lymphocytaire Th1 et à une hypersécrétion d'IFN [15]. L'IFN, en activant les macrophages, favorise l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK via la sécrétion d'IL-12 et TNF-alpha. La boucle s'auto-amplifie ainsi sans fin expliquant la prolifération macrophagique responsable du syndrome tumoral et de l'hémophagocytose, et « l'orage cytokinique » responsable des autres signes clinico-biologiques [10,12].

La cytotoxicité CD8 n'a jamais été étudiée dans les formes secondaires du SAM et la cytotoxicité NK ne l'a été que rarement, mais paraît déficitaire. Le déficit de la fonction cytotoxique NK observé au cours des SAM secondaires semble être le plus souvent non pas une conséquence du SAM, mais au contraire le facteur prédisposant. C'est possiblement par le biais du déficit de la cytotoxicité NK, qui leur est fréquemment associé, que les néoplasies, les hémopathies malignes, les traitements immunosuppresseurs au long cours, le

lupus érythémateux disséminé ou l'arthrite juvénile chronique représentent les situations à risque de SAM secondaire [15, 155].

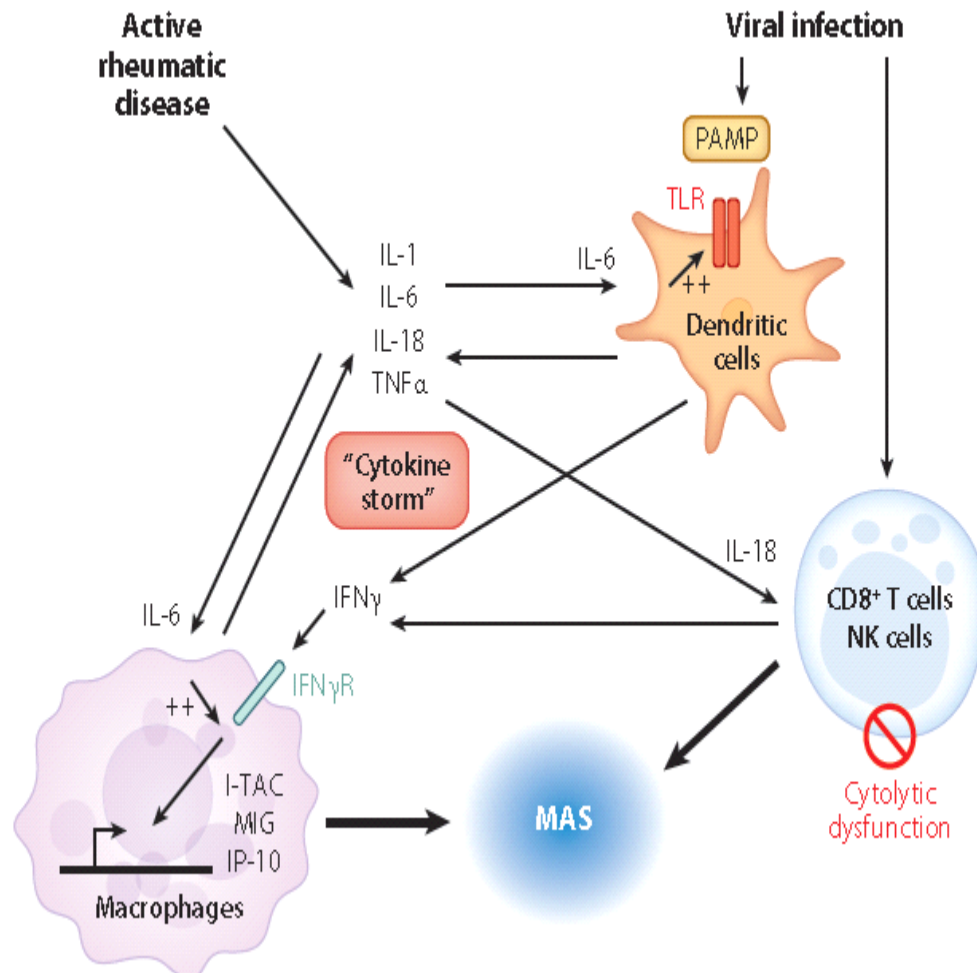


Figure 9: Schéma montrant le phénomène de cytokine storm [16]

4. Conséquences de l'activation macrophagique :[17,19]

a. 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 [4].

b.. 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 [15]), le TNF α et l'IL-1[15,7].

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 [22]. Concernant la lignée plaquettaire, il a été montré in vitro que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétine et de TNF ont la capacité de phagocyter les mégacaryocytes codéveloppés en culture [8, 21].

c. 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 [15].

d. L'hypertriglycémie :

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

e. L'hyperferritinémie

Résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré [15].

f. 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 [16]. Par ailleurs, le colony stimulating factor (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale [9].

g. L'organomégalie :

Liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés

Tableau 12: les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le syndrome d'activation lymphohistiocytaire [13].

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

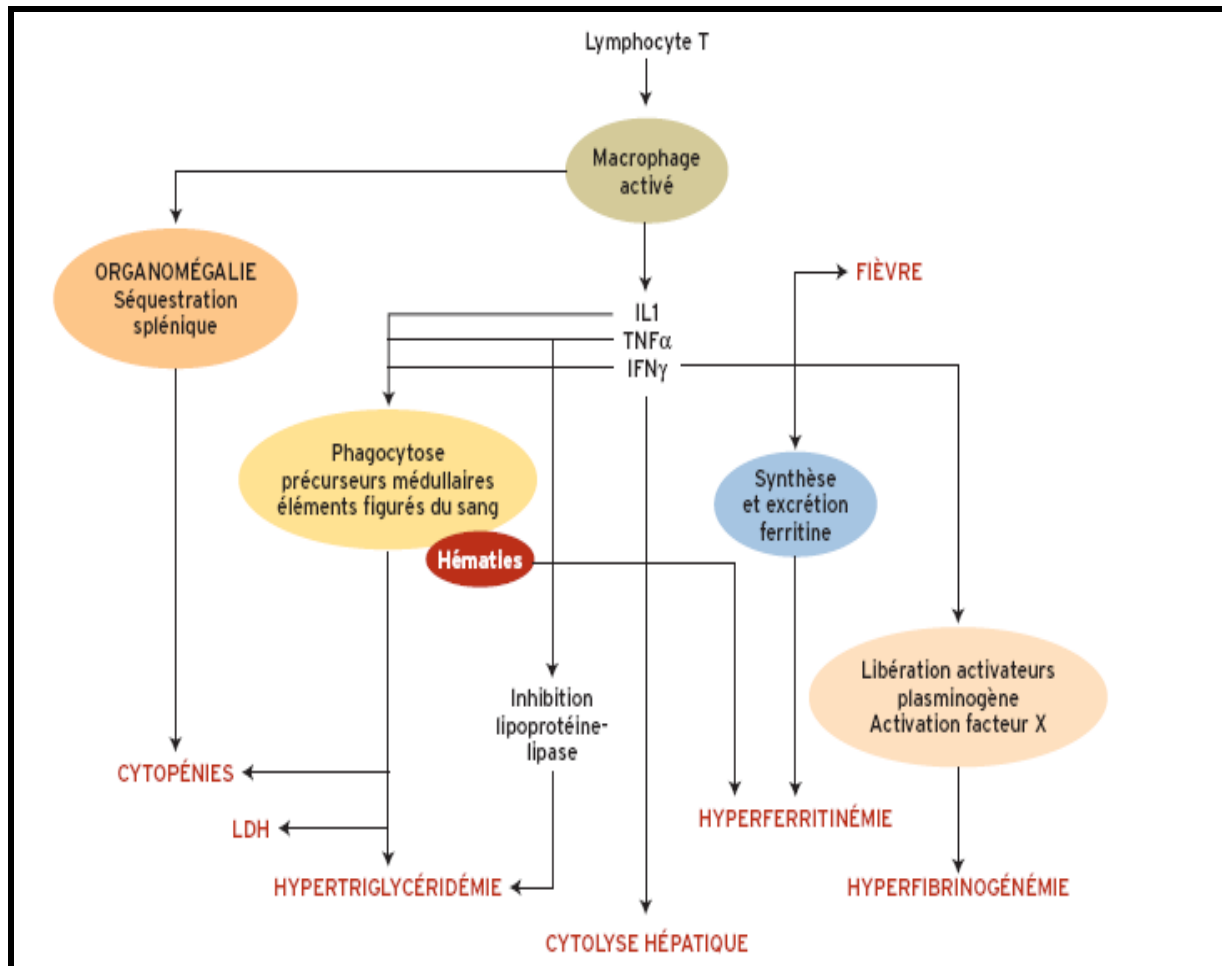


Figure 10:Syndrome d’activation macrophagique. Hypersécrétion de cytokines et manifestations cliniques et biologiques.

LDH : lacticodéshydrogénase ; TNF : tumour necrosis factor ; IL : interleukine[23]

III. Epidémiologie :

1) Incidence –prévalence :

Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées .L'incidence globale des différents types de LH est de l'ordre de 1cas par million chez l'enfant [28,29]. Dans une étude suédoise, l'incidence du SAM est estimée à 1,2 enfants par million par an [30]. Au Japon l'incidence annuelle est estimée à 1/800000/an [31]. Celle de la lymphohistiocytose familiale est estimée à 0,12 par 100000 enfants en Suède et en Grande Bretagne. [32]

Dans notre série :

Le SAM ne représente que 0,06% 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.

Dans notre série:

L'âge des patients varie entre 2mois et 15ans avec une moyenne d' âge de 3ans et demi, ce qui rejoint les données de la série de Karapinar[71].

On a noté une prédominance masculine avec un sexe-ratio(H/F)=1,6 ce qui conforme aux résultats des études de Yang [74].

Tableau 13: 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	8
Age moyen (ans)	3	5	4	9,1	3	1,8	5,6	3,5
Extrêmes d'age	-	16mois-10ans	2mois-6ans	-	2mois-15,5ans	1mois-16,5ans	2mois-16ans	2mois et 15ans
Sexe-ratio	1	0,16 (6 F, 1M)	1	-	-	0.62 (43F,27M)	1,7 (58M,34F)	1,6

IV. Diagnostic positif:

Le Diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques, Les signes cliniques et biologiques étant non spécifiques et se superposant souvent à ceux de la maladie causale. Il doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multiviscérale inexplicée et atypique [33,34].

1. Les manifestations cliniques :

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, elle peut être associée à des sueurs et frissons et son absence doit faire remettre en cause le diagnostic [17].

Dans une étude américaine récente de cohorte pratiquée sur 249 patients 96% présentaient la fièvre [49]

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 [81]

b. Organomégalie:

Il existe fréquemment une organomégalie (indépendamment de l'étiologie sous-jacente) témoignant d'une infiltration macrophagique tissulaire [36],d'expression variable prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles [17], 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 : [37]

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 [37], 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 histiocytaire 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 [37,38].

Il s'agit de nodules hypodermiques subaigus très inflammatoires, confluent parfois en placards infiltrés et érythémateux , pouvant évoluer vers des ulcérations profondes parfois de grande taille, de topographie ubiquitaire (membres, tronc, face, cou), les lésions sont le plus souvent multiples.[51]

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 [39].

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 [40, 41][52] .

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 [40, 42,43].

e.Syndrome oedémato-ascitique : [44, 45]

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

f.Signes pulmonaires :

L'atteinte pulmonaire est rare mais peut parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant [30]. Une dyspnée avec une toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu ont été rapportés.[46]. Sur la radiographie pulmonaire il n'est pas rare de mettre en évidence un infiltrat interstitiel (20 à 30% des cas) ou une pleurésie. [47]

j.Signes digestifs:

Sont inconstants et non spécifiques , il peut s'agir de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales [30], voir des hémorragies digestives parfois gravissimes témoins de la thrombopénie et de la coagulopathie [46] .

k.Autres manifestations cliniques: [8, 58]

Atteintes cardiaques ou rénales sont possibles .

Hémorragies d'intensité variable .

Une atteinte oculaire à type d'oedème 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.

Tableau14 : Les signes cliniques du SAM selon les séries

Séries	Polazzi [59] 2003	Guo[62] 2007	Chan [63] 2008	Diaz [64] 2009	Parodi 2009 [65]	Singh 2011 [66]	Smith 2013 [67]	Minoia 2014 [56]	Kennet h 2015 [55]	Notre série
Nbre de patients	19	41	7	22	38	27	193	362	249	08
Fièvre(%)	100%	100%	100%	100%	95%	100%	91%	96,1%	96%	100%
AEG(%)	Nm	Nm	Nm	Nm	NM	NM	NM	NM	NM	100%
HPM(%)	95%	97,6%	100%	85%	47,5	50%	95%	70%	95%	37 ,5%
SPM(%)	95%	95%	85%	85%	42,1%	50%	84%	57,9%	69%	62,5%
ADP(%)	68%	65 ,9%	57%	31%	70%	66%	42%	51,4%	33%	37,5%
Sx cutanés	NR	12,5%	71%	14%	NM	NM	47%	67%	31%	37,5%
Sx neuro	NR	14 ,6%	28%	14%	40%	83 ,3%	47%	35%	33%	12,5%
Sd OA	NR	26,8%	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	37,5%
Sx pulm	90%	53,7%	NM	NM	NM	NM	NM	21,9%	NM	12,5%
Signes hémorragiques(%)	58%	12,8%	NM	NM	40%	83,3%	NM	20,4%	22%	0

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 Polazzi [53], GUO [56] CHAN[57] DIAZ[58] et SINGH[54].

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

L'hépatomégalie représente 37,5% des manifestations cliniques chez nos malades ce qui conforme plus ou moins aux résultats de l'étude de PARODI[53] et MINOIA[50] alors qu'elle représente 95% et 100% respectivement dans les études de KENNET[49] et GUO[56].

La splénomégalie était présente 62,5 %des patients ce qui concorde avec les séries de KENNET et de MINOIA faisant d'elle un signe important pour le Diagnostic clinique.[49,50].

Les adénopathies étaient présentes à 37,5% chez nos patients ce qui représente un taux bas comme c'est le cas dans les séries de DIAZ , SMITH et KENNETH contre 70% et 66% pour PARODI et SINGH respectivement. [58,61,49,59 ,60]

L'atteinte cutanée était présente chez 37,5% patient de notre serie , ce taux se rapproche des taux des séries de SMITH (47%) et KENNETH (31%) .[61,49]

Elle est très fréquente dans la série de CHAN (71%) [57].

L'atteinte neurologique est peu étudiée dans les SAM secondaires, par contre elle est bien décrite dans la lymphohistioytose familiale au cours de laquelle elle survient dans 100% des cas [62]

Dans notre série, les manifestations neurologiques ne sont observées que chez une seule patiente (12,5%) proche du taux de série de DIAZ (14%) et GUO(14,6%) ,alors elle est très fréquente dans la série de SINGH (83.3%) [58,56,60].

Le syndrome oedémato-ascitique est observé chez les 37,5% de nos patients cependant il n'est présent que dans 26% des cas dans la série de GUO [56].

Les manifestations pulmonaires étaient présentes dans notre étude chez un seul cas (12,5%) ce taux est proche de celui de MINIOA (21%) alors il est loin de la série POLAZZI qui présente 90% des cas [50 ,53].

Les hémorragies étaient absentes dans notre série cependant cette atteinte a été rapportée avec un taux élevé par SINGH (83,3%)[60].

2. Signes biologiques :

La cytopénie est un paramètre constant dans le syndrome hémophagocytaire.

Elle implique au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes. Cette cytopénie est de degré variable et évolue très souvent vers la pancytopenie élément quasiment constant en cours de l'évolution, notée dans 75% des cas, souvent profonde [64].

a. Les anomalies de l'hémogramme :

L'anémie :

Elle est profonde et presque constante , retrouvée dans 80 à 100% des cas avec un taux médian d'Hb de 7,2 g/dl [78] .

Elle est de mécanismes différents et multiples ,à la fois central par avortement intra médullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythrocytaire et périphérique par érythrophagocytose extra hématopoïétique [78].

L'implication de l'INF- γ sécrété par les lymphocytes T par réduction de la durée de vie des GR et inhibition de l'érythropoïèse [78].

L'anémie est souvent normochrome normocytaire arégénérative avec des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire et érythroblastose [8].

Plus rarement elle peut être hypochrome microcytaire. Dans notre série l'anémie hypochrome microcytaire a été retrouvée que dans 2cas.

La thrombopénie :

Normalement l'un des indices hématologiques les plus importants [65] à côté de l'anémie mais aussi le plus précoce [8] constituant la bicytopenie typique à rechercher, elle est présente dans 80% des cas .

Généralement elle est inférieure à 100000 elts/mm³ .

La leucopénie :

Est présente dans 61 à 72% des cas, elle est plus inconstante et plus tardive [59]. Le déficit porte sur les lymphocytes mais aussi sur les PNN. Exceptionnellement une hyperleucocytose peut être retrouvée [65] .

Dans notre série, une leucopénie a été retrouvé dans 5 cas (62,5%) qui rejoint les données de la littérature.

b. Les troubles de l'hémostase :

Les troubles de l'hémostase sont présents dans 50 à 70% des cas avec une hypofibrinogénémie isolée souvent ou associé à une diminution du taux de prothrombine et/ou allongement du temps de céphaline activé [66].

Les d-dimère sont augmenté dans 50 % des cas et sont un indicateur d'une CIVD qui est un facteur de mauvais Pronostic [63].

Une diminution du facteur 5 peut également être noté[63] .

Ces troubles sont dus essentiellement à un dérèglement de la fonction hépatique, d'une hypersécrétion par les macrophages d'un activateur du plasminogène ainsi que d'une induction des propriétés procoagulantes des cellules endothéliales par le TNF alpha.

c. Atteinte hépatique :

L'atteinte hépatique biologique est notée dans le $\frac{3}{4}$ des cas.

Elle se résume dans la cytolyse et la choléstase hépatique, la première est la plus fréquente indépendamment de l'étiologie sous jacente [63] .

Elle est assez importante avec une augmentation des ALAT jusqu'à 5 fois la normale mais peut-être majeure et conduire au décès dans le cadre d'une hépatite fulminante [68, 67, 68et 69].

La choléstase souvent plus tardive est moins fréquente et corrélée à un pronostic plus défavorable [8]

La GGT est un indice sensible et important à suivre à cause de l'infiltration du canal biliaire par les lymphocytes et les macrophages [67].

d. Bilan lipidique :

L'hypertriglycéridémie est précoce et très caractéristique du SAM, elle est fréquente dans 68% des cas [49].

Le taux du cholestérol peut être normal [17], ou diminué [70, 71]. Une hypercholestérolémie a pu être constatée dans au moins une observation dans la littérature associée à une connectivite chez l'enfant [72].

e. L'hyperferritinémie :

L'hyperferritinémie est quasi constante au cours du SAM mais non spécifique, excédant le plus souvent les 1000 µg/L [73,74], parfois l'augmentation est spectaculaire [30]. Pour Emmenegger et al. [55], 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 % [75].

Les taux de ferritine sérique semblent être corrélés avec l'activité de la maladie, en particulier au cours de l'évolution sous traitement . Sa persistance est un facteur de mauvais pronostic [76].

f. Les troubles hydroélectrolytiques :

Une hyponatrémie peut se voir au cours du SAM ainsi qu'une hypoprotidémie et hypoalbumémie [63].

Ces anomalies sont souvent dues à l'hémodilution suggérant l'existence d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

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 taux supraphysiologiques.

En effet, l'IL-6 peut induire une protéinurie (45 % des cas) et une élévation de la créatinine (65 % des cas).

L'histologie retrouve le plus souvent des lésions glomérulaires minimales.

j. 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 [77,78]. 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 [77] permettant ainsi de suivre les patients sous traitement .

L'activité NK est diminuée au cours du SAM [78,79] :

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 . Un syndrome inflammatoire biologique souvent très important[81], avec une

paradoxe normalité de la vitesse de sédimentation lors des poussées inflammatoires d'ACJ [80].

Une hypo ou hypergammaglobulinémie polyclonale.

Un test de Coombs ou des antinucléaires positifs [82].

Une élévation de la β -2 microglobuline sanguine et urinaire.

Une élévation de la lipasémie, une acidose lactique [83].

Tableau15 : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique

	GUO[56]	CHAN[57]	DIAZ[58]	MINOIA [50]	KENNET H [49]	Notre serie
Anémie	100%	100%	100%	87%	80%	100%
Thrombopenie	100%	100%	100%	92%	80%	100%
Leucopénie	70%	85 ,7%	NM	72%	NM	62,5%
Atteinte hépatique	100%	100%	78%	98%	100%	50%
Hypofibrinogène	52 ;4%	42,8%	40%	86%	70%	50%
Hyperferretine	NM	52,1%	86%	90%	100%	100%
Hypertriglyceredemie	NM	57,14%	93%	91%	68%	100%
Taux de CD25	NM NM	NM	NM	NM	NM NM	NF
Activite des NK	NM	NM	100	NM	NM	NF
hyponatrémie	NM	NM	NM	72%	NM	25%

NM =non mentionnée

NF= non fait

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 de GUO [56],

CHAN [57] , DIAZ [58] , relativement celles de MINOIA [50] et KENNETH [49].

Les perturbations du bilan hépatique ont été notées dans notre étude (50% des cas) proche des résultats des études de DIAZ[58] [72], cependant elles sont présentes avec un taux élevé dans les autres séries GUO[56] CHAN [57] MINOIA[50] et KENNETH[49] .

. Dans notre étude, l'atteinte hépatique est représentée essentiellement par une cytolysé hépatique (50%) et une hyperbilirubinémie (25%).

On a noté également une hypofibrinogénémie dans 50% des cas, proche de celle des séries de GUO [56], CHAN[57] et DIAZ [58] .

Chez nos malades l'hypertriglycémie, l'hyperferritinémie sont retrouvées dans 100% des cas ce qui concorde avec les résultats de l'étude MINOIA [50].

Les autres anomalies du bilan biologiques retrouvées chez nos patients sont:

Accélération de la vitesse de sédimentation (100%), abaissement du taux de prothrombine (12,5%), hyponatrémie (25%) et hypoprotidémie (25%).

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 [17].

a. La cytologie

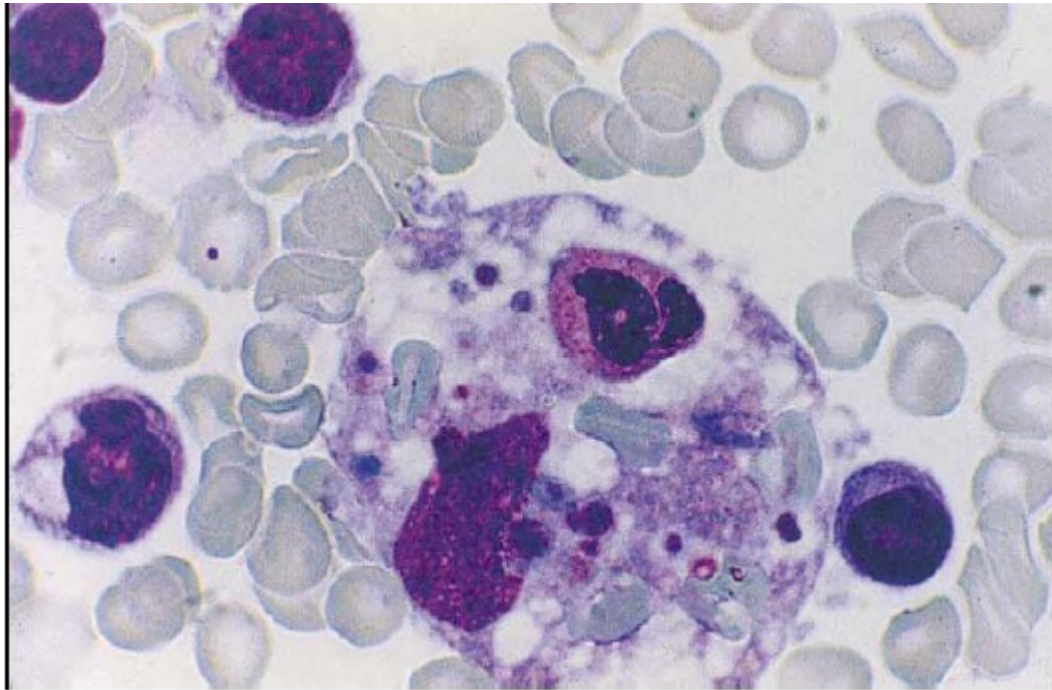
a.1. Médullogramme

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 [8, 84].

Le pourcentage de macrophages hémophages est, pour certains auteurs, un critère diagnostique important [10] mais il n'est pas retenu par tous [84,85], ils doivent représenter plus de 3 % des cellules nucléées pour Tsuda et al. [54] et plus de 2% pour autres [86], mais aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie.

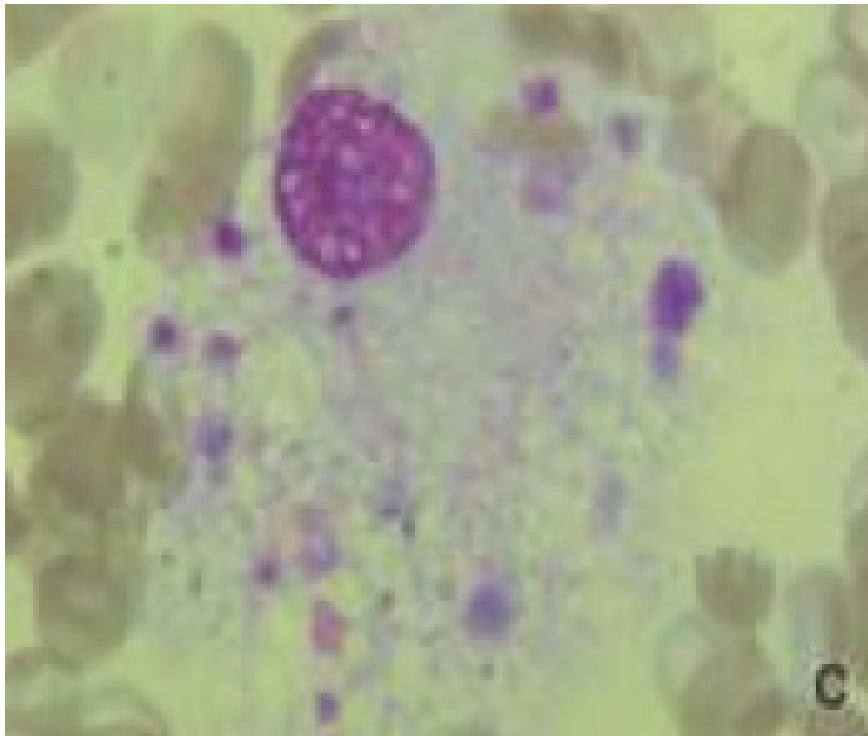
Ces macrophages sont de morphologie normale (éléments matures, faible rapport nucléocytoplasmique, chromatine dense, cytoplasme abondant) et présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement

digérés (Figure 11) montrant leur activité phagocytaire [85,87] et un même monocyte peut phagocyter plusieurs cellules ou types cellulaires à la fois (Figure 12).

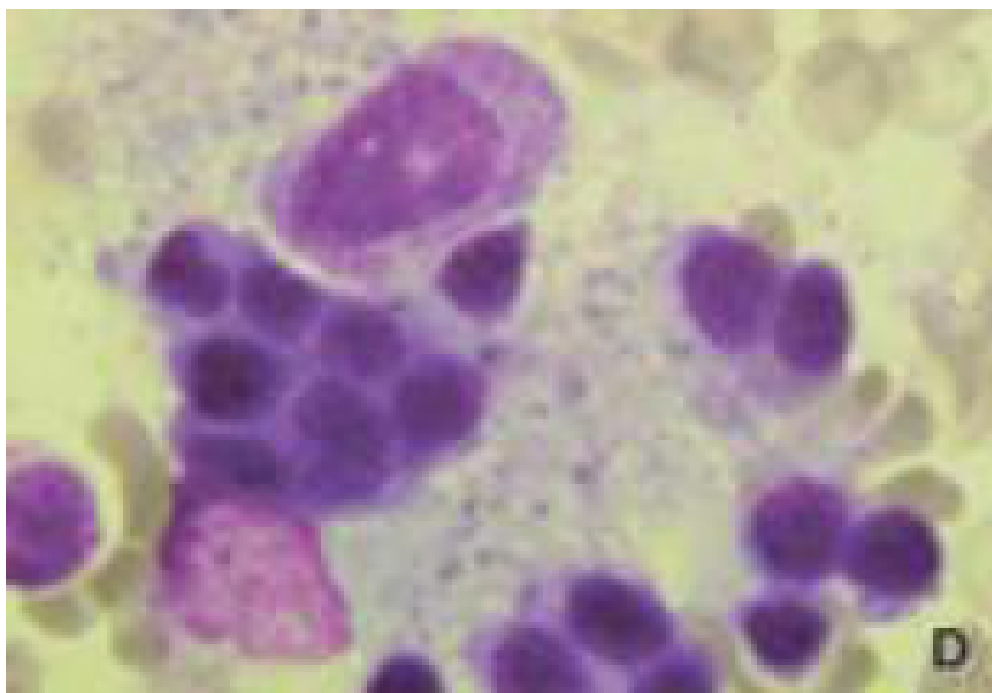


**Figure 11. Aspect cytologique d'hémophagocytose
dans un myélogramme.**

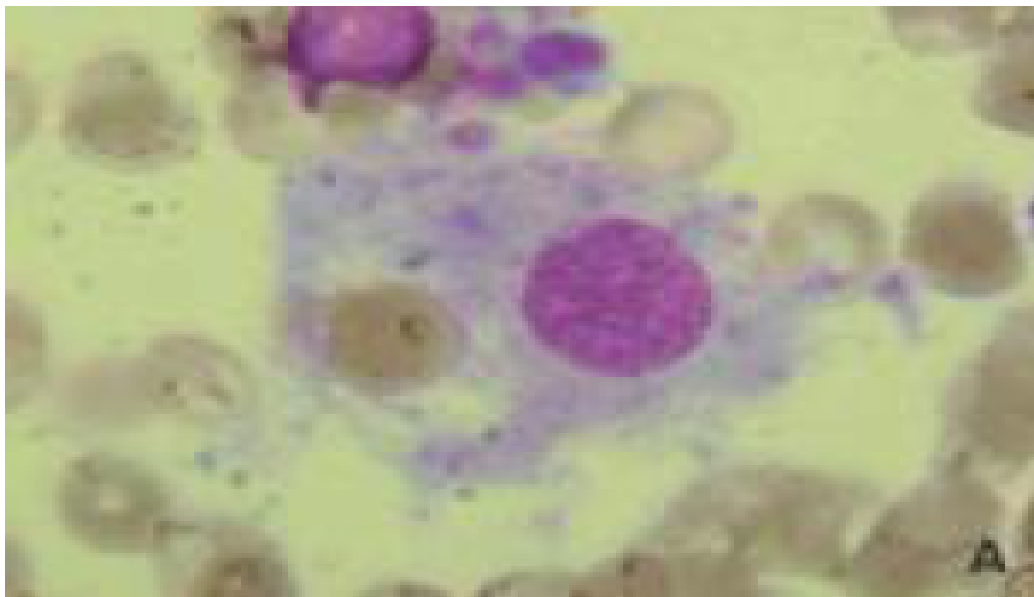
On aperçoit un macrophage phagocytant un polynucléaire neutrophile et plusieurs hématies [8].



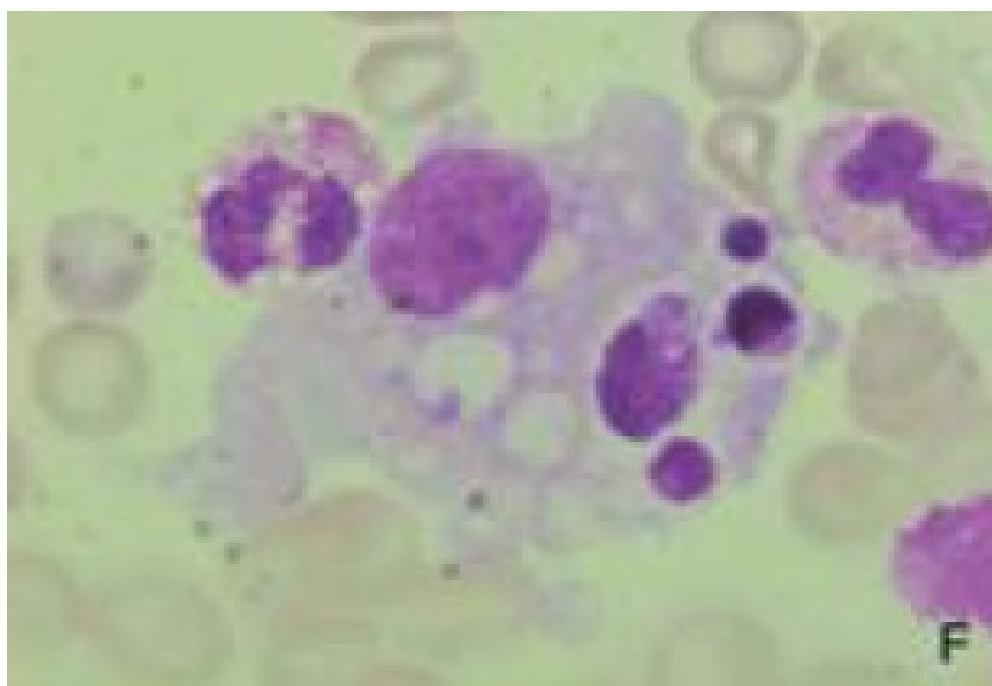
C. Présence de plaquettes et d'une hématie dans le macrophage



Phagocytose d'érythroblastes et d'un myélocyte



A. Macrophage phagocytant deux hématies.



F. Image d'un lymphocyte phagocyté par un macrophage

Figure 12: Exemples d'hémophagocytose sur le myélogramme [48]

Le médullogramme peut être normal ce qui n'élimine pas le diagnostic [9], il doit alors être à nouveau réalisé. Il est pour certains plus rentable que la biopsie médullaire [88] 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.

a.2 . Autres examens cytologiques :

Il est possible, de façon très rare, de retrouver des signes d'hémophagocytose directement dans le sang périphérique [80]. Des examens cytologiques seront rarement effectuées 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 [73,17].

b. L'histologie :

L'aspect histologique typique est celui d'une prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose retrouvée dans tout le système réticuloendothélial (moelle osseuse, rate, ganglions, foie). Néanmoins, d'autre organes comme la peau peuvent être atteints [84].

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 [6,8]. 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) [8,90] .

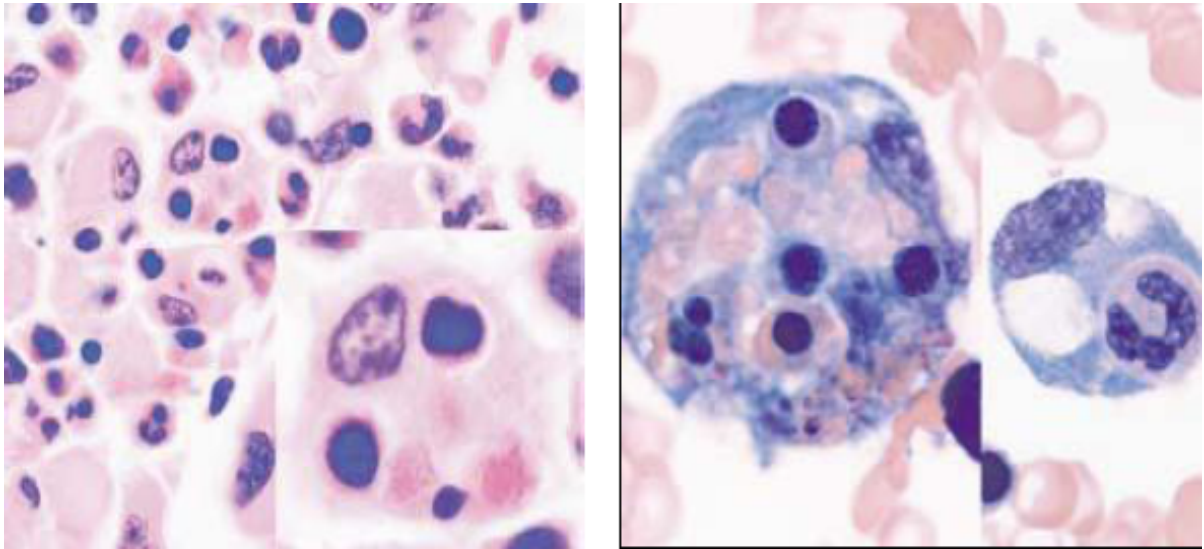


Figure 13: Biopsie ostéomédullaire montrant des images d'hémophagocytose [91] .

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 sinusoïde beaucoup plus qu'au niveau cortical ou paracortical.

Elle peut montrer également des anomalies lymphoïdes, un infiltrat lymphomateux, des stigmates d'infection virale, ou des images évoquant la tuberculose [92]. (Figure 20)

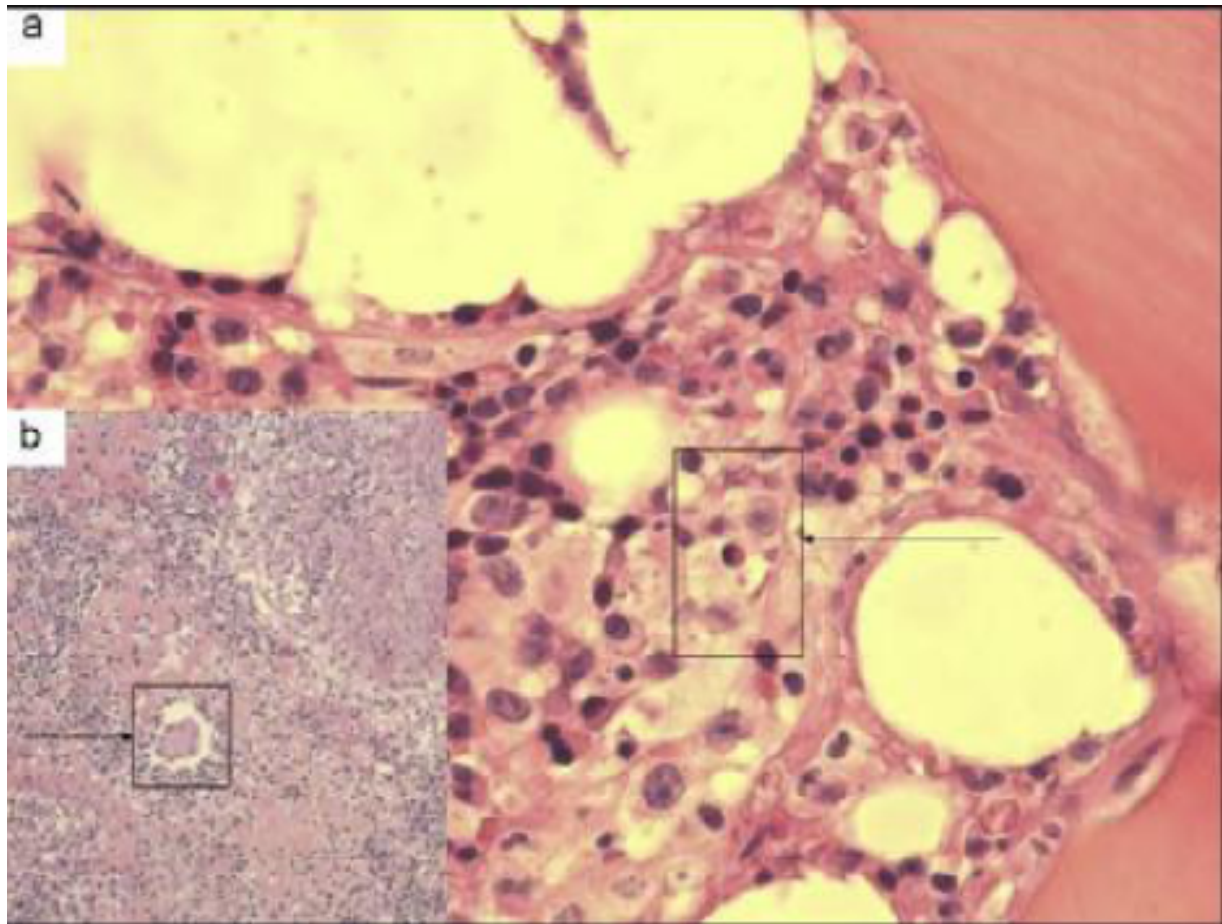


Figure 14 : Inflammation épithélioïde et macrophages avec des signes de cytophagie [93].

b.3. La biopsie hépatique [9, 84,90, 94] :

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 de capillaires sinusoides et/ou des espaces portes et parfois une nécrose hépatocellulaire.

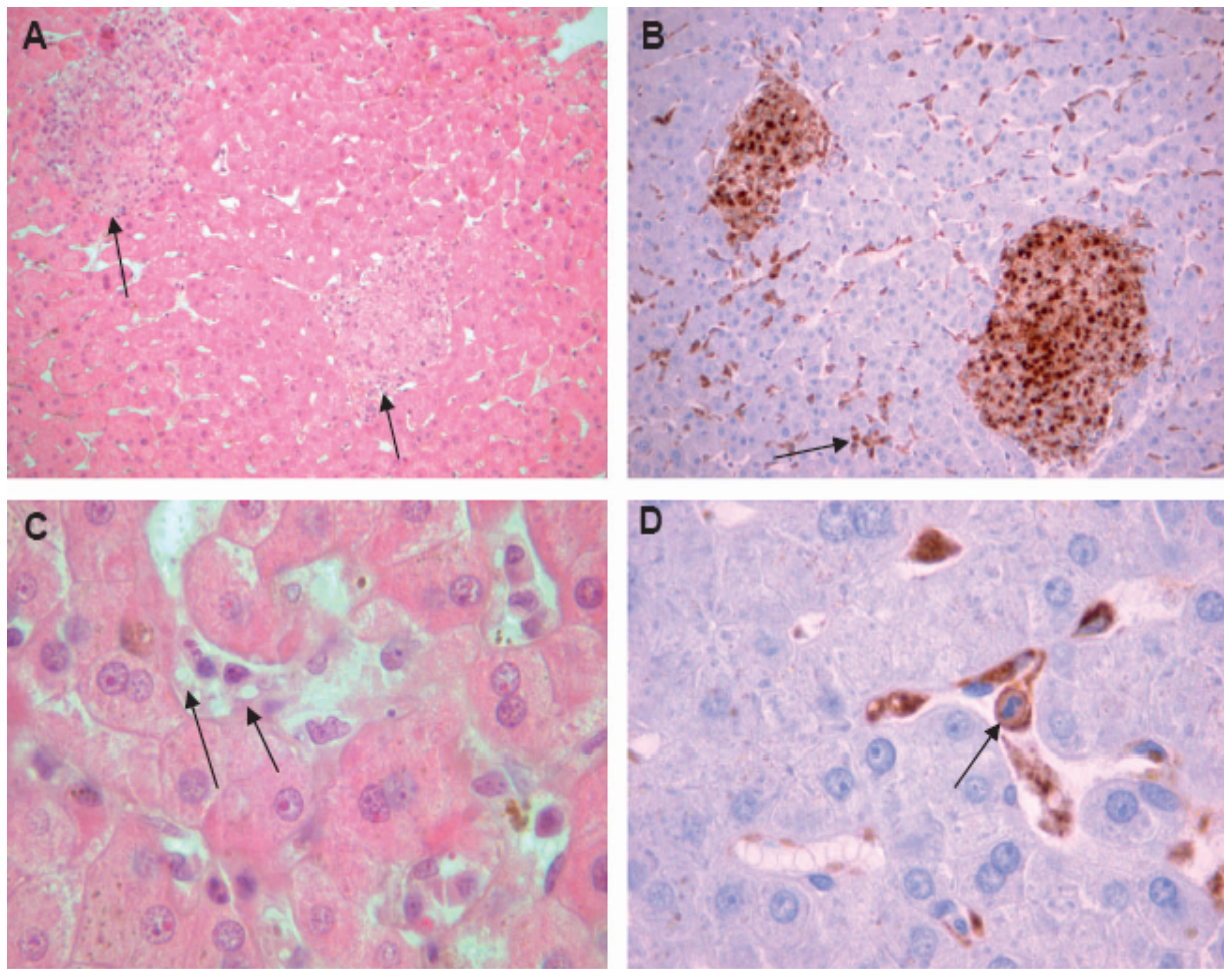


Fig. 15 – Biopsie hépatique chez patient hospitalisé pour un syndrome d’activation macrophagique révélant un sida, déclenché par une tuberculose. De multiples granulomes épithélioïdes sont dispersés, en situation lobulaire (a : flèches). Sur l’immunomarquage avec un anticorps dirigé contre les macrophages (CD68, b), on identifie non seulement les granulomes, mais également l’hyperplasie diffuse des cellules de Kupffer dans les sinusôïdes (b : flèches). Le cytoplasme des cellules de Kupffer hyperplasiques renferme des hématies (c : flèches) et des polynucléaires neutrophiles phagocytés (d : flèche). La coloration de Ziehl permet d’identifier de rares bacilles acido-alcool-résistants dans le cytoplasme des cellules épithélioïdes. Cette biopsie hépatique est donc informative pour le diagnostic cytologique de SAM, et en identifie l’étiologie.[95]

Dans notre série :

Tous les patients ont bénéficié d'un médullogramme qui a montré les signes d'hémophagocytose chez 7 cas soit 87,5% des patients tandis qu'ils sont retrouvés dans 100% des cas dans la série de DIAZ [58] , de CHAN [57], et KENNETH[49] alors il est de 35 % des cas dans la série de JANKA et al. [96]

Tableau16 : Fréquence de l'hémophagocytose selon les séries

Série	Diaz [58]	Chan[57]	Janka et al[96]	Minoia [50]	Kenneth [49]	Notre série
Pourcentage d'hémophagocytose medullaire	100%	100%	35%	75%	100%	87 ,5%

V) Critères diagnostiques :

Bien que l'hémophagocytose soit un signe important pour le diagnostic SAM il reste insuffisant devant l'absence d'un tableau clinico-biologique évocateur, ainsi l'absence d'hémophagocytose avec l'existence de signes cliniques et biologiques spécifiques doit amener le praticien à intervenir rapidement.

Il est donc nécessaire d'avoir une confrontation entre les données cliniques, biologiques et cytologiques.

Tsuda 1997 (tous les critères sont exigés) :

- Fièvre > 7 jours .

- Cytopénie inexpliquée sur deux ou trois lignées .
- Hémophagocytose médullaire avec histiocytose $> 3 \text{ p. } 100$ (ou $> 2 \text{ 500/ml}$) ou présence d'hémophagocytose hépatique, splénique ou ganglionnaire.

Imashuku 1997 (tous les critères sont exigés) :

Critères cliniques :

- Fièvre > 7 jours, avec pics $> 38,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

Critères biologiques :

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

Critères histologiques :

- Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).

Histocyte Society 1991/2004

5 critères doivent être présents

Cliniques :

- Fièvre > 7 jours
- Splénomégalie

Biologiques :

- Bi- ou pancytopenie avec moelle riche.

- TG > 2 mmol/l et/ou fibrinogène < 1,5g/l.

- Ferritine > 500 µg/l.

- SCD25 sanguin.

Histologiques :

- Hémophagocytose (medullaire, splénique, GG).

- Absence de signe de malignité.

Henter et all. (2007) :

Critère 1 : diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose

Hémophagocytaire.

Critère 2 : 5 des 8 critères suivants:

- Fièvre.

- Splénomégalie.

- Cytopénies affectant 2 lignées ou plus :

- Hémoglobine < 90 g/l.

- Plaquettes < 100 Giga/l.

- Neutrophiles < 1 Giga/l.

- hypertriglycémie >3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l.

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

- Activité natural killer diminuée ou absente.

- Ferritine > 500 µg/l.

- sCD25 $\geq$ 2400 U/ml.

Dans notre série :

Un patient avait une preuve génétique de lymphohistiocytose familiale .

Un seul patients présentait 5 critères diagnostiques du

SAM selon HENTER ET AL 2007 le reste ils avaient 6 critères sur 8 .

VI) 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 [97].

Les principaux diagnostics différentiels du SAM sont : [97]

-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 [134] .

-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.

VII) 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, autoimmune, 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 [123], et doit donc être de principe recherché au moment du diagnostic.

.1) Les SAM primaires: (SAMP)

Tableau 17 : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM [48]

❖ Lymphohistiocytose hémophagocytaire isolée : Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF) ➤ Type 1 : anomalie génétique non connue. ➤ Type 2 : gène de la perforine PRF1. ➤ Type 3 : gène UNC13D. ➤ Type 4 : gène de la syntaxine STX11. ❖ Déficits immunitaires primaires associés au SAM : ➤ Syndrome de Griscelli de type 2 (gène RAB27). ➤ Syndrome de Chediak–Higashi (gène LYST). ➤ Syndrome lymphoprolifératif lié à l’X (syndrome de Purtilo). ❖ Déficits immunitaires primaires pouvant se compliquer de SAM ➤ Syndrome de Wiskott–Aldrich. ➤ Syndrome de Di George. ➤ Syndrome d’immunodéficit combiné sévère (SCID). ➤ Syndrome de déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP).

a.La lymphohistiocytose familiale : LHF

La LHF est la maladie la plus fréquente des SAM primaires, de transmission autosomique récessive [100], 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 [101], 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 [102, 103]. 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).[8]

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 [102, 8].

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 pakistanaises mais le gène n'est pas encore identifié [104].

- LHF de type 2 : représente 20-30% des cas de la LHF [105] et plus de 50% dans les familles Afro-Américaines [106]. 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 [107,108].

- LHF de type 3 : représente 20 à 30% des cas [109], 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 [146]. 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 [156], dans ce cas l'étude de la cytotoxicité est normale intracellulaires [156], dans ce cas l'étude de la cytotoxicité est normale.

- Environ 25% des LHF ne trouvent pas d'explication génétique.

L'évolution spontanée de la lymphohistiocytose n'est qu'exceptionnellement favorable, souvent fatale en quelques semaines à quelques mois (sepsis, hémorragie, atteinte neurologique sévère...) [60]. 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 [101, 102] , 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[110] prédominant au niveau de la peau et les voies respiratoires supérieures.

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 [8,100, 111].

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 [100, 112], Il se caractérise par une

hypopigmentation de la peau et des cheveux (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.

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) [153]. 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 [113,114].

Les patients présentent un déficit lymphocytaire T cytotoxique [114] 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 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 [102, 115].

Il a été rapporté pour la 1ère fois en 1975 et désigné maladie de Duncan par David Purtilo en référence à la famille décrite [116].

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 (age moyen de deux ans et demi).

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 [9]. Les différentes associations décrites concernent des infections, des hémopathies malignes, des pathologies rhumatismales, auto-immunes ou bien des réactions médicamenteuses [48].

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 [8].

a.Les SAM post-infectieux : [30]

Pratiquement toutes les infections, bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent être à l'origine d'un SAM [80], elles sont regroupées dans le Tableau 18

Tableau 18 : Infections associées au syndrome d'activation macrophagique [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	

b. Les SAM associés à une néoplasie :

L'hémophagocytose peut s'associer, compliquer ou même révéler une néoplasie 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 [8].

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) [8].

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. [117]. 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 [126].

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 [9].

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

Les tumeurs solides : [8]

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 [127].

Le lymphome à cellules T/NK de type nasal associé au SAM est rarement rapporté chez l'enfant [128].

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

L'hémophagocytose a été décrite au cours de certaines pathologies autoimmunes 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 [129].

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 [8].

En effet, la pathologie auto-immune la plus fréquemment associée au SAM est la est l'arthrite chronique juvénile [130,131, 132]. 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 et d'IL6 [133].

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. [157]. 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 [48].

La lymphohistiocytose a été rapportée dans d'autres pathologies telles que la périartérite noueuse, maladie de kawasaki , sarcoïdose, entéropathies

inflammatoires [134], sclérodermie, ou syndrome de Sjögren, maladie de Kikuchi, maladie de Weber- Christian [8].

d.Les SAM post chimiothérapie :

Plusieurs cas de SAM après chimiothérapie ont été rapportés [28,135], dans le myélome [136], la leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, le lymphome de Burkitt [136]. Certaines drogues semblent plus particulièrement aptes à déclencher un SAM, comme le méthotrexate [138].

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 [136] .

f.Les SAM secondaire à d'autres étiologies :

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 :

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

Dans de rares cas, aucune étiologie n'est mise en évidence : syndrome hémophagocytaire « idiopathique » [17].

Dans notre étude les étiologies sont diverses : Dans 25% est présentées par la maladie de still proche de la série GUPTA [75] . Le SAM primaire présente 25% des cas ce qui rejoint la série de RISDAL [140] .Dans 50 % qui reste la cause infectieuse n'est représenté que dans 12,5% par la fièvre typhoïde ce qui est loin des resultat de DIAZ[58] dont la fièvre typhoïde représente 4 % des étiologies .La maladie de kawazaki présente 12,5% ,ce qui est loin d'une étude récente de cohorte dont la maladie de kawazaki compliquée de SAM n'a été présente que dans 1.1 % des cas [141 ,142] .Un seul cas (12,5%) était sans étiologie ,proche des série de TSUDA[54] et REINER [143].

VIII. Traitement:

Le SAM est une urgence thérapeutique. En effet, le traitement doit être instauré en même temps que l'établissement du diagnostic . il associe un traitement symptomatique à un traitement spécifique et nécessite une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi importante que rapide .

1. Buts du traitement :

Les buts du traitement sont :

Le contrôle de la réaction inflammatoire excessive sévère responsable de la symptomatologie grave.

Traitement du ou des facteurs favorisants et déclenchant du sam pouvant contribuer au contrôle de l'inflammation .

Réduire l'activation monocyttaire .

2. Traitement symptomatique [144]:

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

Suppléer les défaillances d'organes.

Corriger les troubles hydro-électrolytiques 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.

Administer une antibiothérapie large et probabiliste et/ou adaptée si l'infection est confirmée.

Utilisation d'antipyrétiques.

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.

3. Traitement spécifique :

Il a pour but d'atténuer la réponse inflammatoire et de contrôler la prolifération cellulaire, en utilisant des produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et cytotoxiques [145].

- Les corticoïdes :[146 ,156]

C'est le traitement utilisé en première ligne , pour diminuer l'inflammation en inhibant la fonction cytotoxique ainsi que la sécrétion cytokinique. Son administré par voie parentérale et à forte dose (un traitement à dose basse ne donnera aucun effet Dans une étude il a été prouvé que les corticoïdes peuvent aboutir à une rémission dans 68% des cas, la molécule la plus utilisée est la méthylprednisolone relayée par la prednisone.

En raison de sa capacité de mieux traverser la barrière hématoencéphalique que d'autres corticoïdes, l'utilisation du dexaméthasone est à privilégier dans les cas où existe une atteinte neurologique.

De plus la corticothérapie a été signalée comme traitement sans risque pour les patients présentant une atteinte rénale.

-Cyclosporine A[146 ,156] :

Est un agent immunosupresseur puissant qui agit dans les premières étapes de l'activation de lymphocyte T, utilisé surtout dans l'hémophagocytose familiale mais a prouvé son efficacité dans les SAM secondaire aux maladies inflammatoires de l'enfant également.

Peut être donné en monothérapie ,mais il est souvent donné en association avec la corticothérapie. En raison de son efficacité, certains auteurs ont même proposé son utilisation en première intention.

La posologie est de 2 à 5mg/kg/j.

Elle est utile aussi dans les situations où le patient est résistant aux corticoïdes, chez ces patients elle peut même arrêter le processus de la maladie

avec une disparition rapide de la fièvre et l'amélioration des paramètres biologiques en seulement 12 à 24h.

-Etoposide[147]

Produit cytotoxique 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.

A été capable d'induire une rapide guérison dans les cas résistants aux corticostéroïdes et à la cyclosporine.

La posologie est de 200 mg/m²/j en perfusion pendant 3j, à renouveler une à 2 fois jusqu'à disparition des signes cliniques. Puis 200mg/m² en perfusion une fois par semaine puis diminution progressive jusqu'à 200 mg/m² en une perfusion une fois par mois pendant un an.

Les effets secondaires sont nombreux.

-Les immunoglobulines : [148]

Peuvent être utilisés à forte doses par leur action sur la dysrégulation lymphocytaire T mais sont plus efficaces sur les SAM d'origine infectieuse.

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 .

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 [149].

- 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) [166, 167].

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.

- Plasmaphérèse :

La plasmaphérèse peut atténuer l'hypercytokinémie, elle a donné des résultats positifs dans la majorité des cas rapportés [152].

-Méthotrexate :

Les injections intrathécales de méthotrexate associées à la corticothérapie avaient permis de traiter les atteintes du système nerveux central [94], fréquentes et très péjoratives dans les formes pédiatriques de SAM. Néanmoins, le méthotrexate peut potentiellement déclencher un SAM[153, 158].

- La greffe allogénique de la moelle osseuse :

Réservée aux patients ayant une forme familiale ou réfractaire de SAM [48].

4. Les indications:

a. Les SAM primaires :

Le premier traitement proposé a consisté en une chimiothérapie fondée sur l'étoposide, les corticoïdes et des injections intrathécales de méthotrexate en cas d'atteinte neuroméningée (protocole « HLH-94 ») afin d'induire une rémission du syndrome lymphohistiocytaire. La guérison définitive nécessite une greffe de moelle osseuse allogénique pour obtenir une correction durable du déficit immunitaire sous-jacent. Les premiers résultats du protocole « HLH-94 », essai thérapeutique prospectif et multicentrique réalisé sur 119 patients avec LHF, montrent une survie globale de 55 % . Dans cette étude, on note une mortalité importante avant la greffe ainsi que des complications sévères observées précocement après la greffe. En effet, on ne peut pas exclure des conséquences défavorables associées au traitement initial contenant une chimiothérapie myélotoxique par VP16. En 2004, le protocole « HLH-94 » a été remplacé par le protocole « HLH-2004 », avec l'association de la ciclosporine A au traitement initial ainsi que l'ajout de la prednisolone dans les injections intrathécales par méthotrexate.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques et complications :

Plusieurs facteurs influent sur le succès de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ainsi la survie post-greffe est supérieure en cas de donneur apparenté HLA identique, mais peu de patients ont un frère ou une soeur compatible. La qualité de la rémission au moment de la greffe est aussi un facteur très important pour la survie, surtout en cas de donneur non apparenté phéno- ou haplo-identique. La greffe nécessite par ailleurs une chimiothérapie préalable. Selon la compatibilité du donneur, l'intensité de ce conditionnement

prégreffe sera variable. Habituellement, on utilise des protocoles contenant du busulfan IV et de la fludarabine, mais des chimiothérapies d'intensité réduite ont également été utilisées.

Les patients greffés vont présenter les complications habituelles observées lors d'une greffe de moelle, mais dans notre expérience la survenue d'une maladie veino-occlusive et d'une atteinte pulmonaire inflammatoire et/ou hypertension artérielle pulmonaire semble plus importante chez les patients atteints de LHF que pour d'autres affections hématologique ou immunologique [147].

Nouvelles approches thérapeutiques [146] :

Malgré une amélioration considérable dans la prise en charge diagnostique (permettant l'initiation précoce d'un traitement spécifique) et thérapeutique, la mortalité de la LHF reste importante et un nombre non négligeable de patients traités par les protocoles de référence HLH-94 ou HLH-2004 meurent avant la greffe. Selon l'analyse récente du protocole « HLH-94 », 72 des 249 patients inclus sont décédés pendant le traitement initial, ce qui correspond à un taux de survie de 71 % jusqu'à la greffe [27]. Cent vingt quatre des 177 patients survivants ont été greffés avec une survie à 5 ans post-greffe de 66 ± 9 %. La survie globale était de 54 ± 6 %.

La proposition thérapeutique est d'utiliser l'Alemtuzumab en première intention dans le LHF est fondée sur l'hypothèse que l'Alemtuzumab, capable de tuer des lymphocytes T de manière efficace in vivo, devrait être mieux toléré que le SAL. En effet, contrairement au mécanisme d'action du SAL, l'alemtuzumab n'active pas les lymphocytes T. Nous attendons ainsi une meilleure tolérance et efficacité de l'Alemtuzumab dans le traitement de

l'activation lymphohistiocytaire, qui pourrait se traduire par une amélioration de la survie jusqu'à la greffe, mais également par une augmentation de la survie globale et de la qualité de vie quant aux éventuelles séquelles neurologiques.

Dans une étude pilote menée dans une unité [146] , dix patients ont été traités par l'Alemtuzumab en première intention en association avec un traitement par corticostéroïdes et ciclosporine A (manuscrit en préparation). Il s'agit de patients qui ont présenté un syndrome d'activation lymphohistiocytaire dans les premiers mois de vie (entre l'âge de 0 et 527 jours, âge médian de 33 jours). Quatre patients présentaient une atteinte cérébrale au moment du diagnostic. Des mutations dans les gènes impliqués dans la LHF ont été identifiées chez tous les patients : *PRF1* dans 6 cas, *UNC13D* dans 2 cas, *STX11* dans 1 cas et *STXBP2* dans 1 cas. Les résultats préliminaires pour ces dix patients traités par l'Alemtuzumab sont encourageants. Notamment, nous avons observé 100 % de survie jusqu'à la greffe et une survie de 70 % après la greffe. Une rémission complète avant la greffe a pu être obtenue chez 70 % des patients, une rémission partielle chez deux autres patients (20 %), qui ont été greffés après un traitement de deuxième ligne par SAL.

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.

Dans notre série :

- Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique avec transfusion, antibiothérapie empirique, et antipyrétiques.

-4 patients ont reçu les corticoïdes et 3 ont reçu Ig iv.

-Un seul cas qui a bénéficié du nouveau protocole à base d'Alimentuzumab , ciclosporine , corticoïdes et la greffe de la moelle osseuse.

IX. 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 familiale [46]. 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 [9].

La cause du décès n'est pas toujours univoque:

complications propres au syndrome hémophagocytaire, évolution de la maladie associée [46].

La lymphohistiocytose familiale est un syndrome constamment fatal si aucune thérapeutique n'est instaurée et la médiane de survie spontanée est de 2 à 3 mois [46]. 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 [46, 101].

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).

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 [133].

Les SAM liés à une hémopathie maligne sont de mauvais pronostic [9].

Lors d'une pathologie auto-immune, en dehors d'une immunodépression préalable, le traitement spécifique semble efficace sur l'évolution du syndrome hémophagocytaire. [127]

Facteurs pronostiques :

L'analyse de quelques grandes séries a permis de dégager certains autres facteurs de mauvais pronostic, indépendamment de l'étiologie. Ainsi Kaito et al.[142] 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 [90], 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 [176], d'IFNγ, et le récepteur soluble à l'IL-2 [40].

Dhote et al. ont étudié les facteurs pronostiques de mortalité dans le SAM associé aux connectivites et aux vascularites [159].

Dans notre série : L'évolution a été favorable chez 4 patients (50%) avec une amélioration clinique et biologique.

On a déploré 4 décès soit 50%, ce qui rejoint les données des séries de Sailler [158] et Kaito [159].



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 de l'association maladie de still 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.
- 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 age (< 2ans) .



RESUME



RESUME

Titre: Syndrome d'activation macrophagique.

Auteur: BENASSER MOHAMED.

Rapporteur : Pr AMALE HASSANI.

Mots clés: Macrophage ,enfant ,cytopénie,médullogramme ,hémophagocytose.

Introduction: Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomoclinique due à une stimulation inappropriée des macrophages..

Matériels et méthodes : Notre étude porte sur 8 cas de SAM hospitalisés et traités au sein du service de pédiatrie de l'Hôpital Militaire Mohamed V de Rabat, sur une période de 8 ans, depuis Octobre 2009, jusqu'à Décembre 2017.

Résultats : L'âge des patients est compris entre 2 mois et 15 ans avec un âge moyen de 3 ans et demi, le sexe-ratio est à 1,6. Cliniquement : une fièvre est notée dans 100% des cas, ainsi qu'une altération de l'état général, , une splénomégalie dans 62,5% des cas, une hépatomégalie chez 3 patients (37,5%), des signes cutanés chez 3 cas (37,5%), biologiquement : le taux d'hémoglobine est $<9\text{g/dl}$,avec une thrombopénie chez tous les patients une hypertriglycémie et une hyperferritinémie a été objectivé chez tous les patients. 4 patients (50%) ont une hypofibrinogénémie, des transaminases élevées notés chez 4 patients (50%), Le médullogramme a objectivé la présence d'hémophagocytose chez 7 patients (87,5%). Sur le plan étiologique, une forme primaire type lymphohistiocytose (LHF) a été retrouvé chez 2 cas (25%), et une forme secondaire dans 75 % avec respectivement une maladie de Still 25% . Sur le plan thérapeutique tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique et étiologiques. Un traitement à base d'Alemtuzumab, corticoïde et ciclosporine suivie après par une greffe de la moelle osseuse chez un malade.

L'évolution était bonne dans 50% des cas.

Conclusion : SAM est une pathologie rare, caractérisée par des signes cliniques et biologiques peu spécifiques et dont l'association doit faire évoquer le diagnostic. Il est primaire ou secondaire à diverses affections, son pronostic reste sombre.

ABSTRACT

Title: Macrophagic activation syndrome

Author: BENASSER MOHAMED .

Protractor: Pr AMALE HASSANI.

Key words: Macrophage, child, hemophagocytosis, cytopenia, medullogramme.

Introduction: Macrophage activation syndrome (MAS) is a clinicopathological entity due to an inappropriate stimulation of macrophages.

Equipment and method: We describe 8 cases of MAS, hospitalized and treated in paediatrics department of MED5 hospital, during four years, since 2009 until December 2017.

Result: The patients are between 2 months and 15 years, with 3 years and half as medium. The male to female ratio was 1,6. Cliniquely, fever was observed within 8 cases (100%), deterioration of the general state, in 12 cases, deficiency or short stature and weight in 2 cases, splenomegaly in 100% of the cases, hepatomegaly in 3 patients (37,5%), skin symptoms in 3 cases, oedema within 3 cases (37,5%). In the paraclinical plan, hemoglobin level is $<9\text{g/dl}$ all patients, platelets less than 100,000 in all patients, the leukopenia was present in 3 patients, hypertriglyceridemia in all patients, 4 patients (25%) have a low fibrinogenemia, all patients had serum ferritin, elevated transaminases rated in 4 patients (50%), a low TP in 1 case (12,5%), hyponatremia rated in 2 cases (50%). The medullogram has objectified the presence of hemophagocytosis in all patients (100%). The serology of typhoid positive in 1 patient (12,5%). On the etiology, Sam primary lymphohistiocytosis (LHF) type was found in 2 cases (25%). SAM secondary to still disease accounted for 25%, 12.5% for typhoid fever, kawasaki. Concerning treatment all patients have received treatment symptomatic, a treatment with Alemtuzumab + corticosteroid and cyclosporine followed after a bone marrow transplant, in one patient.

The evolution was good in 50% of the cases.

Conclusion: SAM 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.

ملخص

العنوان: متلازمة التنشيط البلعمي

الكاتب: بناصر محمد.

المقرر: الاستاذة امال حساني.

الكلمات الأساسية: بلعم، الطفل، بلعمة الكريات، قلة الكريات، اختبار النخاع العظمي.

المقدمة: متلازمة التنشيط البلعمي هي عبارة عن مجموعة أعراض ناتجة عن تحفز غير اعتيادي للبلعميات، والهدف من دراستنا هو الابلاغ عن الحالات التي لوحظت خلال الفترة، تحليل و مقارنة خصائصها مع معطيات الدراسات القبلية.

الطرق و الأدوات: تناولت دراستنا 8 حالات لمتلازمة التنشيط البلعمي تم علاجها في قسم الأطفال للمركز الاستشفائي الجامعي محمد الخامس بالرباط ، منذ أكتوبر 2009 إلى غاية ديسمبر 2017.

النتائج: عمر المرضى يتراوح بين شهرين وخمس عشرة سنة مع متوسط عمر يبلغ ثلاث سنوات ونصف. لوحظ سريريا : حمى وتدهور الحالة الصحية عند جميع المرضى، ونقص الوزن أو قصر القامة في حالتين (25%)، تضخم الطحال لدى 5 حالات (62%)، تضخم الكبد عند 3 مرضى (37%) في 3 حالات، على مستوى نتائج المختبر: قلة الكريات الشاملة لوحظت عند 5 مرضى (62%) مع نقص نسبة الهيموغلوبين اقل من 9 و نسبة الصفائح اقل من 10000 عند جميع المرضى. زيادة الفيريتين، ارتفاع معدل الترسيب و زيادة شحوم الدم لوحظت عند جميع المرضى . نصف المرضى افرزت نتائجهم : ارتفاع انزيمات الكبد، نقص صوديوم الدم و نقص فبرينوجين الدم. اختبار النخاع العظمي كشف عند جميع المرضى بلعمة الكريات . علم امصال حمى التفويد كان ايجابيا عند مريض واحد. الامراض التي تسببت في ظهور المتلازمة في دراستنا كانت بدائية في حالتين و ثانوية لمرض ستيل في حالتين و في حالة وحدة لكل من سرطان الغدد اللمفاوية لهجكين متلازمة كوازاكي و حمى التفويد. اما حالة واحدة فبقية بدون سبب معين . علاجيا جميع المرضى تلقوا علاجا عرضيا وعلاج بالكورتيكود مع المتوزيماب و السيكلوسبورين اتبعت بزرع النخاع الشوكي في حالة واحدة.

التطور كان جيدا في 4 حالات اما الباقي فقد ماتوا.

خاتمة: تبقى متلازمة التنشيط البلعمي مرضا نادرا ، اعراضه السريرية و البيولوجية ليست خاصة. الاسباب ممكن ان تكون اولية او ثانوية . مستقبل تطوره غالبا ما يكون سلبيا.



ANNEXE



-Fiche d'exploitation

I – IDENTITE :

Nom et prénom du patient :

Age :

Sexe :

II –MOTIF D'HOSPITALISATION :

III-ANTECEDENTS :

A – personnels :

Déficit immunitaire congénital :

Prise médicamenteuse :

Antécédents chirurgicaux

B – familiaux :

Consanguinité des parents

Cas similaire dans la famille

IV) Présentation clinique

- Altération de l'état général

- Fièvre

- Hépto-splénomégalie

- Adénopathie

- Atteinte cutanéomuqueuse

- Atteinte neurologique

- Autres :

V)Bilan biologique initial :

Hémogramme	Hb	VGM	CCMH	Plaquettes	Leucocytes	PNN	Réticulocytes
Bilan hépatique	ASAT	ALAT	GGT	PAL	BT	BD	
Bilan lipidique	Triglycérides			Cholestérol			
Bilan hydroélectrolytique	Na+	K+	Protidémie		Autres		
Bilan d'hémostase							
Bilan inflammatoire	CRP			VS			
Bilan renal	Urée sanguine			Creatinémie			
Ferritinémie							
LDH							
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:

3. Traitement spécifique:

Corticothérapie :

Ig intraveineuses, Etoposide

VIII – Evolution-complications

Régression des signes cliniques, signes biologiques

Décès :

Rechute :

Récidive :



BIBLIOGRAPHIE



- [1] Macrophagic activation syndrome O. Lambotte Service de médecine interne et immunologie clinique, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin Bicêtre, France 2104.
- [2] G. Sebahoun Hématologie clinique et biologique Arnette. 1998,125-127.
- [3] J. Breton-Gorius, F. Reyer, H. Rochant, J. Rosa L'hématologie de Bernard Dreyfus 1999, 138-145.
- [4] Gritta Janka and Udo zur Stadt Familial and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis American Society of Hematology Hematology; 2005: 82-88.
- [5] Foucar K, Foucar E The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts.Semin Diagn Pathol 1990.
- [6] De Totto EH, Catterall JR, Remington JS Activity of recombinant tumor necrosis factor on toxoplasma gondii and trypanosome cruzi. J Immunol, 1986, 137: 1342.
- [7] Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. Rev Med Inter 2002 ; 23 :768-78.
- [8] Lin W, Xiao Y, Fei H. Clinical and biological significance of clonal macrophage detection in hemophagocytic syndrome. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci 2002; 22: 126-8.

- [9] Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation. *Réanimation* 2005; 14:604-13
- [10] Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis CHILD* 2001; 85(5): 421-6.
- [11] Edward M.Behrens Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell Autoimmunity Reviews, 2008; 7: 305-8.
- [12] Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006;38:20—31.
- [13] De Saint BG, Fischer A. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis. *Curr Opin Immunol*, 2001; 13: 549-54.
- [14] Costello R, Baccini V, Mazodier K, Kaplanski G, et al. Lymphohistiocytose hémophagocytaire *Encycl Méd Chir Hématologie*, 2007 ; 13-012-G-10.
- [15] Fauriat C, Just-Landi S, Mallet F, Arnoulet C, Sainty D, et al. Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCR dull phenotype induction. *Blood* 2007; 109: 323-30.

- [16] Grant S. Schulert and Alexei A. Grom Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies Division of Pediatric Rheumatology, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati ; Ohio 45229 ;9 October 2014 Ohio 45229.
- [17] Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL. Syndrome d'activation monocytemacrophagique. Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie 1996; 13-012-G-10: 10.
- [18] Marc Zandecki. Hématologie biologique Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France.
- [19] Blaise E Favara. Hémophagocytic lymphohistiocytis : a hémophagocytic syndrome. Semin. Diagn. Pathol, 1992, 9, 63-74.
- [20] 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.
- [21] 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 205.
- [22] G. Janka Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When the Immune System Runs Amok Klin Padiatr 2009; 221: 278– 285.

- [23] A Albert, Z Azgui, J Buisine, M Ciaudo, O Fenneteau Macrophage activation syndromes *Nouv Rev FR Haematol*, 1992 ; 34 ; 435-441.
- [24] P.Y. Briand, J.P. Gangneux, G. Favaretto, B. Ly-Sunnaram, M. Godard, F. Robert-Gangneux, T. Fest, Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. *Ann Biol Clin* 2008 ; 66 (2) : 199-205.
- [25] A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier, Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. *Pathologie Biologie* 2004 ; 52: 407–414.
- [26] R. Clement MD (Forensic), H. Jouan MD (Anatomo-pathologist), F. Le Gall MD. (Anatomo-pathologist), O. Rodat MD, PhD (Forensic). Macrophage activation syndrome: An autopsy case of sudden death. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006; 13: 356–360.
- [27] Bilbault, F. Schneider, A. Albert, M. Hasselmann .P. Luttun, Arcoux, J.D. Tempe. Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopenie fébrile inexpliquée en réanimation. *Rean. Urg* 1995 ; 4 (5) : 607-610.
- [28] Henter JJ, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL study group of the Histiocyte society. *Semin Oncol* 1991; 18:29–33.
- [29] Arico M., Danesino C., Pende D., Moretta L. Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis *Br. J. Haematol.* 2001; 114 : 761-769.

- [30] HenterJI, Elinder G, Soder O, Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 428-35.
- [31] 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.
- [32] Chane SH, Shing MK, Lee V, Li CK, Yuen P. Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children.*Hong Kong Med J* 2008; 14: 308-313.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Fischer A, Le Deist F, Blanche S.Le syndrome d’activation lymphohistiocytaire *JPP* 1994. Paris : Flammarion Science 1944 : 5-11.
- [36] Shirono K, Tsuda H. Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults.*Eur J Haematol* 1995; 55:240–4.

- [37] V Beraud, I kone-paut, G Sebahoun, Ph Berbis Syndrome d'activation des macrophages Manifestations cliniques Ann Dermatol Venerol, 1995, 122, 632-636.
- [38] 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.
- [39] Lipsker D. Hypodermes: panniculite histiocytaire cytophagique. Thérapeutique dermatologique, Médecine-Sciences Flammarion 2001.
- [40] Akiyoshi K., Hamada Y., Yamada H., Kojo M., Izumi T. Acute necrotizing encephalopathy associated with hemophagocytic syndrome Pediatr. Neurol. 2006; 34: 315-318.
- [41] 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.
- [42] Kollias SS, Ball WS Jr , Tzika AA et al .Familial erythrophagocytic lymphohistiocytosis: neuroradiologic evaluation with pathologic correlation. Radiology 1994; 192: 743 – 754.
- [43] 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.

- [44] Prussia PR, Mansoor GA, Edwards C, Jordan O Hemophagocytic syndrome West Indian Med J 1991; 40, 4:188-92.
- [45] BARUCHEL A, SCHAISON G. Syndromes of inappropriate macrophage activation in childhood. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990 ; 32 : 415-420.
- [46] Papo T. Syndrome d'activation des macrophages. Syndromes hémophagocytaires. *Encycl Méd Chir*, 4-0300, 2000,3p.
- [47] 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.
- [48] R.costello, K.Mazodier, V. Baccini, G. Kaplanski, T.Le Treut, G Sébahoun Lymphohistiocytose hémophagocytaire EMC Hématologie 2007 ; 13-012-G-10.
- [49] Kenneth L McClain, MD, PhD : Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis Jul 29, 2015.
- [50] Francesca Minoia, Sergio Davi ` , A. Horne et al ;Clinical Features, Treatment, and Outcome of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis ;arthritis & rheumatology ; November 2014 ;Vol. 66, No.

- [51] N. Berkane, F. Ait belkacem, R. Ramdani, S. Zobiri, I. Benkaidali
Dermatologie, CHU Mustapha, Alger, Algérie : Panniculite
histiocytaire cytophagique entrant dans le cadre d'un syndrome
d'activation macrophagique chez un nourrisson Annales de
Dermatologie et de Vénéréologie ;décembre 2013 ;Volume 140, n°
12S.
- [52] Jan-Inge Henter, MD, PhD, Inger Nennesmo, MD, PhD
Neuropathologic findings and neurologic symptomtwenty-three
children with hemophagocytic lymphohistiocytosis ;The Journal of
Pediatrics ; March 1997 ;Volume 130, Issue 3, Pages 358–36.
- [53] SERGIO DAVÌ, ALESSANDRO CONSOLARO, DINARA GUSEINOVA et AL
An International Consensus Survey of Diagnostic Criteria for
Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic
Arthritis J Rheumatol 2011;38;764-768.
- [54] Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. Int J
Hematol 1997; 65:215–26.
- [55] 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.
- [56] Guo X, Li Q, Zhou CY Retrospective analysis of 41 childhood
hemophagocytic syndrome Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2007; 28:
449-53.

- [57] Chane SH, Shing MK, Lee V, Li CK, Yuen P Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children Hong Kong Med J 2008; 14: 308-313.
- [58] JL. Díaz Dapena, C. Diaz de Heredia Rubio, P. Bastida Vila, A. Llorventes et al. Le syndrome d'activation macrophagique: expression de différentes conditions médicales Pediatric Annals, 2009.
- [59] Alessandro Parodi,¹ Sergio Davi ¹,¹ Alejandra Beatriz Pringe et al Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus A Multinational Multicenter Study of Thirty-Eight Patients ; ARTHRITIS & RHEUMATISM (American College of Rheumatology) ; November 2009 ; Vol. 60, No.
- [60] S.Singh, S.Chandrakasan, J.ahlawalia et al ; Macrophagic activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis : clinical experience from northwest India ; Rheumatol Int (2012) ; 32 ; 881-886.
- [61] Rohtesh S. Mehta, Roy E. Smith ; Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature ; Medical Oncology ; December 2013, 30:740
- [62] Horne AC, Trottestam H, Arico M. Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with haemophagocytic lymphohistiocytosis British J Haematol 2007; 140: 327,335.
- [63] O.Lambotte, F.Marechal ; Syndrome d'activation macrophagique Hemophagocytic syndrome ; Mai-Juin 2007.

- [64] Papo T. Syndrome d'activation des macrophages. Syndromes hémophagocytaires. Encycl Méd Chir, 4-0300, 2000,3p.
- [65] Besma Ben Dhaou Hmaidi, Fatma Derbali, Fatma Boussema, Sonia Ketari Jamoussi, Lilia Baili, Samir Kochbati, Ouahida Cherif, Lilia Rokbani Le syndrome d'activation macrophagique : à propos de 4 observations La tunisie Medicale - 2011 ; Vol 89 (n°01) : 70 – 75
- [66] A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier ; Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) ; Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407–414.
- [67] Schneider EM., Lorenz I., Muller-Rosenberger M., & AL ; Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis ; Blood 2002; 100:2891-8.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Stéphan J.L., Galambrun C. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant. Arch Pédiatr 2000; 7:278-86.

- [71] 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.
- [72] Wada Y., Kitajima H., Kubo M. Seven cases of hemophagocytic syndrome complicated with childhood collagen diseases. *Ryumachi.* 1996 Aug; 36(4):637-43.
- [73] F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge *Réanimation médicochirurgicale*, 2009 : 285-286.
- [74] 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.
- [75] 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.
- [76] S IMASHUKU, S HIBI and S TODO Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood *J. Pediatr*, 1997, 130, 352-357.
- [77] Komp DM, McNamara J, Buckley P. Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73:2128-32.

- [78] 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier :Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) : *Pathologie Biologie* 2004 ; 52 : 407–414.
- [82] Chubachi A, Miura I, Hatano Y, Ohshima A, Nishinari T, Miura AB. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with lymphomaassociated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 1995; 70:53–5.
- [83] C. Larroche, M. Ziou, S. Zidi, R. Dhote, D. Roulot. Atteinte hépatique au cours du syndrome d'activation macrophagique *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2007 ;31 N°11.

- [84] F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge Réanimation médicochirurgicale, 2009 : 285-286.
- [85] Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Intensive Care Med 2008; 34:1177—87.
- [86] Lambotte O, Méchaï F. Syndrome d'activation macrophagique. La lettre de l'Infectiologue 2007; XXII (3).
- [87] Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? Curr Opin Rheumatol 2003; 15:587–90.
- [88] Tiab M, Méchinaux F, Hamidou M et al. Syndromes hémophagocytaires. une série de 23 observations Ann Med Interne 1996; 147: 138-44.
- [89] 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.
- [90] 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.

- [91] 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.
- [92] Jaffe ES. Histiocytoses of lymph nodes: biology and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 376-390.
- [93] 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.
- [94] Favara BE. Histopathology of the liver in histiocytosis syndromes. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16:413–33.
- [95] *Claire LARROCHE (1), Marianne ZIOL (2), Sémia ZIDI (3), Robin DHOTE (1), Dominique ROULOT (4)* (1) Service de médecine interne, APHP, Hôpital Avicenne, Bobigny ; (2) Laboratoire d'anatomie pathologique, APHP, Hôpital Jean-Verdier, Bondy ; (3) Service de gastroentérologie, Hôpital Léon-Binet, Provins ; (4) Unité d'hépatologie, APHP, Hôpital Avicenne Bobigny.
- [96] Janka GE. Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007; 21:245–53.
- [97] A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) *Pathologie Biologie* 2004 ; 52 : 407–414.

- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] Zufourcq-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. *Histiocyte Soc Blood* 1999; 93(6):1869–74.
- [101] 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.
- [102] J.L. Stéphan. Syndromes hémophagocytaires et déficits immunitaires primitifs Hemophagocytic syndromes and primary immunodeficiency *Archives de pédiatrie* 2003; 10: 517-520.
- [103] K. Zhang, A. H Filipovich, J. Johnson, R. A Marsh, J. Villanueva Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Familial 2010, University of Washington.
- [104] 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.

- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, Beutel K, Diler AS, Henter JI 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.
- [110] Introne W, Boissy RE, Gahl WA. Clinical, molecular, and cell biological aspects of Chediak-Higashi syndrome. *Mol Genet Metab.* 1999; 68: 283–303.

- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] Purtilo D. XL recessive progressive combined variable ID (Duncan's disease). *Lancet* 1975 ; i : 935-40.
- [117] 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.

- [118] Takahashi R, Chubati A, Miura I, Nakamura S, Miura T. Lymphoma associated hemophagocytic syndrome in Japan. *Jpn J Clin Hematol* 1999;40:542–9.
- [119] Brodtkin DE, Hobohm DW, Nigam R. Nasal-type NK/T-cell lymphoma presenting as hemophagocytic syndrome in an 11-yearold Mexican boy *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30: 938-40
- [120] Okada M, Suzuki K, Hidaka T, Shinohara T, Kataharada K et al. Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 2001;40:1263–4.
- [121] Tristano A.G. Macrophage activation syndrome associated with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis *South. Med. J.* 2006 ; 99 : 786-787.
- [122] Avcin T., Tse S.M., Schneider R., Ngan B., Silverman E.D. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood *J. Pediatr.* 2006 ; 148 : 683-686.
- [123] Hamidou M., Bouteille D., Masseur 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
- [124] 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.

- [125] 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.
- [126] Hardikar W , Pang K , Al-Hebbi H et al . Successful treatment of cytomegalovirusassociated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. J Paediatr Child Health 2006; 42: 389 – 391.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.

- [131] 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.
- [132] Syndrome d'activation macrophagique et maladie de Kawasaki : à propos de quatre observations§ Macrophage activation syndrome and Kawasaki disease: Four new cases B. Dumonta,*, P. Jeannoelb, L. Trapesc, E. Rollandd, C. Gayd, J.-L. Stephana.
- [133] Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:405–10.
- [134] Reiner AP., Spivak JL. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and review of the literature. *Med (Baltimore)* 1988; 67: 369-88.
- [135] F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge *Réanimation médicochirurgicale*, 2009 : 285-286.
- [136] Fietta P ,Manganelli P ; The hemophagocytic syndrome(macrophage activation syndrome) ; *Minerva Med* 2003 Feb ;94 (1) : 19-27.
- [137] 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

- [138] O.Lambotte,F.Marechal ;Syndrome d'activation macrophagique Hemophagocytic syndrome ;Mai-Juin 2007.
- [139] Shirono K, Tsuda H.Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults.Eur J Haematol 1995; 55:240–4.
- [140] 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.
- [141] 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.
- [142] Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006.
- [143] 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.
- [144] 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.

- [145] 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.
- [146] Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis D. Moshousa,*,b,c, G. Crosa,b, S. Héritier a,b, M. Chomtona,b, B. Nevena,b, C. Picarda,b,d, G. de Saint Basile b,c, A. Fischera,b,c, S. Blanchea,b a *Unité d'immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatriques, hôpital Necker—Enfants-malades, Assistance publique—hôpitaux de Paris (AP—HP), 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France* b *Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, institut Imagine, 75015 Paris, France* c *Inserm U768, 75015 Paris, France* d *Centre d'étude des déficits immunitaires, hôpital Necker—Enfants-malades, 75015 Paris, France* Rec,u le 19 juillet 2013 ; accepté le 4 septembre 2013 Disponible sur Internet le 14 octobre 2013
- [147] Zeilhofer U, Ashworth M, Amrolia P, Rao A, Chiesa R, VeysP, et al. Pulmonary hypertension following haematopoieticstem cell transplantation for primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(3):521—3 [Epub2012/11/30].
- [148] Trottestam H, Horne A, Arico M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocyticlymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatmentprotocol. *Blood* 2011;118(17):4577—84 [Epub 2011/09/09].
- [149] Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72: 1—11.

- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] 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.
- [153] Sailler 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.
- [154] Colombat Ph. *Hématologie pratique* Paris : Doin, 1991. 39-41.
- [155] 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.
- [156] 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.

- [157] Wong KF, Hui PK, Chan J, Chan YW, Ha SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Int Med* 1991;114:387–90.
- [158] 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.
- [159] Ochs H.D., Thrasher A.J. The Wiskott-Aldrich syndrome *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 725-738.
- [160] 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.
- [161] J.L. Stéphan Le syndrome lymphoprolifératif lié à l’X (syndrome XLP) : de la clinique au gène *Arch Pédiatr* 2000; 7: 1205-11

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

متلازمة التنشيط البلعمي
دراسة استرجاعية بصدد 8 حالات مع استعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد بناصر

المزاد في 03 يوليوز 1991

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بلعم - الطفل - بلعمة الكريات - قلة الكريات -
اختبار النخاع العظمي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

السيد: عز الدين إبراهيمي

أستاذ في البيولوجيا الجزيئية