

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 309

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE :
EXPERIENCE D'UN SERVICE D'HEMATOLOGIE
ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Adnane KARIMI
Né le 27 Mai 1990 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Activation macrophagique – Cancer – Critères diagnostiques.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. A. KILI

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. L. HESSISEN

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. EL KHORASSANI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mme. N. EL HAFIDI

Professeur de Pédiatrie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI 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. BENSOU DA 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. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI 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
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

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
Traumato-Orthopédie
Radiologie

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 Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI 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*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis

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



Gynécologie-Obstétrique
Urologie

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

Novembre 1998

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

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

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*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

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

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

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



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

ORL

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE 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. SABBAB 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 *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie

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 Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

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
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie



(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique



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. LALAOUI 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*

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

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

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



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*
 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

Mai 2012

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

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*

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*
0.
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
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. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

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

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
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



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*

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
FEJJAL 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.



AOÛT 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	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

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





Dédicaces

A ma très chère mère Rachida,

merci pour tous les sacrifices que tu as su consentir pour un meilleur devenir de tes enfants, merci pour les soutiens irremplaçables et inconditionnels. Je dois ma réussite à tes longues nuits de prière, à ton amour et à ta générosité. Le sérieux, la persévérance, la rigueur, l'humilité et la simplicité qui te caractérisent suscitent l'admiration et surtout le respect. Merci pour toute la charge affective et la qualité de l'éducation que tu m'as inculquée.

Je prie Dieu pour t'accorder une longue vie à nos côtés.

Tes prières sont enfin exaucées, sois en remerciée. Puisse ce travail couronner et être la récompense de tes peines et souffrances et te donner réconfort et fierté.



A mon très cher père, Dr Abdellah,

tu as toujours été un exemple pour moi. Ton immense amour du travail, ton courage, ton sens de l'honneur et de la dignité et le respect des valeurs morales restent sur moi le meilleur des exemples, le meilleur héritage. Tu as été d'un apport inestimable dans mon éducation et tu as toujours su m'offrir tout ce dont un enfant a besoin pour son développement psycho-social. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. Merci pour m'avoir tout donnée sans rien recevoir en retour. Puisse ce travail m'offrir l'occasion de m'inspirer davantage de tes vertus en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

Que Dieu te donne longue vie à nos côtés.



A la mémoire de mes grands-parents.

Vous ne quittez jamais nos pensées. Que vos âmes reposent en paix.

A mes frères, Naoufal, Rafik et Amine,

vous avez toujours été là quand j'avais besoin de soutien et de réconfort, vos conseils ne m'ont jamais fait défaut. Merci pour tout ce que vous m'avez offert pendant ces longues et pénibles années d'études médicales.

A tous les petits enfants qui sont devenus des anges.

Vos éphémères existences auront donné naissance à ce travail. Vous ne serez jamais oubliés.



Remerciements

A notre Maître et Président du jury

Professeur M.KHATTAB.

Professeur de Pédiatrie

Cher Maître,

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de
thèse.*

*Nous admirons beaucoup vos qualités scientifiques, et nous sommes
fiers d'être compté parmi vos élèves.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'expression de notre profonde admiration
et de toute notre reconnaissance.*

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Professeur A. KILI.

Professeur de Pédiatrie

Cher Maître,

Quel énorme privilège vous nous avez fait en acceptant de diriger ce travail.

Merci pour la confiance sans cesse renouvelée. Merci pour votre passion, votre patience, votre expertise ainsi que votre engagement durant la réalisation de cette thèse.

Merci pour les relectures attentives, les conseils avisés et enfin l'encadrement tout au long de mon travail.

Vous nous avez donné l'occasion de découvrir un modèle de Maître auquel tout étudiant aimerait ressembler. Votre calme et votre sérénité sont des qualités idéales.

Veillez recevoir, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de toute notre reconnaissance.

A notre Maître et juge de thèse

Professeur L. HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

Cher Maître,

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre simplicité, votre humanisme, votre modestie et votre dévouement envers les étudiants suscitent l'admiration et font de vous une référence.

Soyez assurée, cher Maître, de toute notre reconnaissance.

A notre Maître et juge de thèse
Professeur M. EL KHORASSANI.

Professeur de Pédiatrie

Cher Maître,

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une
simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de
cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond
respect.*

A notre Maître et juge de thèse

Professeur N. EL HAFIDI.

Professeur de Pédiatrie

Cher Maître,

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une
simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de
cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond
respect.*

A mes compagnons de voyage

A tous mes amis qui, par leur présence, m'ont particulièrement soutenue au cours de ces dernières années. Je pense particulièrement à Zakaria, Hamza, Taoufik, Ali, Khaoula et Imane.

Tous mes camarades et amis de promotion, pour les difficultés que nous avons rencontrés et surmontés ensemble, pour votre esprit de solidarité.

Merci à tous ceux dont tous les noms ne figurent pas ici, mais qui de prêt ou de loin ont contribué à l'édification de ce document, qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond attachement.



Liste des illustrations

Abréviations

ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
AJIs	: Arthrite juvénile idiopathique
ALAT	: Alanine amino-transférase
AS	: Arthrite systémique
ATCD	: Antécédent
ASAT	: Aspartate amino-transférase
CFU-G	: Colony Forming Unit-Granulocytic
CFU-GEMM	: Colony Forming Unit Granulo-Erythroblasto-Megacaryocyto-Monocytaire
CFU-GM	: Colony Forming Unit Granulo-Monocyt
CFU-M	: Colony Forming Unit-Monocytic
CHS	: Syndrome de Chediak-Higashi
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
CRP	: Protéine C réactive
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV	: Cytomégalovirus
COPDAC	: Cyclophosphamide, oncovine, dacarbazine et prednisone.
CRP	: Proteine C-réactive
CTL	: Lymphocyte T cytotoxique
CXCL	: C-X-C motif chemokine ligand
EBV	: Epstein barr virus
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
FLH	: Familial lymphohisticyosis.
GGT	: Gamma-glutamyl aminotranspeptidase
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony- Stimulating Factor
HB	: Hémoglobine
HER	: Hopital d'enfant de Rabat

HHV	: Human herpes virus
HLA	: Human leucocyte antigen
HLH	: Hémophagocytose lymphohistiocytaire
HMG	: Hépatomégalie
HSV	: Herpes simplec virus
IL	: Interleukine
INFγ	: Interferon γ
JRA	: Juvenile rheumatoid arthritis
LDH	: Lactate dehydrogénase
LHF	: Lymphohistiosytoses familiales
LPS	: Lipopolysaccharide
LT	: Lymphocytes T
MDH	: Maladie de Hodgkin
MTX	: Méthotrexate
M-CSF	: Monocytic Colony Stimulating Factor
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
OEPA	: Oncovine, étoposide, adriamycine et prednisone
PAL	: Phosphatase alcaline
SALH	: Syndrome d'activation lymphohistiocytaire
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
SHOP	: Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique
SHP	: Syndrome d'hémophagocytose
SMG	: Splénomégalie
sCD25 (=sIL-2R)	: Récepteur soluble de l'interleukine2
TA	: Tension artérielle
TCA	: Temps de céphaline activé
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TG	: Triglycérides
TH1	: Lymphocyte T helper

TNF-α	: Tumor Necrosis Factor Alpha
TP	: Temps de prothrombine
VGM	: Volume globulaire moyen
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VP 16	: Etoposide.
VRS	: Virus respiratoire syncytial
VS	: Vitesse de sédimentation
VZV	: Varicella zoster virus

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Evolution des signes cliniques et biologiques sous traitement chez M.A

Tableau 2: Typage des sous-populations lymphocytaires de l'enfant M.B : Déficit en HLA-DR

Tableau 3: Typage des sous-populations lymphocytaires du nourrisson A.H : Déficit en HLA-DR

Tableau 4 : récapitulatifs des observations cliniques

Tableau 5: Répartition du SAM selon les tranches d'âge.

Tableau 6: Motif de consultation des patients

Tableau 7: les signes généraux retrouvés chez les épisodes étudiés

Tableau 8: Les signes fonctionnels retrouvés dans les épisodes étudiés

Tableau 9: Pourcentages par rapport à l'ensemble des signes fonctionnels

Tableau 10: Les signes physiques retrouvés dans les épisodes étudiés.

Tableau 11: Résultats de l'hémogramme chez nos patients.

Tableau 12: Importance de la cytolysse cellulaire dans notre série

Tableau 13: importance des anomalies de l'ionogramme dans notre série

Tableau 14 : récapitulatif de principales anomalies biologiques observées dans notre série par rapport au nombre des dosages réalisés.

Tableau 15 : Critères diagnostiques chez nos malades.

Tableau 16 : Répartition âge-sexe des patients selon différentes séries.

Tableau 17 : tableau comparatif des signes cliniques de notre série par rapport aux différentes séries récentes.

Tableau 18 : Signes hématologiques du syndrome d'activation macrophagique selon les séries récentes

Tableau 19 : Importance de la cytolysse hépatique et cellulaire dans les différentes études récentes

Tableau 20 : tableau comparatif de quelques signes cliniques et biologiques des LHH et de certaines de ses principales étiologies

Tableau 21: Tableau comparatif de l'importance de l'hypertriglycéridémie entre notre série et certaines séries récentes

Tableau 22 : importance de l'hypofibrinogénémie dans notre série et certaines séries récentes

Tableau 23 : Importance de l'hyperferritinémie selon différentes séries.

Tableau 24 : pourcentage des patients présentant une hémophagocytose selon les différentes séries

Tableau 25 : nombre de critères réunis durant chaque épisode

Tableau 26 : les éléments de l'H-Score

Tableau 27 : Anomalies génétiques à l'origine du syndrome d'activation macrophagique

Tableau 28 : Causes des SAMs selon les différentes séries

Tableau 29 : Mortalité associée aux SHP réactionnels et primaires dans les différents contextes cliniques.

Liste des Figures

Figure 1 : Origine des macrophages chez la souris

Figure 2 : Le système des phagocytes mononucléés

Figure 3 : Origine hématopoïétique des monocytes.

Figure 4 : Monocyte sanguin.

Figure 5 : Distribution et fonctions des macrophages tissulaires

Figure 6 : Histiocyte/Macrophage

Figure 7 : Les étapes de la phagocytose

Figure 8 : Fonctions des cellules du système monocyte macrophage

Figure 9 : Représentation schématique de l'activation des macrophages dans différentes pathologies

Figure 10 : Boucle d'activation Th1

Figure 11 : Hypothèse physiopathologique du SAM

Figure 12 : Les mécanismes moléculaires sur la base de l'identification des anomalies génétiques associées au tableau clinique du SALH familiale, le syndrome de Griscelli (GS-2) et le syndrome de Chediak-Higashi (CHS).

Figure 13 : Conséquences de l'activation macrophagique

Figure 14 : critères diagnostique du SAM selon Henter et al.

Figure 15 : Graphique montrant l'évolution de la température du patient M.A sous traitement

Figure 16 : graphique montrant l'évolution du taux des triglycérides de l'enfant M.A sous traitement.

Figure 17 : Graphique montrant l'évolution du taux des PLQ et des PNN chez le patient M.A

Figure 18 : graphique montrant l'évolution du taux de la ferritine et la triglycéride chez le patient M.A.

Figure 19 : répartition des enfants selon le sexe.

Figure 20 : Histogramme montrant la répartition des patients selon les tranches d'âges et le sexe.

Figure 21 : Répartition géographique des cas de SAM de notre série.

Figure 22 : Répartition des différents motifs d'hospitalisation

Figure 23 : Graphique montrant l'importance de chaque catégorie de signes fonctionnels dans notre série.

Figure 24 : graphique montrant l'importance des cytopénies dans notre série

Figure 25 : Graphique montrant l'importance des anomalies biologiques dans notre série d'étude

Figure 26 : Graphique montrant l'issue de chaque épisode de notre série.

Figure 27 : Graphique montrant les différentes causes du SAM dans notre série.

Figure 28 : Graphique montrant l'importance des anomalies hématologiques de notre série par rapport aux séries récentes.

Figure 29 : Figure représentant les anomalies biologiques au cours du SAM dans différentes séries

Figure 30 : Graphique montrant les différentes causes d'hyperferritinémie chez l'enfant

Figure 31 : Graphique comparatif de l'importance de l'hyperferritinémie dans notre série et certaines séries récentes

Figure 32 : comparaison des taux de sCD25 au cours de différentes pathologies

Figure 33 : image d'hémophagocytose

Figure 34 : Graphique montrant le pourcentage des personnes présentant une hémophagocytose selon les différentes séries.

Figure 35 : Le cytoplasme des cellules de Kupffer hyperplasiques renferme des hématies (C: flèches) et des polynucléaires neutrophiles phagocytés (D: flèche)

Figure 36 : modèle d'investigation de SAM dans le cadre d'une fièvre apparemment d'origine inconnue

Figure 37 : La cytotoxicité cellulaire T. A. Chez un individu sain B : En cas de SAM familial

Figure 38 : Albinisme partiel, reflet argenté des cheveux et des sourcils en plus d'un ictère cutané. (Série shop)

Figure 39 : Aspect microscopique du cheveu montrant une Répartition de la mélanine en larges mottes caractéristiques du syndrome de Griscelli

Figure 40 : Expression phénotypique et défauts moléculaires associés aux trois formes du syndrome de Griscelli

Figure 41 : Aspect microscopique du cheveu en cas du syndrome de Chidiak-Higashi

Figure 42 : Frottis sanguin montrant la présence de granulations intracytoplasmiques géantes dans un lymphocyte chez un patient porteur du CHS

Figure 43 : Démarche diagnostique devant un cas pédiatrique suspect de syndrome hémohagocytaire primitif

Figure 44 : Mode d'action du virus Epstein Barr dans la mise en place du syndrome hémophagocytaire.

Figure 45 : Mécanismes de suractivation des lymphocytes

Figure 46 : Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique devant un syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH)



Sommaire

Introduction	1
I. Définitions:.....	2
II. Physiopathologie :.....	5
1. Rappels sur les macrophages et les monocytes :.....	5
2. Physiopathologie du SAM :.....	19
2.1. Réponse Th1 physiologique:.....	20
2.2. SALH: activation lymphocytaire T, Prolifération et différenciation macrophagique :.....	21
2.3. État d'hypersécrétion cytokinique :.....	23
2.4. Les maladies génétiques clés de la physiopathologie des SALH « réactionnels» :	23
2.5. Conséquences de l'activation macrophagique :.....	25
Matériel et méthode	28
A. Matériel :.....	29
1. Type et objectif d'étude :.....	29
2. Patients :.....	29
3. Source de données :.....	29
B. Méthodes d'étude :.....	29
1. Critères d'inclusion :.....	29
2. Collecte de données :.....	30
Observations	31
Résultats	70
I. Données épidémiologiques :.....	71
1. Répartition par sexe :.....	71
2. Répartition par âge :.....	71
3. Répartition géographique :.....	72
II. Etude clinique :.....	73
1. Antécédents :.....	73
2. Motif de consultation :.....	74
3. Signes généraux :.....	74

4.	Les signes fonctionnels :	75
5.	L'examen physique :	76
6.	Etude paraclinique :	77
6.1.	Bilans biologiques :	77
6.2.	Le Myélogramme :	80
6.3.	Bilans infectieux :	80
6.4.	Examens particuliers :	81
III.	Critères diagnostiques :	81
IV.	Traitement :	83
V.	L'évolution :	84
VI.	Etiologie:	85
Discussion		86
I.	Épidémiologie :	87
1.	Incidence et prévalence :	87
2.	Age et sexe :	88
3.	Antécédents familiaux :	89
II.	Diagnostic positif :	89
1.	Clinique:	89
2.	Biologique :	94
2.1.	L'hémogramme :	95
2.2.	Bilan hépatique:	98
2.3.	Bilan lipidique.....	99
2.4.	Bilan d'hémostase :	101
2.5.	Ferritine :	102
2.6.	Bilan inflammatoire :	106
2.7.	Troubles hydro-électrolytiques :	106
3.	Analyse immunologique :	106
3.1.	Dosage du sCD25 :	107
3.2.	Dosage du CD163 :	108
3.3.	Dosage de cytokines plasmatiques :	108

3.4.	Sous-populations lymphocytaires: cryométrie en flux.....	109
3.5.	Mesure de l'activité fonctionnelle des cellules NK in vitro :	109
4.	Cyto-histologie :	110
4.1.	Myélogramme :	111
4.2.	Biopsie ostéo-médullaire :	113
4.3.	Biopsie hépatique :	114
4.4.	Biopsie splénique :	115
4.5.	Biopsie ganglionnaire :	115
5.	Les critères diagnostiques :	115
III.	Diagnostic différentiel :	120
IV.	Recherche étiologique :	122
1.	Les SAM primaires ou lymphohistiocytoses hémophagocytaires génétiques :	122
2.	Les SAM secondaires ou réactionnels :	136
V.	Prise en charge thérapeutique :	145
1.	Moyen thérapeutiques :	145
1.1.	Traitement symptomatique:	145
1.2.	Traitement spécifique du SAM :	146
1.3.	Traitement étiologique :	149
2.	Indication :	150
2.1.	Les SAM primaires:	150
2.2.	Formes acquises ou réactionnelles :	155
3.	Evolution :	161
VI.	Facteurs pronostiques :	163
	Conclusion	165
	Annexe	168
	Résumés	174
	Bibliographie	178



Introduction

I. Définitions:

Le syndrome d'activation macrophagique « SAM » également connu sous les termes de syndrome d'activation lymphohistiocytaire « SALH », syndrome hémophagocytaire ou hémophagocytose lymphohistiocytaire « HLH » a été décrit pour la première fois en 1939 par Scott et Robb-Smith sous le nom de « réticulose médullaire histiocytaire » associant une fièvre, une altération rapide de l'état général, un syndrome tumoral lymphoïde périphérique, une pancytopénie et une prolifération histiocytaire médullaire de mauvais pronostic avec une évolution souvent fatale [1]. C'est en 1979 que Risdall met en évidence l'existence d'un « syndrome hémophagocytaire réactionnel » résultant **d'une prolifération histiocytaire non maligne mais incontrôlée** témoignant d'une réponse immunitaire inadaptée [1]. Ces histiocytes acquièrent alors des propriétés accrues d'hémophagocytose.

Les pathologies initialement décrites en association à ce syndrome sont des infections virales de l'enfant ou de l'adulte [1]. Rapidement, ce syndrome est aussi rapporté à d'autres causes, en particulier malignes ou auto-immunes [1].

L'« Histiocyte society » en 1987 propose une classification des histiocytoses en trois groupes [1]:

- **Classe I** : histiocytose langerhansienne.
- **Classe II** : histiocytose non langerhansienne (cellules histiocytaires bénignes).
- **Classe III** : histiocytose maligne.

Le SALH est intégré dans le cadre nosologique des proliférations histiocytaires de classe II. Il est caractérisé certes par une prolifération lymphocytaire T CD8 et histiocytaire macrophagique mais surtout par la présence de taux sériques très élevés de certaines cytokines (TNF α , INF γ , IL-

12, M-CSF...). Plusieurs critères diagnostiques ont été établis afin de mieux caractériser cette pathologie. Pour Wong et al. [1] deux critères sont nécessaires : l'existence de cytopénies inexpliquées portant sur au moins deux lignées et la présence d'images d'hémophagocytose dans la moelle osseuse représentant au moins 2 % des cellules nucléées médullaires. Ce taux de 2 % est néanmoins purement arbitraire tout comme celui de 3 % proposé par Tsuda et al. en 1997 [6]. Il est aussi possible de retenir les critères établis par le « FLH (*familial lymphohistiocytosis*) study group of the Histiocyte society » en 1997 [1].

Ces critères sont :

- **Cliniques : fièvre pendant plus de sept jours et splénomégalie.**
- **Biologiques : hémoglobine inférieure à 9 g/dl, plaquettes inférieures à 100 000/mm³ et neutropénie inférieure à 1000/mm³).**
- **Histologiques : images d'hémophagocytose dans la moelle, la rate ou les ganglions.**

Ces critères cliniques et biologiques ont été redéfinis en 2007 par *Henter et al.* du fait d'une meilleure connaissance de la physiopathologie et peuvent être adaptés aux formes secondaires, plus fréquentes chez l'adulte [2].

Le SAM correspond donc une association de signes clinico-biologiques qui permet de porter le diagnostic du syndrome d'activation lymphohistiocytaire. L'hémophagocytose, qui, même si elle donne son nom à cette entité, est rarement retrouvée au début du SAM mais apparaît au fur et à mesure de sa progression et sa présence isolée ne peuvent en aucun cas faire porter le diagnostic de SALH [1].

En tant que syndrome, il répond à une grande variété d'étiologies, regroupées en deux cadres nosologiques :

➤ **Les SAM « primaires »** génétiquement déterminés touchant essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons (lymphohistiocytose familiale, maladie de Chediak-Higashi, maladie de Griscelli, le syndrome de Hermansky-Pudlak type 2, le syndrome de Purtillo...).

➤ **Les SAM secondaires** acquis touchant généralement des enfants plus âgés ou des adultes, et compliquant de nombreuses pathologies : infections, médicaments, néoplasies, maladies inflammatoires ou auto-immunes systémiques.

Dans la petite enfance, le syndrome d'activation lymphohistiocytaire survient le plus souvent dans le contexte d'un déficit immunitaire constitutionnel (primaire ou génétique). La grande majorité des patients développe le syndrome d'activation lymphohistiocytaire tôt après la naissance, souvent après un intervalle libre de quelques mois ou plus rarement quelques années. Il existe également des formes néonatales voire des formes débutant in utero [3] ainsi que des formes rares qui ne se manifesteront qu'à l'âge adulte [3]. Mais il peut être réactionnel et vient alors compliquer diverses pathologies sur un terrain le plus souvent déprimé. En dehors des formes néonatales, pour lesquelles on n'identifie pas en règle générale de facteur déclenchant, ce syndrome est souvent favorisé par une infection. On note en particulier des infections virales de type virus du groupe herpès [3], le plus souvent l'EBV, mais on peut également identifier le CMV, l'adénovirus ou d'autres agents infectieux

Une définition plus actuelle du SAM peut aujourd'hui être proposée, grâce aux apports de la génétique moléculaire et de l'immunologie fondamentale. En effet, le SAM, qu'il soit familial ou acquis, chez l'adulte ou chez l'enfant comporte la même expression phénotypique et peut parfois mettre en jeu le pronostic vital si elle n'est pas freinée par un traitement approprié.

II. Physiopathologie :

1. Rappels sur les macrophages et les monocytes :

Les monocytes et les macrophages appartiennent au système des phagocytes, mononucléés, lequel est en partie responsable de l'homéostasie, des mécanismes de défense de l'individu et des processus de réparation tissulaire [4]. Les cellules du système des phagocytes mononucléés partagent de nombreuses caractéristiques et notamment leur activité phagocytaire et leur plasticité phénotypique et fonctionnelle remarquable [4].

a. Origine des macrophages :

Le macrophage est une cellule tissulaire appartenant au système mononucléé phagocytaire (MNP) qui comprend [5]

- 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.

Jusqu'à récemment, il était admis que l'ensemble des macrophages résidents résultait de la différenciation des monocytes issus de la moelle osseuse.

Cependant, cette notion est aujourd'hui insuffisante puisque plusieurs études chez la souris ont mis en évidence différentes origines des macrophages au cours de l'ontogénèse, générant différentes lignées persistant à l'âge adulte [4].

En effet, à l'aide de techniques de « lineage tracing » (permettant de retracer la généalogie d'une lignée cellulaire), différentes équipes ont montré que les macrophages résidents tissulaires du pancréas, foie, cerveau étaient issus

de progéniteurs embryonnaires du sac vitellin, tandis que les macrophages de la peau et la rate auraient une origine embryonnaire mixte (sac vitellin et foie foetal) [4]. Dans quelques tissus, tels que les reins et les poumons, les macrophages ont une origine chimérique dérivant à la fois du sac vitellin et de la moelle osseuse. (Figure 1). Cependant, au cours d'une inflammation, il est considéré que les monocytes issus de la moelle osseuse sont la principale source de macrophages [4].

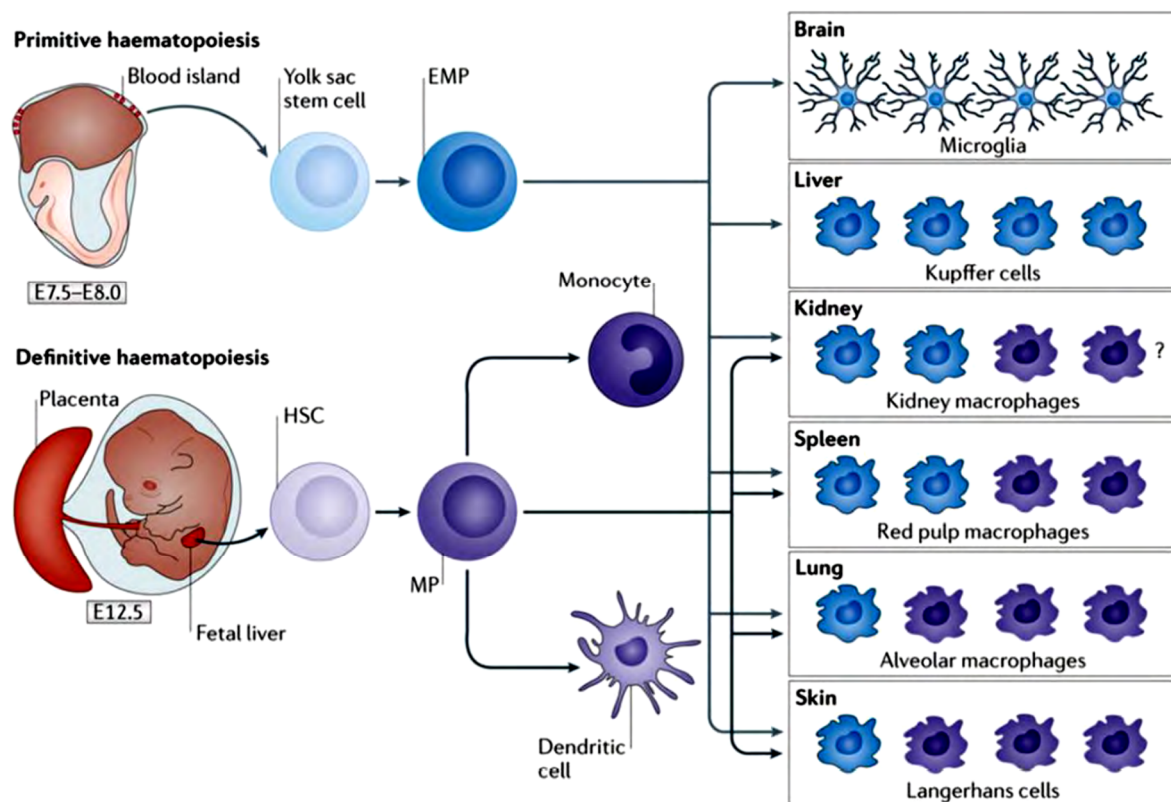


Figure 1 : Origine des macrophages chez la souris [4].

- **Origine médullaire des phagocytes mononucléés** : 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 divers cytokines (SCF , FLT3-L, GM-CSF,

IL-3) vont donner naissance à des progéniteurs médullaires plus différenciés : CFU-GM (cellule souche engagée : Granulocytaire et monocyttaire). Les techniques de clonage in vitro en présence de facteurs de croissance ont montré l'existence d'un progéniteur commun aux neutrophiles et aux monocytes : CFU-GM qui perdant ensuite son aptitude à donner des neutrophiles va se différencier en présence supplémentaire de M-CSF (Monocytic-Colony Stimulating Factor) vers les progéniteurs CFU-M puis vers les précurseurs monocytaires (monoblastes puis promonocytes) [4].

Cette différenciation dans la moelle osseuse s'opère rapidement (1 à 3 jours) avec 2 ou 3 divisions avant l'entrée dans le sang où ces monocytes vont circuler environ 24 heures avant de gagner les tissus où ils vont maturés en macrophages, qualifiés de « résident ». Les macrophages du foie et des poumons sont encore capable de division et donc ne dépendent pas de l'arrivée de monocytes pour maintenir leur nombre [4].

- **La régulation** : les expériences de culture in vitro des CFU-M on montré qu'il existe une autorégulation de la prolifération des progéniteurs [6]. L'exposition de bactéries ou d'endotoxines bactériennes induit dans les macrophages la transcription de M-CSF et de GM-CSF, deux cytokines influençant la production de monocytes : l'élaboration concomitante de l'IL1 et de TNF induit la production de M-CSF et de TNF induit la production de M-CSF et de GM-CSF par les cellules endothéliales et les fibroblastes. Il existe également une régulation négative par production de prostaglandines E par les macrophages qui suppriment la prolifération des CFY-M [6].

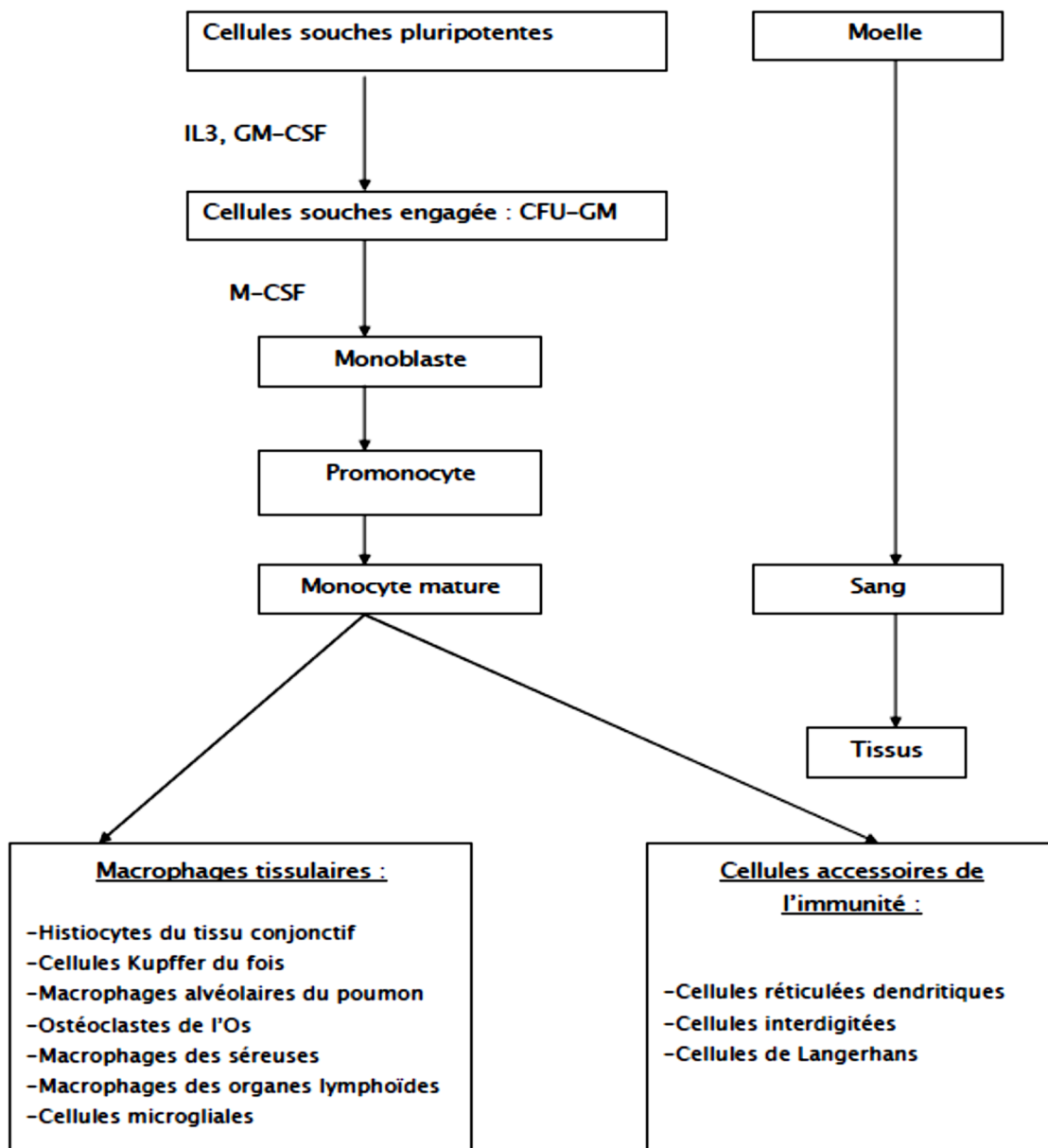


Figure 2 : Le système des phagocytes mononucléés [7].

b. Les caractéristiques des monocytes et des macrophages :

◆ **Les monocytes :**

-Les monocytes sont des cellules sanguines et représentent chez l'homme 10% des cellules nucléées dans le sang. Les monocytes sont issus de

progéniteurs de la moelle osseuse et en fonction des facteurs présents dans leur environnement, ils se différencient en macrophages, en cellules dendritiques ou en ostéoclastes (Figure 3) [4].

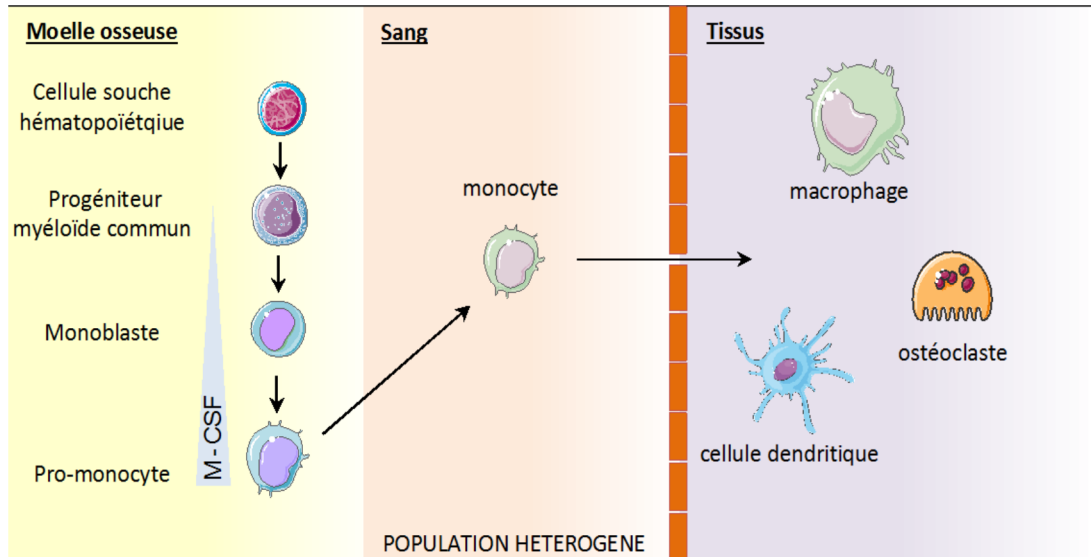


Figure 3 : Origine hématopoïétique des monocytes.

► **Morphologie** : Ce sont de grandes cellules de taille variable (20 à 40 μm de diamètre). Leur noyau est arrondi ou ovalaire, plus souvent réniforme ou franchement irrégulier, la chromatine est peu dense, non mottée, et de structure régulière. Le cytoplasme est étendu, gris bleuté, avec de fines granulations rosées assez nombreuses qui se fondent souvent avec le fond cytoplasmique. Il n'est pas rare d'observer des vacuoles intracytoplasmiques (Fig. 4).

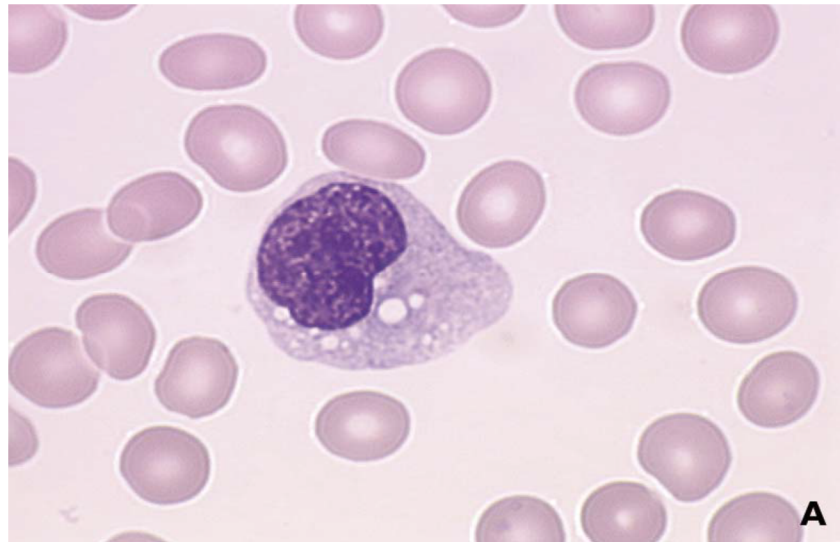


Figure 4: Monocyte sanguin.

Ce sont les monocytes qui posent le plus de problèmes d'identification sur les frottis, en raison de la variabilité de forme et d'aspect que ces cellules présentent et de leur aptitude à se déformer. De plus, leur taux est souvent sous-estimé lors d'une formule au microscope en raison de leur tendance, vu leur taille, à se répartir sur les franges ou la queue du frottis. La durée de séjour des monocytes dans le sang est de 2 jours avant leur passage tissulaire et le temps de transit médullaire de 1 à 2 jours.

► **Caractérisation phénotypique et fonctionnelle :** Dans le sang, les monocytes humains se distinguent des autres leucocytes par l'expression du CD14, le corécepteur aux lipopolysaccharides (LPS) [4]. La première évidence de l'hétérogénéité des monocytes date des années 90, suite à la découverte par Ziegler-Heitbrock d'une proportion minoritaire de monocytes à la fois positif pour CD14 et pour CD16, un récepteur de type Fc γ RIII [4]. Les monocytes sont classés en trois sous-catégories, classifiées d'après l'expression des marqueurs CD14 et CD16 [4]:

- **Les monocytes « classiques »** : la population majoritaire caractérisée par un haut niveau d'expression du récepteur CD14 et une absence de CD16 (CD14^{hi}CD16⁻). Ils ont une forte capacité de *phagocytose* et la faculté, après activation de *sécréter des cytokines proinflammatoires* : Tumor Necrosis Factor (TNF) et interleukine (IL)-6 et IL-1.

- **Les monocytes « non classiques »** exprimant CD14 à faible niveau et CD16 à haut niveau (CD14^{low}CD16^{hi}). Leur caractéristique fonctionnelle principale est de sécréter de plus fortes quantités de facteurs pro-inflammatoires tels que le TNF α , l'IL-12, l'IL-6, l'oxyde nitrique que les monocytes classiques [4].

- **les monocytes « intermédiaires »**, exprimant fortement CD14 mais plus modérément CD16 (CD14^{hi}CD16^{low}). Ces cellules expriment de hauts niveaux de CMHII (complexe majeur d'histocompatibilité de classe II), ainsi que des molécules de co-stimulation telles que CD40 et CD54 [4]. Elles sont considérées comme d'efficaces cellules présentatrices d'antigènes. Ces cellules sont généralement considérées comme pro-inflammatoires.

◆ **Les macrophages :**

- Les macrophages jouent un rôle central dans les mécanismes de défense aux infections mais assurent aussi un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie tissulaire, le remodelage et la réparation des tissus après un épisode inflammatoire. Ils sont distribués dans de nombreux organes et tissus. On distinguera par exemple, dans les poumons, les macrophages alvéolaires, les cellules de Kupffer dans le foie, les ostéoclastes dans l'os ou bien les cellules microgliales au niveau du système nerveux central [4] (Figure 5).

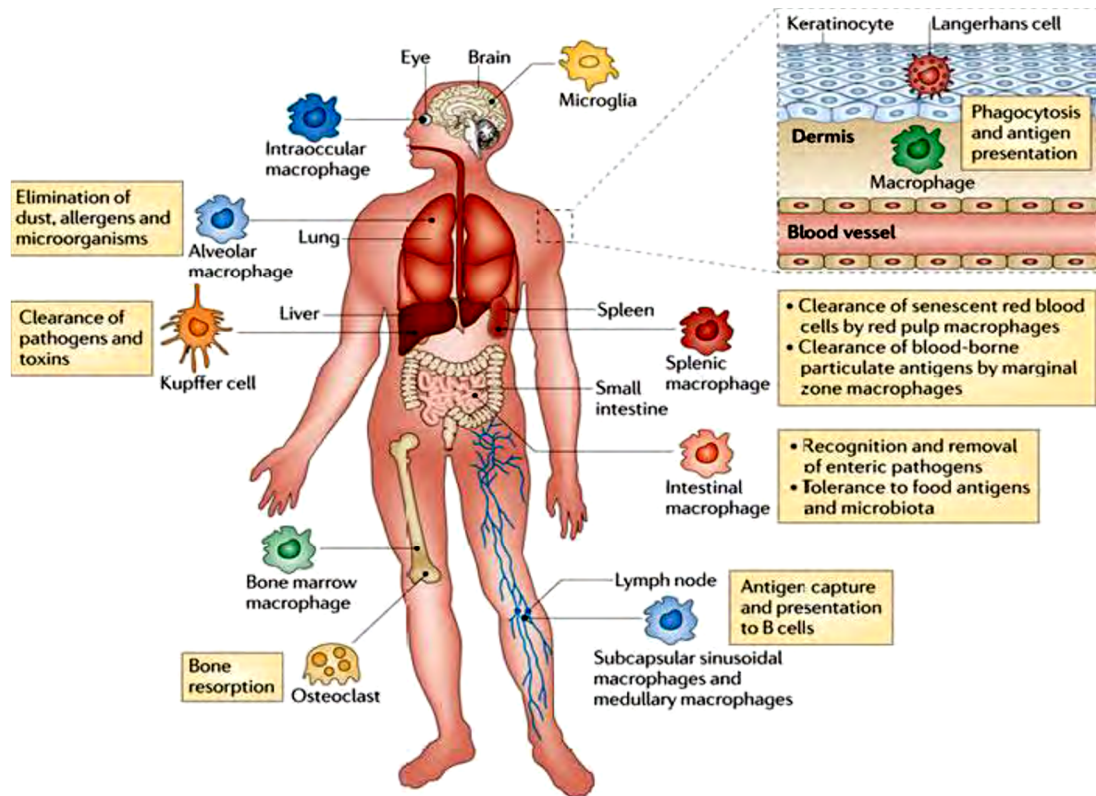


Figure 5 : Distribution et fonctions des macrophages tissulaires [4].

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



Figure 6 : Histiocyte/Macrophage [8].

► **Caractérisation phénotypique** : 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.

► **Caractérisation fonctionnelle** : Les macrophages possèdent 3 grands types de fonctions :

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

➔ **La phagocytose :**

Cette fonction permet l'élimination de microorganismes pathogènes ainsi que des cellules sénescents, des débris cellulaires, elle est donc nécessaire pour les défenses anti-infectieuses et l'homéostasie tissulaire. Le processus de phagocytose s'effectue classiquement en différentes étapes:

- **Chimiotactisme** : Les macrophages se caractérisent par une mobilité extrême et une capacité de développer considérablement leur membrane pour former des pseudopodes et de quitter les vaisseaux sanguins (ou diapédèse). Cette mobilité est orientée par des substances nommées facteurs chimiotactiques, qui attirent de manière unidirectionnelle les macrophages et les concentrent sur un territoire donné : c'est ce qu'on appelle le chimiotactisme. Les facteurs chimiotactiques sont essentiellement le C5a, l'activateur du plasminogène, des peptides d'origine bactérienne, le PAF (Platelet Activating Factor), et la famille des cytokines SIS (Small Induced Secreted) récemment identifiée.

- **L'adhésion** : C'est l'étape au cours de laquelle la membrane de la cellule phagocytaire adhère à la particule étrangère.

- **L'endocytose ou internalisation** : Le phagocyte émet des pseudopodes qui entourent le micro-organisme pathogène et forment une vésicule d'endocytose appelée phagosome.

- **Dégradation du matériel ingéré** : Les lysosomes fusionnent avec la membrane du phagosome. Ensuite, les lysosomes, vésicules contenant des molécules digestives, déversent des enzymes qui attaquent les divers constituants de la bactérie. Cela aboutit à la formation d'un phagolysosome.

- **Rejet des débris cellulaires** : Les débris du micro-organisme ou de la bactérie sont rejetés en dehors de la cellule.

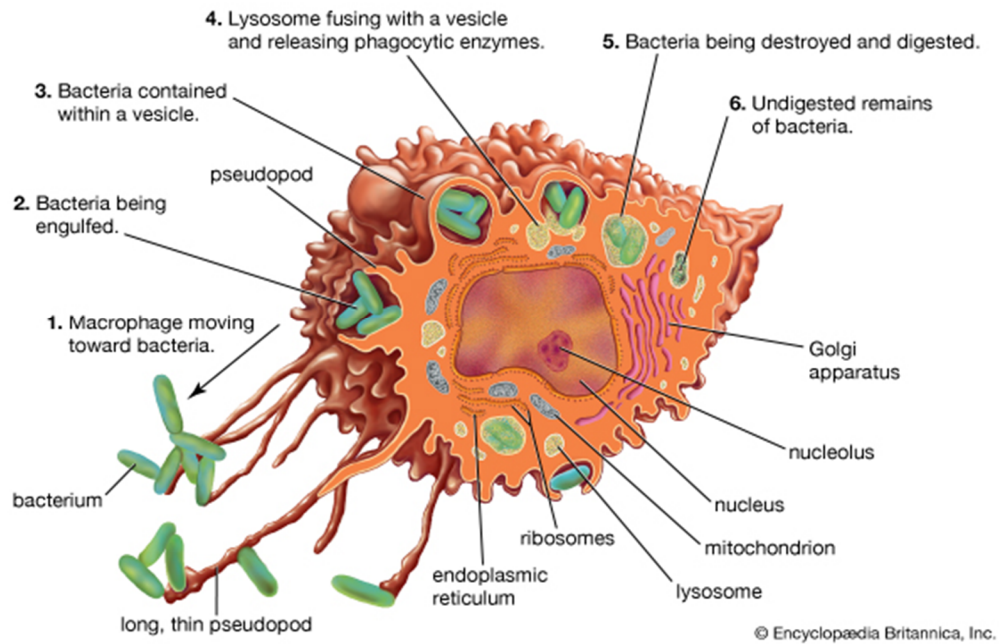


Figure 7 : Les étapes de la phagocytose [9].

➔ **La participation à la réponse immunitaire [37] :**

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

- Présentation de l'antigène :

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

→ **La fonction sécrétoire :**

Les macrophages synthétisent et libèrent dans le milieu extracellulaire plusieurs substances :

- **Les enzymes** : Les enzymes hydrolytiques telle la phosphatase acide, les lysozymes, l'activateur du plasminogène.

- **Les cytokines** ou monokines possédant une action à distance sur certaines cellules cibles :

• L'IL-1 : secrété par le macrophage activé par les endotoxines bactériennes ou par l'interféron (IFN γ) lymphokine produite par les lymphocytes T. L'IL-1 a une action systémique : *production de fièvre, induction de la sécrétion hépatique de protéines inflammatoires, relargage de polynucléaires neutrophiles par la moelle, enfin activation des lymphocytes.*

• L'IL-6 : induit la production par les hépatocytes des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

• L'IL-8 qui est un facteur chimiotactique pour les polynucléaires, *elle facilite leur recrutement sur le site inflammatoire et en active les fonctions.*

• L'IL-12 et l'IL-18.

- **Les interférons.**

- Le **TNF- α** (Tumor Necrosis Factor alpha) : il partage les mêmes actions systémiques de l'IL-1 exceptée l'activation des lymphocytes. D'autre part il induit la production d'IL-1 par les macrophages ou par les cellules endothéliales.

- Le **GM-CSF** (Granulo-Monocytic Colony Stimulating Factor) facteur de croissance de l'hématopoïèse.

- Fractions du **complément**.

- **Les facteurs de coagulations** : V, VII, IX, X.

- **Molécules transporteuses** : transferrine, transcobalamine.

- Autres : **somatomédine, fibronectine ...**

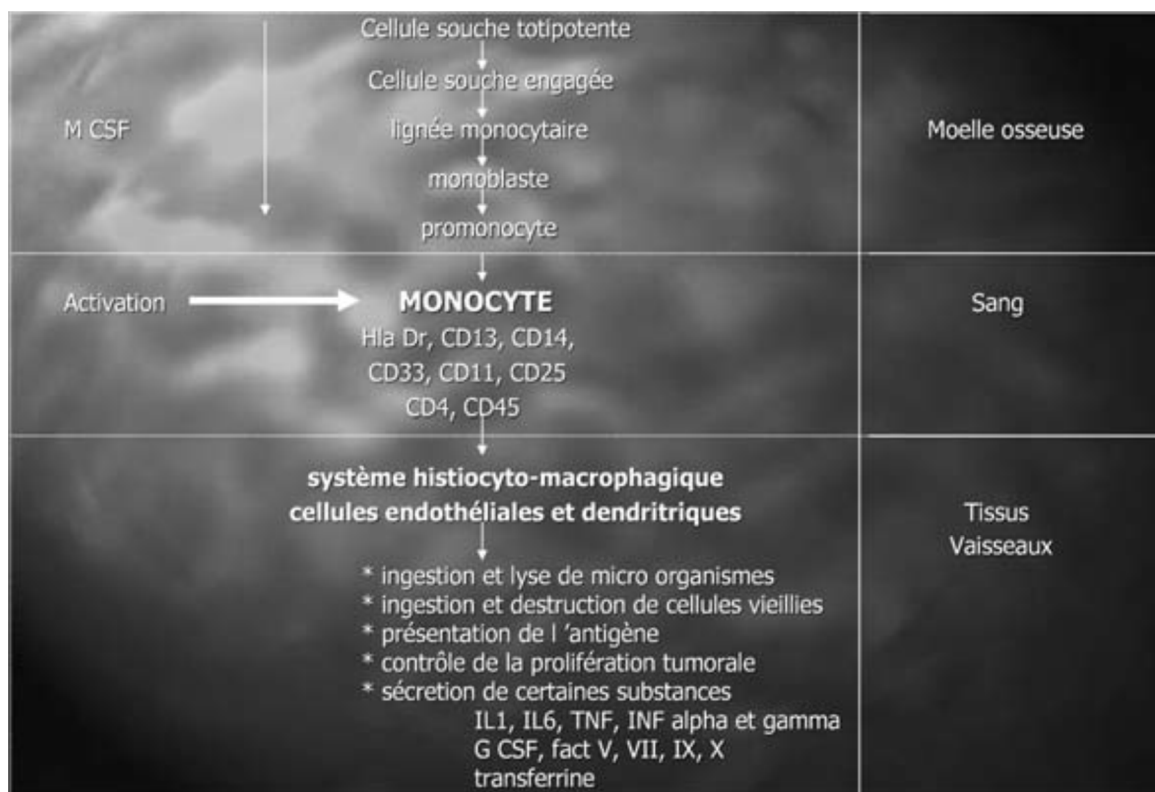


Figure 8: Fonctions des cellules du système monocyte macrophage [11].

➔ L'ACTIVATION DES MACROPHAGES :

➤ Les macrophages peuvent s'activer en réponse à une multitude de stimuli inflammatoires incluant des pathogènes, des cellules apoptotiques ou nécrotiques, des chimiokines, des lipides, des cytokines... présents dans l'environnement.

➤ Reflétant la nomenclature Th1/Th2 établis dans les lymphocytes, l'activation des macrophages se fait en deux sous-types, les macrophages M1 : *pro-inflammatoire*, induit par les cytokines type Th1 (INF γ et TNF α) [4] et les macrophages M2 : *réparatrices* et *régulatrices*, induit par des cytokines types Th2 (IL-4 et IL-13). L'activation des macrophages vers un programme M1 est définie comme une « **activation classique** » alors que l'activation M2 est une activation dite « **activation alternative** » désigne les différentes formes d'activation autres que l'activation classique [4].

➤ **L'activation classique** : désigne des macrophages possédant une activité pro-inflammatoire; c'est-à-dire une activité microbicide ou anti-tumorale augmentée et une capacité accrue à sécréter des cytokines et médiateurs pro-inflammatoires en réponse à des stimuli. Les trois principaux sont :

• LPS : Les molécules associées aux pathogènes induisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (INF γ , IL-12, TNF α , IL-6, IL-1), des chimiokines (CCL2, CXCL10, CXCL11), de molécules de présentation d'antigène (CMH II) et de molécules de co-stimulation [4].

• INF γ : une cytokine qui peut être produite par les cellules de l'immunité innée et adaptative. Parmi ces cellules, les cellules NK (Natural Killer) représentent une source majeure ainsi les lymphocytes Th1 (T helper) activés. Elle stimule les macrophages à sécréter les cytokines pro-inflammatoires ...

• GM-CSF : une cytokine-clé de l'immunité secrétée par les cellules du microenvironnement (cellules endothéliales, fibroblastes), les macrophages activés et les lymphocytes activés. En réponse à cet élément, les macrophages sont mieux capables de présenter les antigènes, augmentent leur activité microbicide et leur aptitude à phagocyter.

➤ **L'activation alternative** : regroupe les fonctions des macrophages capables d'*antagoniser un environnement inflammatoire*.

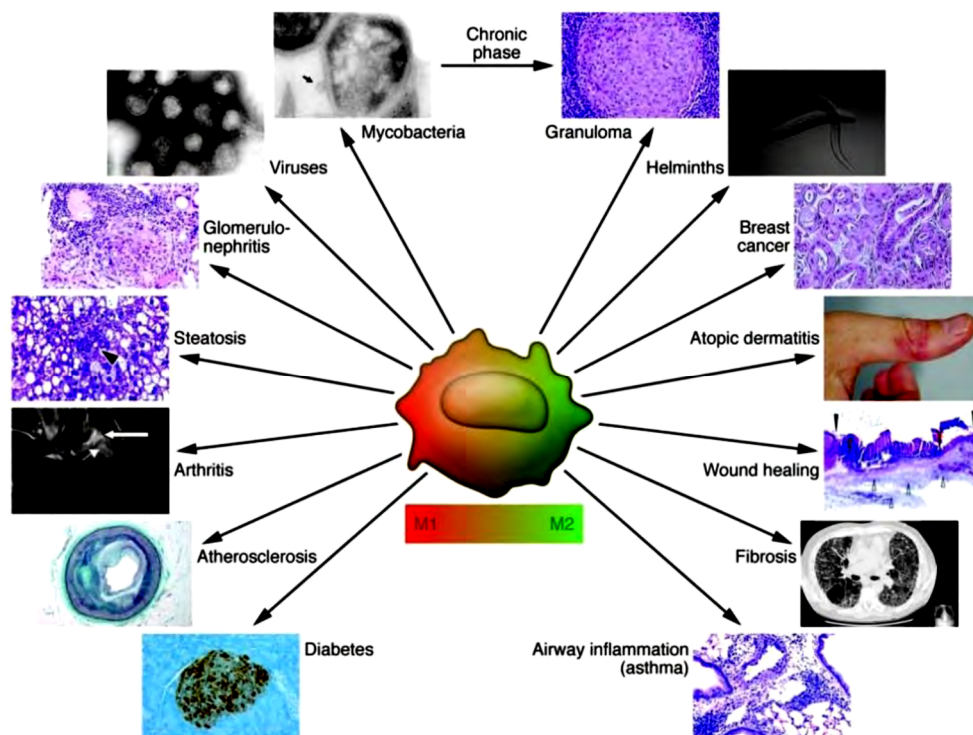


Figure 9: Représentation schématique de l'activation des macrophages dans différentes pathologies [4].

2. Physiopathologie du SAM :

- Dans l'état actuel de nos connaissances, le SAM peut être considéré comme une pathologie de la collaboration lymphocyte T-système histiomonocytaire secondaire à une agression (parfois infectieuse,

souvent conditionnée par des états sous-jacents tels que immunodépression ou hémopathie) [11], mais les progrès récents dans l'étude génétique des formes familiales apportent quelques éléments essentiels dans sa compréhension.

2.1. Réponse Th1 physiologique [1]:

La coopération entre histiocytes, macrophages et lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL) et *natural killer* (NK), est l'élément central du SALH. Lors d'une agression par un agent pathogène viral ou intracellulaire, s'établit, dans le système Th1, une boucle de coopération entre ces cellules afin d'augmenter l'efficacité du système CTL et la capacité de macrophagie, et de prolifération des macrophages. Cette réponse est habituellement initiée par l'immunité naturelle NK et par les macrophages qui après avoir phagocyté les agents pathogènes présentent leurs antigènes à la surface. La réponse CTL est alors initiée et amplifiée par la production de TNF- α et d'IL-12 par les macrophages. Les CTL et les NK sécrètent à leur tour des cytokines regroupées sous le terme de « *phagocytosis inducing factor* » et regroupant l'IFN- γ , TNF α , GM-CSF et le récepteur soluble à l'IL-2 (sIL-2R). Une fois les germes éliminés, des mécanismes de régulation permettent la diminution du nombre de cellules effectrices, pour ne laisser que des cellules mémoires capables d'être activées plus facilement lors d'un contact ultérieur.

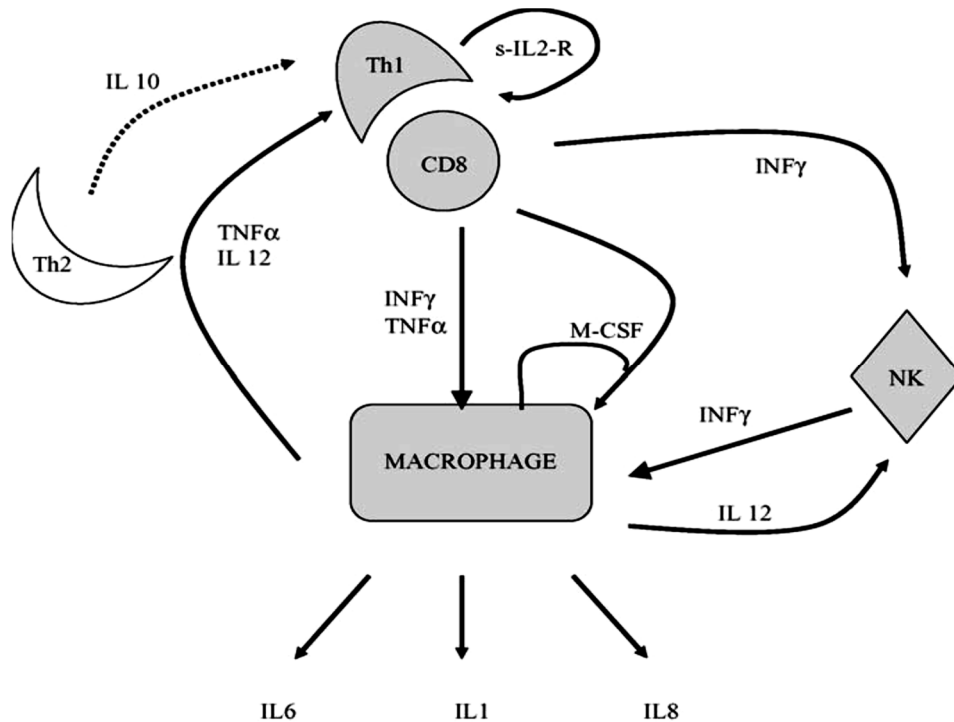


Figure 10: Boucle d'activation Th1 [1].

2.2. SALH: activation lymphocytaire T, Prolifération et différenciation macrophagique :

Dans le cas de SH [12], la phase d'activation reste la même, mais, du fait d'un déficit des mécanismes de cytotoxicité, les germes ne peuvent être éliminés et l'expansion de la population T effectrice sécrétrice d'IFN- γ devient très importante. L'IFN- γ secrété en quantité excessive active secondairement les macrophages libérant à leur tour une quantité excessive de cytokines pro-inflammatoires. Cette libération de cytokines est appelée « **orage cytokinique** » et concerne en particulier la synthèse de TNF- α , d'IFN- γ , d'IL-1, d'IL-6 et d'IL-10, cytokines activant les lymphocytes T et les cellules NK. Ces cellules secrètent alors de l'IFN- γ qui active les macrophages : cercle vicieux aboutissant à une activation anarchique... Ces cytokines et la persistance de cellules présentatrices d'antigène activées entretiennent l'activation des lymphocytes T

CD8 et des cellules NK qui produisent de l'IFN- γ en excès. Certaines infections comme la tuberculose pourraient activer directement les macrophages. Une immunodépression préexistante favorise le déficit de cytotoxicité et la survenue d'un SAM ; il n'y a pas de retour à l'homéostasie, et la réaction immunitaire inefficace devient pathologique [12]. Les lymphocytes et les macrophages actifs envahissent différents organes, conduisant à une nécrose massive des tissus et une défaillance des organes, s'il n'y a pas de prise en charge clinique et thérapeutique rapide. Le déficit de fonction cytotoxique des lymphocytes T CD8 et des cellules NK, au cœur du dysfonctionnement immunologique décrit dans ces pathologies, peut être partiel ou total.

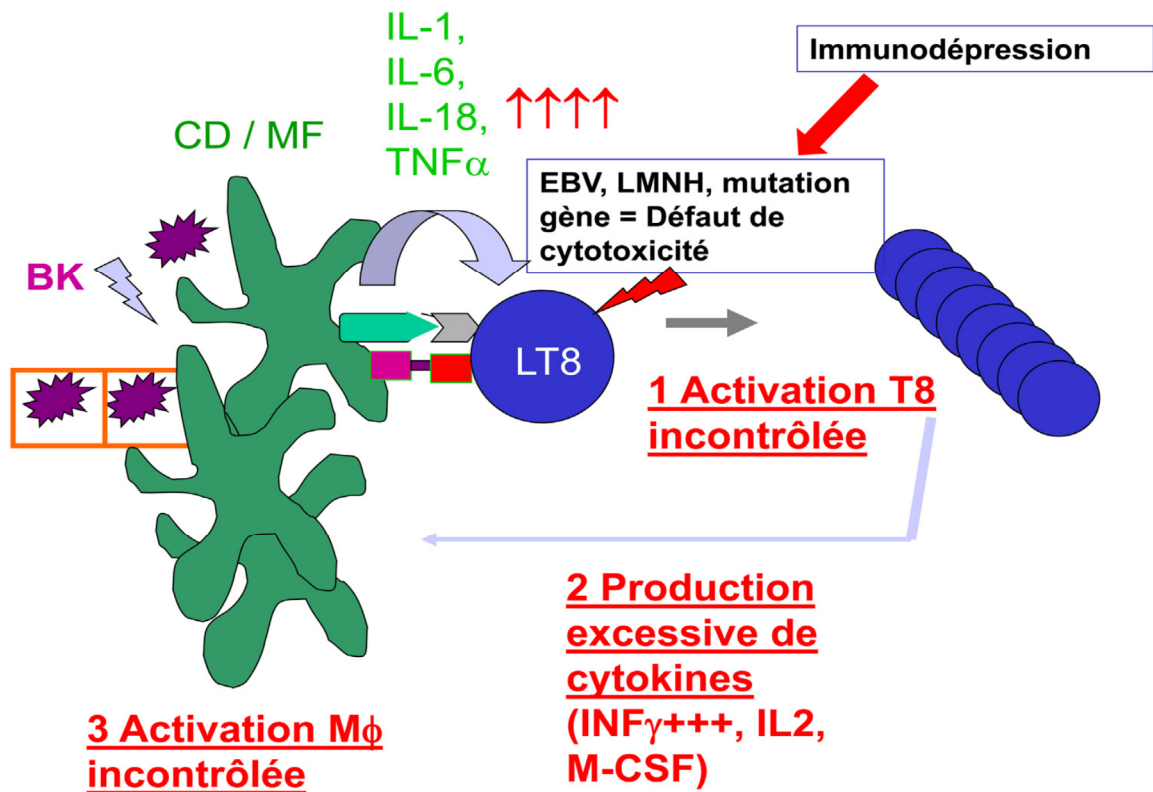


Figure 11: Hypothèse physiopathologique du SAM [13].

2.3. État d'hypersécrétion cytokinique :

Les cytokines jouent un rôle majeur dans l'amplification du SALH (Fig. 10). Tout se passe comme si la réponse Th1 ne pouvait s'éteindre et ne cessait de s'amplifier. Les taux extraordinaires de ces cytokines expliquent la symptomatologie clinique et biologique. Par exemple, le TNF- α participe à l'effet myélosuppressif, à l'altération de l'état général et à l'hypertriglycéridémie [1].

2.4. Les maladies génétiques clés de la physiopathologie des SALH « réactionnels » :

Surtout, deux éléments permettent d'affirmer le rôle initial déterminant des lymphocytes T CD8 : les SAM primaires [13], véritables modèles expérimentaux, qui ont tous en commun un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et/ou NK et les rares modèles animaux.

Dans la lymphohistiocytose familiale et les syndromes de Chediak-Higashi et Griscelli, il existe un déficit de la cytotoxicité soit car la perforine est déficiente soit car les voies d'adressage des granules cytotoxiques et des lysosomes à la membrane sont inactivées.

La symptomatologie est déclenchée par une infection. Les signes cliniques et biologiques sont identiques à ceux observés dans les formes réactionnelles en dehors d'une survenue précoce souvent dans la jeune enfance voire dès la naissance, d'atteintes neurologiques plus fréquentes et plus sévères et de la survenue de primo-infections virales fatales.

La découverte par génétique positionnelle des gènes responsables a complètement modifié la compréhension de la physiopathologie du SALH. Ces

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

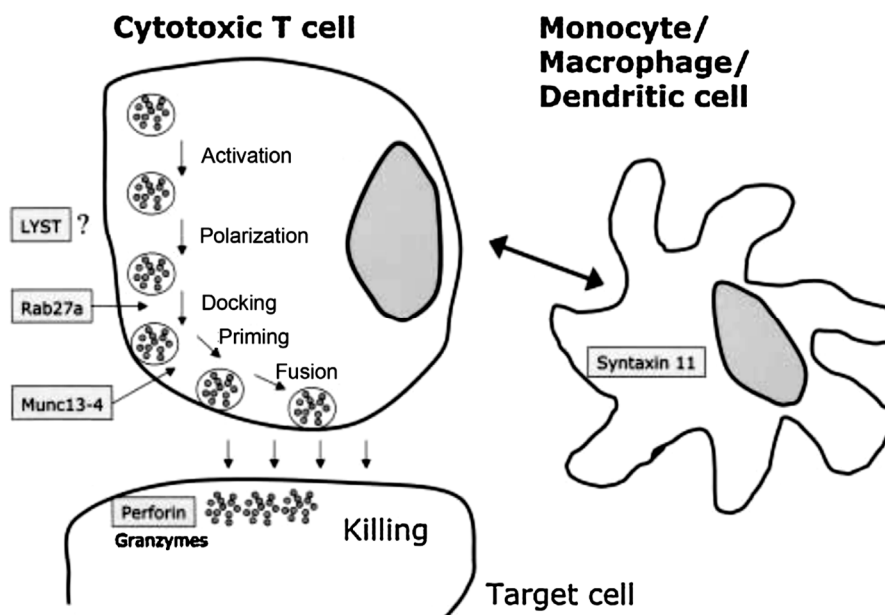


Figure 12: Les mécanismes moléculaires sur la base de l'identification des anomalies génétiques associées au tableau clinique du SALH familiale, le syndrome de Griscelli (GS-2) et le syndrome de Chediak-Higashi (CHS).[14]

Un modèle murin d'infection par le CMV reproduit un SAM. De manière intéressante, en réalisant des expériences de souris déficientes pour différents acteurs du système immunitaire, les deux seuls éléments indispensables pour que le SAM apparaisse sont la présence de lymphocytes T CD8 et la production d'IFN- γ [13].

Au final, il semble qu'un déficit immunitaire des voies de la cytotoxicité soit sous-jacent à de nombreux SAM : dans les formes génétiques mais aussi dans les formes acquises. L'immunosuppression présente en effet chez des patients sous traitements immunosuppresseurs, infectés par le VIH est avant tout cellulaire, portant sur les lymphocytes T.

2.5. Conséquences de l'activation macrophagique :

Les différents signes cliniques et biologiques sont donc liés à l'état hyperinflammatoire, du fait de l'orage cytokinique et de l'activation des cellules impliquées [12] :

- la **fièvre** est liée à la sécrétion d'IL-1 et d'IL-6 par les macrophages actives ;
- la **cytopénie** est liée à l'IFN- γ synthétisé par les cellules NK et les lymphocytes T activés, responsable d'apoptose, de diminution de l'hématopoïèse et de phagocytose des cellules sanguines par les macrophages (**hémophagocytose**) ;
- La lignée granuleuse apparaît plus tardivement déficitaire, il est possible que l'IL-1 et l'IL-6, le G-CSF et le GM-CSF sécrétés par les monocytes stimulent la production de granuleux.

- Concernant la lignée plaquettaire, il a été montré *in vitro* que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétine et de TNF ont la capacité de phagocyter les mégacaryocytes codéveloppés en culture [8,15].
- le TNF- α , synthétisé par les macrophages activés, inhibe la lipoprotéine lipase ce qui induit une élévation des **triglycérides** ; l'insuffisance hépatique, fréquemment retrouvée, et ses conséquences biologiques sont également impliquées dans cette augmentation.
- l'**organomégalie**, les troubles hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine), les symptômes neurologiques sont liés à l'infiltration tissulaire par les cellules activées (lymphocytes, macrophages) et leur sécrétion accrue de cytokines *in situ* ;
- les macrophages activés sécrètent une grande quantité de **ferritine**, dont une faible proportion est glycosylée (< 20 %) ;
- les macrophages activés sécrètent également des activateurs du plasminogène résultant en une augmentation de la plasmine et une hyperfibrinolyse (diminution du **fibrinogène** plasmatique) ;
- les lymphocytes activés sécrètent de l'IL-2, cytokine responsable de la prolifération des lymphocytes actifs, et de la chaîne α du récepteur à l'IL-2, appelée CD25 soluble (**sCD25**), dont l'augmentation de concentration plasmatique est un des critères diagnostiques proposés pour cette pathologie.
- **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 [1].

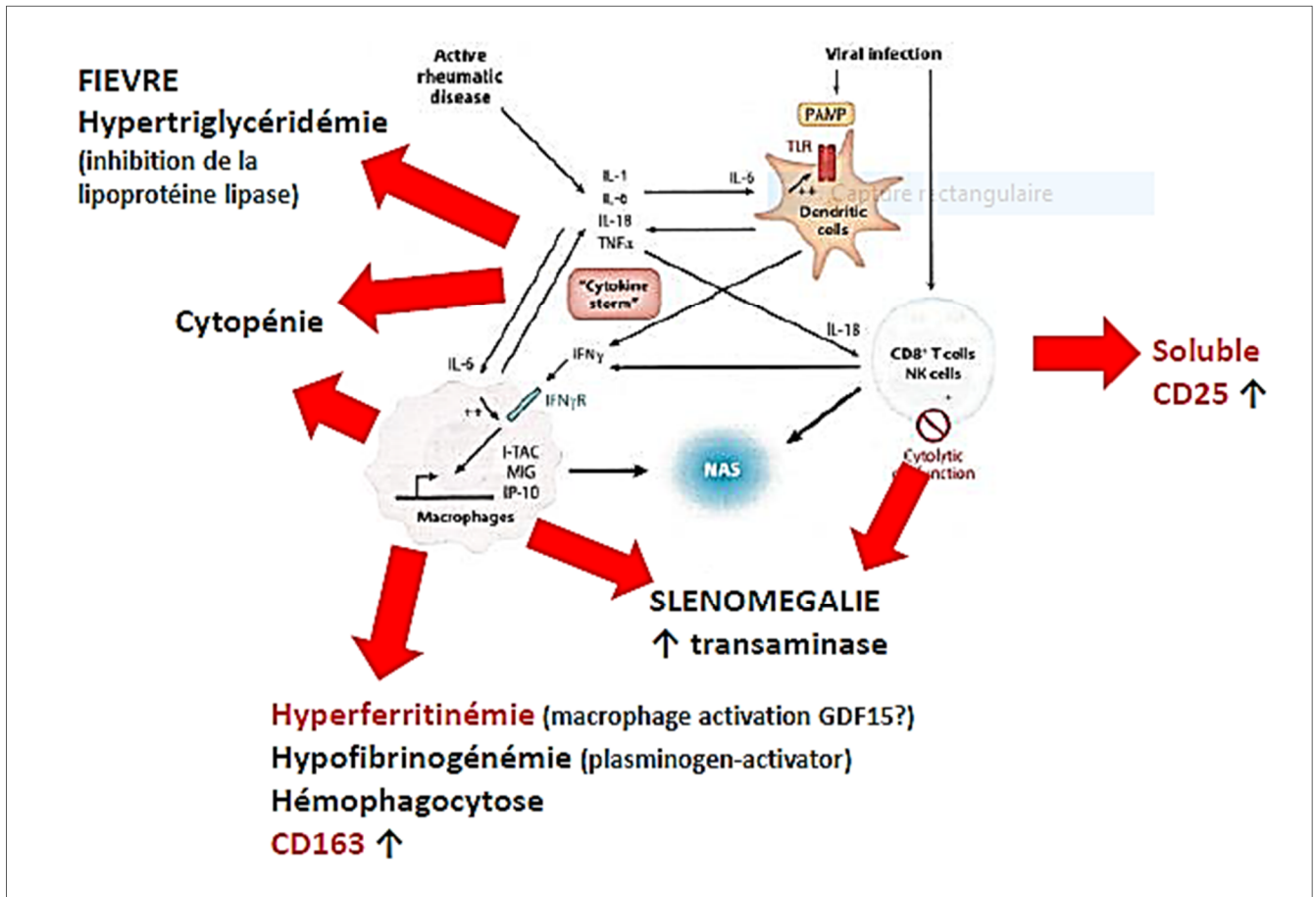


Figure 13 : Conséquences de l'activation macrophagique [16].



*Matériel
et
méthode*

A. Matériel :

1. Type et objectif d'étude :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive d'une série de 11 patients colligée au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat (HER).

Le but de ce travail est de ressortir le profil épidémiologique, clinique, biologique, étiologique, thérapeutique et évolutif des SAM

2. Patients :

11 dossiers ont été étudiés. Il s'agit de 11 patients ayant présenté 14 épisodes de SAM.

3. Source de données :

Le registre informatisé des patients, les archives du service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique, les dossiers des patients et le laboratoire d'hématologie du CHIS.

B. Méthodes d'étude :

1. Critères d'inclusion :

Notre étude a inclus les patients qui étaient diagnostiqués "Syndrome d'activation macrophagique" suspecté sur la présence d'un tableau clinico-biologique suggestif avec ou sans diagnostic d'hémophagocytose.

Les critères de diagnostic des patients ont été comparés et analysés selon les critères diagnostiques de HENTER et al 2007 [2], comportant des éléments cliniques, biologiques, et cytologiques. Le diagnostic d'un SAM a été retenu si l'événement clinique répondait aux critères (figure 14).

✘ Critères diagnostiques HLH 2004 :

Le diagnostic de SH peut être posé, si 1 des 2 items suivant est rempli :

❖ Histoire familiale ou diagnostic moléculaire de SH établi (SH primaires) et/ou

❖ 5/8 des critères diagnostiques suivants sont présents :

- Fièvre.
- Splénomégalie.
- Cytopénie (2 ou 3 lignées, concerne généralement les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles).
- Hypertriglycémie (> 3 mmol/L ou > 2,65 g/L) et/ou hypofibrinogénémié (< 1,5 g/L).
- Hémophagocytose mise en évidence dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions.
- Activité des cellules NK diminuée ou absente.
- Hyperferritinémie > 500 µg/L.
- Concentration élevée du récepteur soluble de l'IL-2 : sIL-2R ou CD25 > 2 400U/ml.

Figure 14 : Critères diagnostiques du SAM selon HENTER et al 2007 [2]

2. Collecte de données :

Les données ont été collectées par exploitation du dossier médical selon une fiche pré- établie (voir annexe).



Observations

Observation 1

H.G, jeune garçon de 4 ans, vacciné selon le PNI, 2^{ème} d'une fratrie de 13, ayant comme couverture sociale la CNOPS, originaire et habitant la ville de Dakhla. L'enfant était suivi au SHOP, pour une **maladie de Hodgkin** stade III de localisation médiastinale et abdominale ayant reçu une **chimiothérapie** selon le protocole national MDH- 04 (2 cures OEPA + 4 cures COPDAC) avec une réponse estimée à moins de 70% qui a conduit à la prescription de 2 cures OEPA supplémentaires. La dernière cure était reçue le 16 mai 2016.

Le 26 Mai 2016, soit 10 jours après, l'enfant est admis pour prise en charge d'un trouble de conscience avec des **crises convulsives** tonico-cloniques généralisées évoluant dans un contexte de **fièvre**.

- ❖ **Le constat clinique** à l'admission trouvait un patient obnubilé avec un score de Glasgow à 9/15, Fébrile à 39, pas de syndrome méningé, pas de splénomégalie ni d'hépatomégalie, les aires ganglionnaires étaient libres, Le reste de l'examen somatique était normal.
- ❖ **La TDM cérébrale** était normale,
- ❖ **L'hémogramme** a montré une pancytopénie avec :
 - Une anémie microcytaire : Hb à 6,5 g/dl et VGM à 68,5 u3.
 - Un taux des GB à 140/mm³ dont 10 PNN.
 - Une thrombopénie à 87 000/mm³.
- ❖ **L'ionogramme** a montré une hyponatrémie à 128 mEq/l.
- ❖ **La LDH** était à 595 U/l.
- ❖ **La CRP** à 483,2mg/l
- ❖ **La ferritinémie** à 3099 ng/ml.
- ❖ **Le bilan hépatique** a objectivé une cytolyse hépatique avec :

- ALAT 402 UI/l.
- ASAT 1158 UI/l.
- ❖ **Le bilan lipidique :**
 - Triglycérides à 3,02g/l.
 - Cholestérol total à 1,29 g/l.
- ❖ **La fonction rénale** était normale
- ❖ **Le bilan protéique** montrait :
 - Protidémie à 55 g/l.
 - Albuminémie à 33 g/l.
- ❖ **Le médullogramme** n'a pas montré d'image d'hémophagocytose ni de signes d'envahissement médullaire.
- ❖ **Les sérologies virales** (HIV, HVB, HVC, CMV) étaient négatives.
 - ➔ **Le diagnostic de SAM** a été retenu :

Le tableau clinique et biologique du patient répond à 4 critères parmi les 8 critères HLH : fièvre, cytopénie, hyperferritinémie >500 ng/ml, triglycérides >3 mmol/l avec présence des signes biologiques de lyse cellulaire et de cytolyse hépatique.

 - ➔ **Prise en charge thérapeutique** était:
 - un traitement anticonvulsivant à base de Phénobarbital
 - Une antibiothérapie à base de ceftriaxon, amikacine associant un antiviral type acyclovir.
 - Bolus de solumédrol à une dose de 150 mg/j pendant 3 jours.
 - ➔ **L'évolution** était favorable avec une amélioration clinique du patient sur une durée 10 jours : obtention de l'apyrexie, reprise de la conscience, et sur le plan biologique une normalisation de la numération sanguine et une diminution du taux de la ferritine et des triglycérides.

Observation 2 :

Il s'agit de la fille F-E.S âgée de 3 ans et 4mois, unique de sa famille, originaire et habitant la ville de Temara. Elle était traitée pour un néphroblastome néphrectomisé, ayant reçu une chimiothérapie pré et postopératoire à base de vincristine, actinomycine et adriamycine. 6 mois après la chimiothérapie, elle se présente avec un syndrome d'insuffisance médullaire avec fièvre et altération de l'état général ; le bilan biologique révélait une pancytopenie avec au médullogramme un aspect évoquant une LAM1. On avait conclu alors une leucémie secondaire et lui a été proposé un traitement à minima à base d'aracytine et de purinéthol.

Le 27 décembre 2015, soit 2 semaines après, la fille est admise pour prise en charge d'un état de mal convulsif tonico-clonique généralisé avec confusion post-critique et éruption cutanée au niveau des membres inférieurs évoluant dans un contexte de fièvre.

- Le constat clinique à l'admission trouvait une patiente somnolente avec score de Glasgow à 12/15, fébrile à 41°, hypotendue avec une TA à 80/60 mmHg, un purpura au niveau des membres inférieurs, un œdème orbitaire bilatéral, une respiration stertoreuse, des râles ronflants et crépitants bilatéraux et un abdomen distendu. Le reste de l'examen somatique était normal.
- ❖ **L'hémogramme** a objectivé une pancytopenie avec neutropénie :
 - Une anémie normocytaire : Hb à 8,3 g/dl et VGM à 76 um³.
 - Un taux des GB à 390/mm³ dont 40 des PNN.
 - Une thrombopénie à 24 000/mm³.
- ❖ **L'ionogramme** a montré :

- une hyponatrémie à 127 mEq/l.
- Un taux de la réserve alcaline à 8 mEq/l
- ❖ **CRP** à 247 mg/l.
- ❖ **Hyperferritinémie** à 36 859 ng/ml.
- ❖ **LDH** à 920 U/l.
- ❖ **Le bilan hépatique** a objectivé :
 - Des taux de l'ALAT et ASAT à 1793 (x 32 à la normal) et 3945 UI/l (x112) respectivement.
- ❖ **Le bilan lipidique** :
 - Un taux des triglycérides à 0,9g/l.
 - Cholestérol total à 0,54 g/l.
- ❖ **La fonction rénale était normale**
- ❖ **Le bilan protéique** a montré un état de dénutrition avec :
 - Une hypoprotidémie à 40 g/l.
 - Une hypoalbuminémie à 26 g/l.
- ❖ **Le médullogramme** a montré la présence d'image d'hémophagocytose.
- ❖ **Le bilan infectieux** :
 - Les sérologies virales (HIV, HVB, HVC, CMV, EBV) sont revenues négatives.
 - ECBU a objectivé une hématurie microscopique.
- ➔ **Le diagnostic de SAM** a été retenu :

Le tableau clinique et biologique de la patiente répond à quatre éléments parmi les 8 critères HLH : la fièvre, la cytopénie, hyperferritinémie > 500 ng/ml et la présence d'images d'hémophagocytose au myélogramme avec des signes biologiques de lyse cellulaire et une cytolyse hépatique importante.

➔ **La prise en charge thérapeutique** était :

- Correction des troubles métaboliques et perfusion d'albumine.
- Bolus de solumédrol pendant 3 jours associé à l'étoposide pendant 2 jours.
- Une antibiothérapie à base d'imipeneme, vancomycine, métronidazole et l'amikacine.
- Un traitement anticonvulsivant à base de Phénobarbital

➔ **L'évolution** était favorable sur une durée d'hospitalisation de 12 jours avec amélioration relative de l'état général de la patiente : obtention de l'apyrexie, reprise de la conscience.

Observation 3 :

Il s'agit de N. H, fillette de 9 mois, vaccinée selon le PNI, unique de sa famille, ayant comme couverture sociale la CNOPS, originaire de Sidi Kacem et habitant la ville de Sidi Slimane. Il n'y a pas de notion de consanguinité et on ne relève pas de cas similaire dans la famille.

N. H était suivie au SHOP depuis le juin 2015 pour prise en charge d'une LAM 7 ayant reçu une chimiothérapie selon le protocole national AML 03. Elle a reçu 2 cures d'induction et 2 cures de consolidation. Elle était admise le 19 Octobre 2015 pour la 3^{ème} cure de consolidation. A J 10 de cette cure de consolidation, elle se présente avec une fièvre élevée chiffrée à 39°- 40°C isolée sans foyer infectieux cliniquement évident. L'hémogramme montrait une neutropénie profonde. La fièvre persistait et l'état général s'aggravait sous une antibiothérapie à large spectre associant ceftazidime, amikacine et vancomycine.

L'abdomen se distendait avec apparition d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie, ont apparu également des oedèmes des membres inférieurs et des taches purpuriques.

➔ **Le bilan biologique** montrait :

❖ **L'hémogramme :**

- Hb à 5,4 g/dl et VGM à 76 um³.
- GB à 910/mm³ dont 90 PNN.
- une thrombopénie à 4 000/mm³.

❖ **L'ionogramme:**

- une natrémie à 141 mEq/l.
- Une hypokaliémie à 2,6 mEq/l.
- Un taux de la réserve alcaline à 18 mEq/l.

- ❖ **La CRP** à 157 mg/l.
- ❖ **Ferritinémie** à 22 284 ng/ml.
- ❖ **LDH** a révélé une lyse cellulaire importante avec un taux à 9725 U/l.
- ❖ **Le bilan hépatique** a objectivé une cytolysé hépatique avec :
 - ALAT et ASAT à 29 et 259 UI/l (x8 à la normale) respectivement.
 - PAL à 180 UI/l et γ GT à 63 UI/l.
 - Taux de prothrombine à 45%.
- ❖ **Fibrinogène** à 2,4 g/l.
- ❖ Bilan lipidique : non fait
- ❖ **Le bilan rénal** a montré :
 - Créatinine à 2,5 mg/l.
 - Urée à 0,13 g/l.
- ❖ **Le bilan protéique** a montré :
 - Une hypoprotidémie à 47 g/l.
 - Une albuminémie à 30 g/l.
- ❖ **Médullogramme** : non fait
- ❖ **Le bilan infectieux** :
 - L'hémoculture positive au staphylococcus aureus
 - Les sérologies virales (HIV, HVB, HVC, CMV, EBV) étaient négatives.
- ➔ **Sur le plan radiologique** :
 - **L'échographie abdominale a montré Hépatomégalie et splénomégalie** homogènes avec un épanchement péritonéal de moyenne abondance.

➔ **Le diagnostic de SAM** a été retenu devant la présence de quatre éléments (la fièvre, la splénomégalie, la cytopénie, hyperferritinémie >500 ng/ml) parmi les 6 critères du groupe français HLH avec présence des signes biologiques d'une importante lyse cellulaire, et très probablement comme facteur aggravant, une septicémie.

➔ **Sur le plan thérapeutique :**

La patiente a reçu

- des transfusions en culot globulaire et culots plaquettaires, une nutrition parentérale, une correction des troubles métaboliques, perfusion de l'albumine, une antibiothérapie et antiviraux.

➤ Le patient a été mis (depuis le diagnostic du SAM) sous bolus de solumédrol pendant 3 jours et étoposide à une dose de 50 mg/j pendant 1 seul jour (vu l'état altéré de l'enfant).

➔ **L'évolution** était fatale avec décès du patient deux jours après le diagnostic du SAM.

Observation 4

Il s'agit de la fille H. âgée de 6 ans, Suivie au service pour une LAL 1 type T traitée selon le protocole national Marall-06 avec une induction comprenant : la prednisone, la vincristine, la daunorubicine, l'asparaginase et des injections intrathécales (methotrexate et cytarabine).

L'évolution était favorable avec une corticosensibilité à J8 d'induction et une rémission médullaire à J43 d'induction.

A J50 de l'induction, l'enfant est hospitalisée dans un tableau d'insuffisance médullaire, fièvre et de dyspnée dans un contexte altération de l'état général.

L'examen général trouvait une patiente fébrile à 39°C, état général altéré, pale, une splénomégalie arrivant à l'ombilic. Le reste de l'examen somatique était sans anomalie.

→ A l'exploration :

- ❖ **L'hémogramme** a objectivé une bicytopénie : hémoglobine à 4,6 g/dl, hyperleucocytose à 27740/mm³, polynucléaires neutrophiles à 23680/mm³, plaquettes à 11.000/mm³.
- ❖ **Frottis sanguin** : absence de blastes périphériques
- ❖ **Ionogramme** : sans anomalies
- ❖ **Fonction rénale** : urée = 0,65 g/l , créatinine = 8 mg/l
- ❖ **Bilan hépatique** : ASAT à 28UI/L, ALAT à 37 UI/L
- ❖ **Triglycérides** : 0,84 g/l.
- ❖ **Le bilan infectieux** :
- ❖ CRP = 100 mg/l,
- ❖ Hémocultures = négatives

- ❖ **Radiographie pulmonaire** infiltrat interstitiel pulmonaire bilatéral.
- ➔ **Le diagnostic** retenu au début étant une infection bactérienne à germes atypiques ou virale, la patiente a été mise sous une antibiothérapie à large spectre et association triméthoprime sulfaméthoxazole à fortes doses, avec transfusion en culots globulaires et plaquettaires. Devant la bicytopenie une rechute était aussi suspectée motivant un myélogramme. Le diagnostic de SAM était porté au myélogramme (fait après 8js d'évolution) qui montrait des images typiques d'hémophagocytose. L'association à la fièvre, la splénomégalie, la cytopénie représentent 4 éléments parmi les 8 critères du groupe français HLH.
- ➔ **L'évolution** s'est faite vers l'aggravation et le décès de la patiente après 10 jours de l'évolution soit à J60 de l'induction.

Observation 5

Il s'agit de la fille F.S âgée de 14 ans, vaccinée selon le PNI, issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, 6^{ème} d'une fratrie de 10, originaire et habitant la ville de Temara. Admise le 12 Décembre 2011 pour prise en charge d'une fièvre prolongée. L'histoire de la maladie remontait à un mois avant son admission par l'installation d'une fièvre non chiffrée avec des arthralgies des deux genoux non améliorées sous traitement symptomatique, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. Par ailleurs, la patiente rapportait une diarrhée glaireuse et une douleur abdominale d'installation récente. L'examen général objectivait une patiente obnubilée, pâle, conjonctives légèrement décolorées, Cyanose péri-buccale, extrémités froides cyanosées, une fièvre à 38,5°, une splénomégalie à 2 cm sous le rebord costal. Pas d'hépatomégalie. Les orifices herniaires étaient libres.

➔ **L'exploration biologique** montrait à :

❖ **L'hémogramme:**

- Hb à 9,2 g/dl et VGM à 77 u3.
- GB à 8380/mm³ dont 7650 des PNN.
- Plaquettes à 87 000.

❖ **L'ionogramme** : hyponatrémie à 127 mEq/l.

❖ Ferritinémie à 918 ng/ml.

❖ **LDH** à 637 U/l.

❖ **Bilan hépatique** normal.

❖ **Bilan lipidique** : Triglycérides à 1,18g/l, Cholestérol total à 0,48g/l.

❖ **Bilan rénal** normal.

❖ **Bilan protéique :**

- Protidémie à 51 g/l.
- Hypoalbuminémie à 22 g/l.

❖ Le **médullogramme** a révélé la présence de nombreuses images d'hémophagocytose.

❖ Les **sérologies virales** (HIV, HVA, HVB, HVC, CMV, EBV) étaient négatives.

❖ Les **taux des anticorps antinucléaires et anti-DNA natifs** étaient normaux.

→ La patiente était référée au SHOP pour une suspicion de leucémie aigue vu les arthralgies, la fièvre, la splénomégalie et les anomalies de l'hémogramme. Le diagnostic de SAM a été retenu devant la présence de cinq éléments (la fièvre, la splénomégalie, la bicytopenie, l'hyperferritinémie >500 ng/ml et la présence d'images d'hémophagocytose) parmi les 8 critères du groupe français HLH.

→ **Sur le plan thérapeutique** le patient a été mis :

- Sous bolus de solumédrol pendant 3 jours.
- Sous une antibiothérapie à base de ceftazidime, amikacine et metronidazole.

→ Deux jours après son hospitalisation soit à j1 de traitement, la patiente a présenté une douleur abdominale avec à l'examen clinique une omphalite et une contracture abdominale généralisée. Le bilan radiologique était en faveur d'une péritonite :

❖ **Abdomen sans préparation :**

- Présence de nombreux niveaux hydro-aériques de type grêlique.

❖ **L'échographie abdominale :**

➤ Présence d'un important épanchement péritonéal échogène évoquant un contenu purulent ou hématique avec distension et épaissement grêlique réactionnel.

Une laparotomie a été réalisée en urgence sous couvert d'une antibiothérapie à large spectre et a révélé la présence d'une péritonite par perforation grêlique.

➤ Une résection de l'anse perforée a été faite avec stomie.

➤ L'étude cyto bactériologique du liquide péritonéal était positive pour **Echerichia Coli.**

→ Après la chirurgie et l'antibiothérapie, L'évolution était bonne avec régression de la splénomégalie, normalisation de la numération, des anomalies biologiques et rémission médullaire.

→ Le SAM est très probablement secondaire à une infection bactérienne à E.Coli à point de départ péritonéal.

Observation 6

Il s'agit de l'enfant A., âgé de 5 ans, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré. Il est admis pour une fièvre chiffrée à 39° et 40°, un syndrome d'insuffisance médullaire, un syndrome d'hypertension intracrânienne, une paralysie faciale et un syndrome cérébelleux.

L'examen clinique trouvait un syndrome tumoral avec une splénomégalie, une hépatomégalie, des adénopathies cervicales, périphérique, une pâleur cutanéomuqueuse et un ictère. Par ailleurs on relevait une coloration gris argenté particulière des cheveux et des poils.

→ L'exploration biologique a montré :

- Hémogramme : Pancytopenie avec Hb à 6g /dl, PNN à 580/mm³ et Plaquettes à 52000/mm³.

- ASAT à 200UI/L et ALAT à 350UI/L

- Triglycérides à 1,27g/l.

Devant ce tableau de pancytopenie fébrile associé à des stigmates de syndrome d'activation macrophagique un myélogramme a été réalisé montrant des images d'hémophagocytose. Le diagnostic de SAM a été retenu devant la présence de 5 éléments sur les 8 critères de HLH et devant le contexte clinique d'une probable maladie de Griscelli vu l'aspect gris argenté des cheveux.

Le diagnostic de maladie de Griscelli type II a été retenu sur un faisceau d'argument épidémiologique (la notion de consanguinité de 1^{er} degré), clinique (la survenue du SAM, le phénotype du patient), l'étude microscopique du cheveu montrant une répartition particulière de la mélanine en larges mottes caractéristique de la maladie. Le diagnostic a pu être confirmé par biologie moléculaire, par l'étude de la ségrégation des marqueurs polymorphiques liés au

locus de ce syndrome en 15q21 et par l'identification d'une délétion de l'exon 3 et 4 du RAB27A responsable de la maladie. Cet examen a été réalisé à L'INSERM – Paris et le résultat a été rendu par le Pr Griscelli lui-même.

→ **Sur le plan thérapeutique :**

Le patient avait reçu un traitement symptomatique : antibiothérapie et thérapie transfusionnelle, bolus du solumédrol et étoposide avec obtention d'une rémission. Sur le curatif le patient a pu bénéficier d'un transfert en France et d'une greffe de moelle osseuse avec une rémission complète.

Observation 7 :

Il s'agit de l'enfant M.A âgé de 2 ans et 7 mois, originaire et habitant El Ksar-lkbir, vacciné selon le PNI, 4^{ème} d'une fratrie de 4, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré. On relève dans les antécédents deux frères décédés sans étiologie déterminée. Il est admis à l'hôpital pour prise en charge d'une splénomégalie fébrile. Le début remontait à un mois et demi avant son hospitalisation par l'apparition d'une distension abdominale associée à une pâleur cutanéomuqueuse dans un contexte de fièvre et d'asthénie.

➔ **L'examen clinique** montrait à l'admission un enfant fébrile à 39° avec un abdomen distendu, une splénomégalie à 10 cm sous le rebord costal, œdème palpébrale droit et une adénopathie rétro-auriculaire droite mesurant 1,5 cm. Par ailleurs, l'enfant présentait des cheveux gris argentés.

➔ **En conclusion** : Enfant de 31 mois, issu d'un mariage consanguin 1^{er} degré, ayant comme antécédents 2 frères décédés qui présente une fièvre prolongée et chez qui l'examen clinique objective des cheveux gris argentés et un syndrome tumoral.

➔ **Au bilan biologique :**

- Hémogramme :Hb : 7.4 g/dl , VGM : 78.6 um³. GB à 4400 /mm³ et PNN à 290 /mm³, plaquettes à 69 000 /mm³
- Ionogramme normal.
- VS à 29mm et CRP 35,3mg/l.
- Bilan hépatique: TP à 60 %, phosphatases alcalines, bilirubinémie et transaminases normaux.
- LDH à 597 U/l.
- Fonction rénale normale.

- Protidémie à 57 g/l
- Triglycéridémie à 4.75 g/l
- Cholestérol total : 0,96 g/l.
- Ferritine à 1763ng/l.
- Fibrinogène normal.
- Le médullogramme a montré la présence d'images d'hémophagocytose
- Sérologies virales (EBV, CMV, HVB, HBC, HBA, HIV) négatives.
- La Sérologie de leishmaniose et la recherche de leishmanies à la moelle osseuse : négatives.

➔ **Le diagnostic du SAM** a été retenu devant la présence de six éléments (fièvre, splénomégalie, la cytopénie, ferritine > 500ng/ml, triglycérides > 2,65g/l, images d'hémophagocytose) sur les 8 critères diagnostiques de HENTER.

Devant la notion de consanguinité de 1^{ère} degré, les antécédents de décès dans la fratrie, la survenue du SAM et le phénotype du patient (cheveux gris argentés) ; le diagnostic de maladie de Griscelli en phase accélérée a été fortement suspecté.

L'étude microscopique des cheveux a montré des cheveux pâles avec répartition hétérogène en mottes de la mélanine. L'étude moléculaire a trouvé une délétion de gène Rab 27A et a confirmé le diagnostic de Maladie de Griscelli type II. Cette étude a pu également être faite à l'INSERM- Paris.

➔ **Sur le plan thérapeutique** le patient a reçu

- un traitement symptomatique et une antibiothérapie,
- bolus de méthylprednisolone (solumédrol) et d'étoposide (VP16) et une injection intrathécale du méthotrexate (10mg). Le relai a été pris

par une corticothérapie par voie orale à base de prédnisolone à une dose de 1,5mg/kg/j et de la ciclosporine.

➔ **L'évolution** immédiate était favorable avec amélioration de la symptomatologie clinique (obtention de l'apyrexie) et biologique (augmentation du taux des 3 lignées sanguines : Hb à 8,5 g/dl ; PNN à 760 ; PLQ à 130 000 et une diminution de la ferritinémie et des triglycérides).

➔ Après 1 mois de rémission, le patient a été ré hospitalisé pour : Fièvre à 39.5°, asthénie, conjonctives décolorées, une splénomégalie, des œdèmes des membres inférieurs et un rash cutané généralisé. Durant son séjour au service, il avait présenté un syndrome cérébelleux et une crise convulsive tonico-clonique généralisée avec une paralysie faciale gauche.

➤ **Le bilan biologique** a montré :

- Hémogramme : Hb à 5.9 g/dl, GB à 4560/mm³ dont 710 des PNN et PQ à 19 000 /mm³).

- CRP : 57 g/l

- Triglycérides à 6.27 g/l

- Ferritine à 21909 ug/l

- Fibrinogène à 1,4 g/l.

- Protidémie à 54 g/l et albuminémie à 30 g/l.

- ECBU et hémoculture négatifs.

- Radiographie pulmonaire normale

- La TDM cérébrale et la ponction lombaire étaient normales

➔ Le patient a été remis sous VP16 et bolus de solumédrol pendant 3 jours et sous une antibiothérapie à base de ceftriaxon et amikacine avec une nette amélioration clinique (disparition de la fièvre et diminution progressive de l'éruption) et biologique. Par ailleurs, il a été transfusé d'un culot globulaire et

de 5 culots plaquettaires. Il a également reçu vu les convulsions une dose de charge de phénobarbital (gardenal) puis un relai par du valproate de sodium (dépakine).

→ La symptomatologie neurologique était rattachée à l'évolution et à la nature de sa maladie soit Griscelli de type II et l'enfant était considérée en 2^{ème} phase accélérée de sa maladie (2^{ème} épisode de SAM)

Date	09 Mars	15 Mars	17 Mars	24 Mars	27 Mars	04 Avril	21 Avril	24 Avril	03 Mai	19 Mai	21 Juin	
Evénements	Adm	J7		J1		Sort.	Readm.		Sort.	J2 du Read.	J19 de la Sort.	
T°C	39	37	39	40	38	37	39,5	37	37	39,5	37	
NFS	Hb	7,4	8,5	7,9	7,6	8,3	9,8	5,9	11	-	6	9
	PNN	290	760	970	470	80	1240	710	590	-	720	3780
	PLQ (*103)	69	120	70	70	26	70	19	10	-	29	121
Ferritine (ng/ml)	1763	1097	1496	506	350	-	21909	6663	-	6989	803	
Triglycéride (g/l)	4,75	2,38	4,75	-	4,26	-	6,27	6,5	-		2,25	
TTT	Sol.+ VP16+ ATB		MTX + ATB	cort. VO		Ciclo. + pred	ATB+ Sol.+ VP16	1CG+3 CP	Ciclo.+ pred	ATB+ Sol.+ VP16	Ciclo.+ pred	

Tableau 1 : Evolution des signes cliniques et biologiques sous traitement

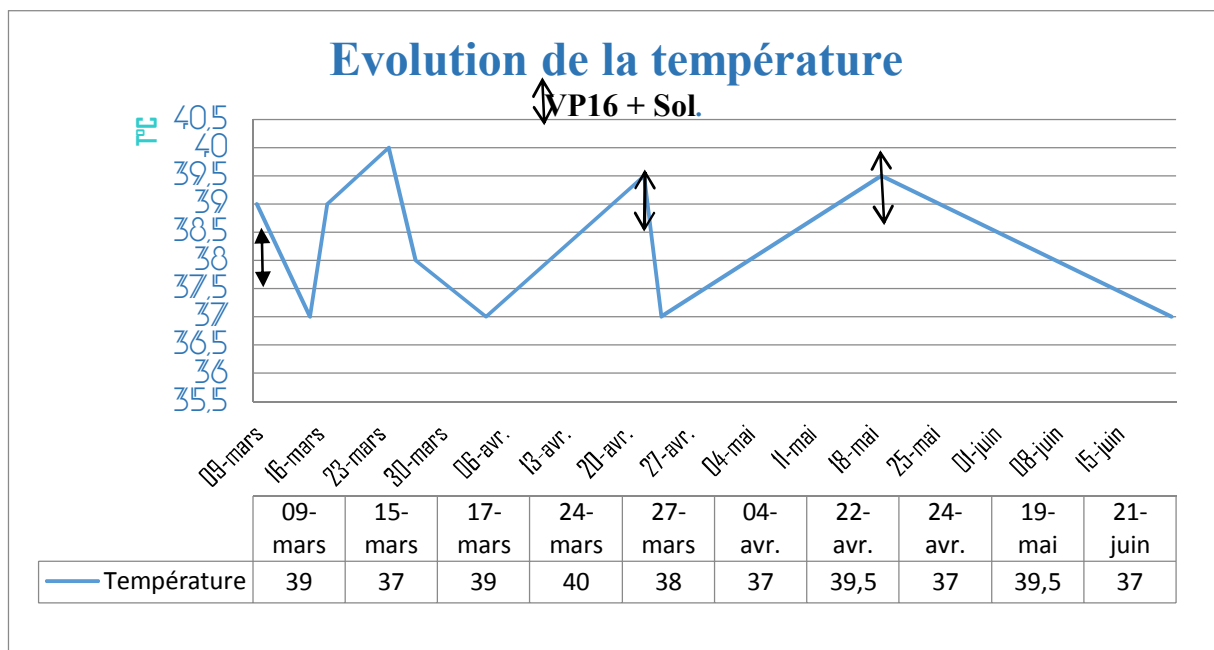


Figure 15 : Graphique montrant l'évolution de la température du patient M.A sous traitement

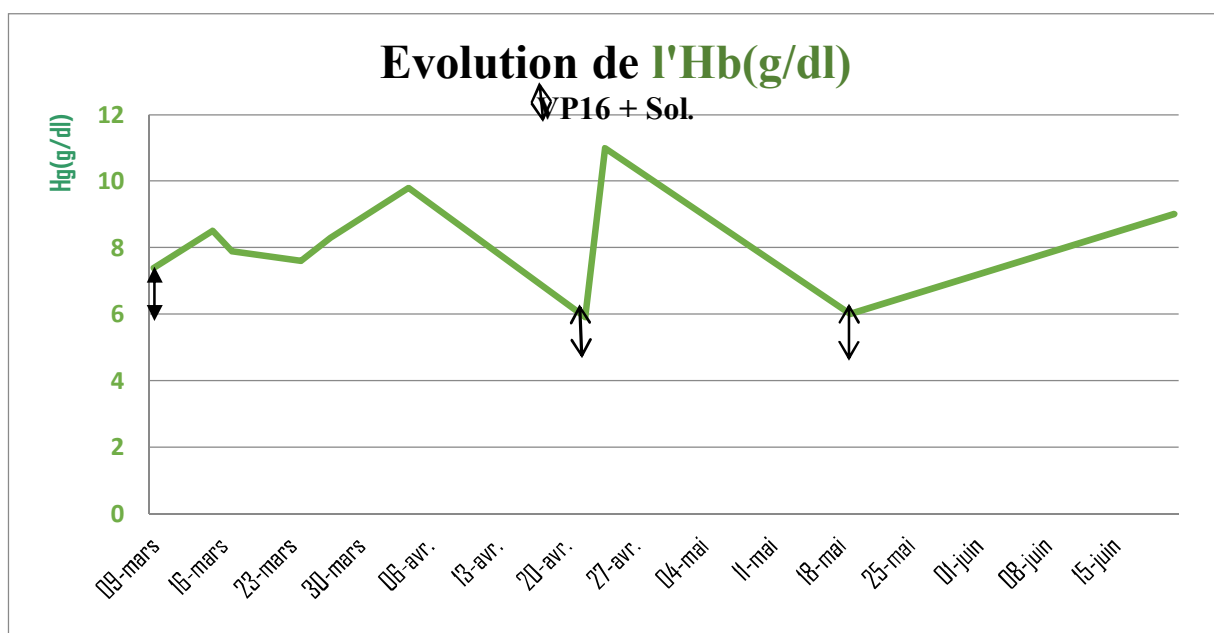


Figure 16 : graphique montrant l'évolution du taux de l'hémoglobine de l'enfant M.A sous traitement.

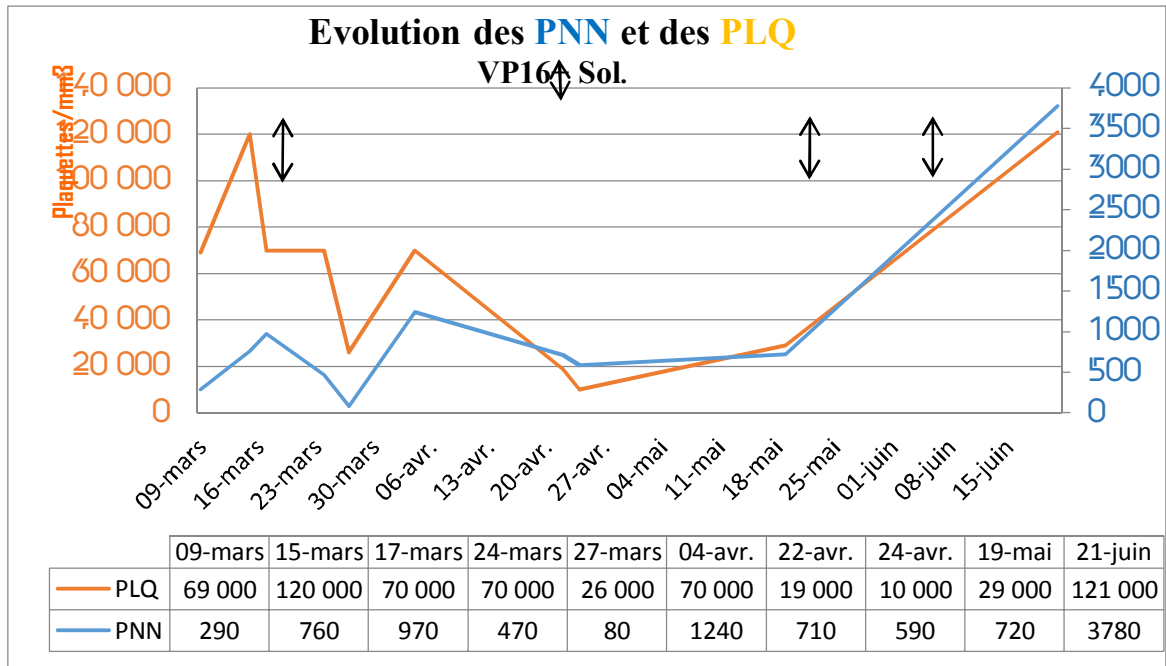


Figure 17 : Graphique montrant l'évolution du taux des PLQ et des PNN chez le patient

M.A

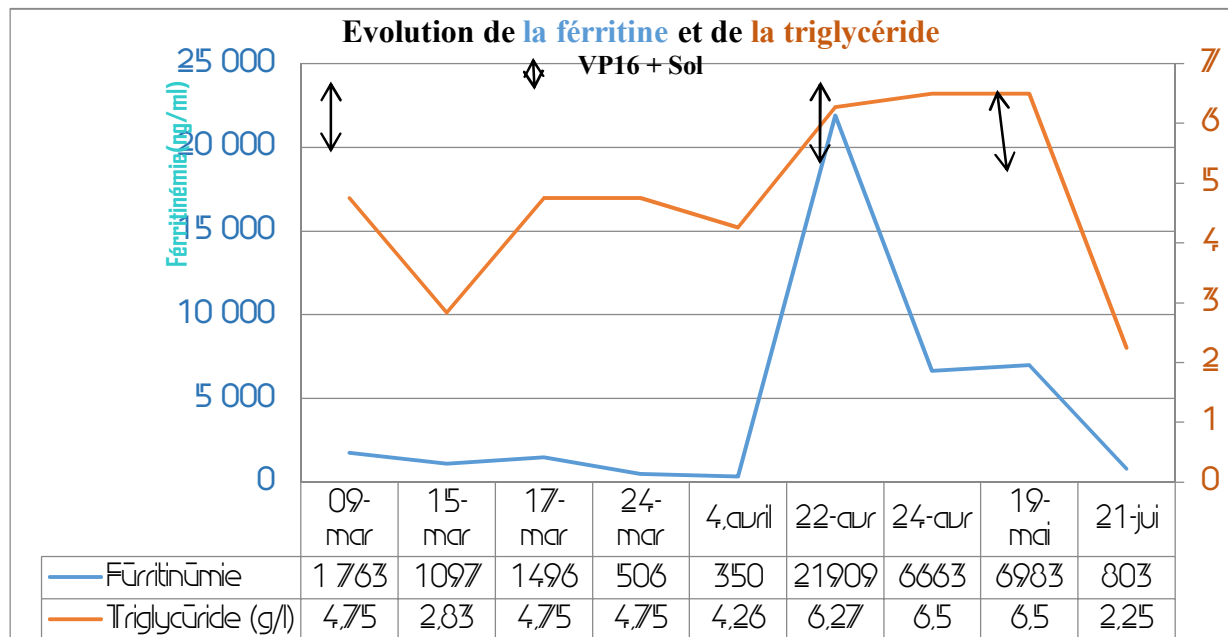


Figure 18 : graphique montrant l'évolution du taux de la ferritine et des triglycérides chez le patient M.A.

Observation 8 :

Il s'agit de l'enfant W.D âgé de 4 ans et demi, bien vacciné selon le PNI, dernier d'une fratrie de 4, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, originaire et habitant à KENITRA. Ayant comme antécédent un frère décédé à l'âge de 4 mois dans un contexte d'éruption cutanée, une sœur décédée à l'âge de 18 mois dans un contexte d'infection pulmonaire. Le frère et la sœur aurait le même phénotype que notre propositus.

L'enfant était adressé au SHOP pour une forte suspicion de maladie de Griscelli (fièvre au long cours avec un phénotype de cheveux gris argentés).

Le début remontait à deux mois avant son admission par une fièvre chiffrée à 38°- 39° avec des vomissements sans diarrhée, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen général trouvait une fièvre à 39 °, une splénomégalie à 3 cm du rebord costal, des cicatrices hyperpigmentées au niveau des bras, des jambes et du visage. Par ailleurs, on notait un aspect gris argenté des cheveux et des poils.

→ Le diagnostic de maladie de Griscelli a été retenu sur l'aspect des cheveux gris argenté mais aussi sur la notion de consanguinité 1^{ere} degré, les 2 décès dans la fratrie dans un tableau de fièvre et qui avaient le même phénotype. Un SAM a été fortement suspecté vu le contexte les signes cliniques.

→ **L'exploration biologique** a montré :

- **Numération formule sanguin** : Hb à 8,2g/dl et VGM à 80um³, GB à 3670 um³ , PNN à 990 u³, PQ à 65 000/mm³.
- **Ionogramme** normal.
- **Le bilan hépatique**: TP, bilirubine, PAL, transaminases normaux
- **LDH** 601U/l.

- **Ferritinémie** à 264 ng/ml
- **Triglycéridémie** à 4,32g/l.
- **Cholestérol total** à 1,3g/l.
- **CRP** à 113 mg/l.
- **Le médullogramme** n'a pas montré d'images d'hémophagocytose.

→ **La radiographie des poumons** a montré :

- Un syndrome bronchique bilatéral.

→ **L'échographie abdominale** :

- Splénomégalie et hépatomégalie.
- Présence d'adénopathies au niveau du hile hépatique.

→ **Le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique** a été retenu sur quatre critères (fièvre, splénomégalie, cytopénie, des triglycérides supérieurs à 3 mmol/l) sur les 6 critères de HLH. Par ailleurs le patient présente une hyperferritinémie à 264ng/ml et un taux des LDH élevés.

Le diagnostic de maladie de Griscelli a été retenu en plus des critères cliniques et biologiques sur l'étude microscopique des cheveux qui a montré qu'il a montré des cheveux hypopigmentés irrégulièrement colorés sous forme de mottes, aspect compatible avec celui observé dans le syndrome de Griscelli. L'étude génétique n'a pu être réalisée.

→ **Sur le plan thérapeutique** :

- Le patient a été mis sous bolus de solumédrol puis une corticothérapie à base de prédnisolone à 1,5mg/kg/j.
- Traitement symptomatique et antibiothérapie à base de C3G.

→ **L'évolution** s'est marquée par l'amélioration des signes fonctionnels et biologiques. 2 mois après, l'enfant a présenté un syndrome cérébelleux statokinétique sans signes en faveur d'une accélération. L'imagerie cérébrale était sans anomalie. **Puis après 3 mois d'évolution , l'enfant est réadmis** pour une fièvre prolongée chiffrée à 39° associée à des douleurs abdominales, des vomissements et des difficultés d'alimentation, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. Une phase accélérée de la maladie a été fortement suspectée.

→ **L'exploration a montré à**

- **L'hémogramme** : Hb à 6,8g/dl avec VGM à 69um³, PQ à 36 000/mm³, GB à 6700/mm³ dont 3440 des PNN.
- L'ionogramme a révélé une hypokaliémie à 3,1 mEq/l.
- Ferritinémie à 1969 ng/ml.
- CRP à 110 mg/l.
- Bilan hépatique : ASAT 36 UI/l et ALAT à 157 ; Taux de prothrombine à 31 %.
- Triglycérides à 1,67 g/l, Cholestérol total diminué à 0,38 g/l
- Albuminémie à 18g/l.
- Fibrinogène diminué à 1,4 g/
- L'échographie abdominale montrait un épanchement péritonéal de moyenne abondance
- L'étude du liquide d'ascite a montré un taux de protide à 38g/l soit un liquide de nature exudative.

→ **Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique (2^{ème} épisode)**
a été retenu sur 4 critères (fièvre, la cytopénie, hyperferritinémie > 500ng/ml, hypofibrinogénémie < 1,5g/l) des 8 critères de HLH. Le facteur déclenchant est probablement une péritonite.

→ **Sur le plan thérapeutique :**

Le patient a reçu des perfusions d'albumine et de plasma frais congelé, une correction des troubles hydro-électrolytiques, une antibiothérapie à large spectre ceftriaxone, amikacine, vancomycine et métronidazole, un bolus de solumédrol pendant 3jours et une ransfusion en culot globulaire

→ **L'évolution** était marquée par l'installation d'un syndrome œdémateux-ascitique, d'une détresse respiratoire mécanique et des crises convulsives généralisées avec trouble de conscience. La Radiographie des poumons notait un épanchement pleural, l'échographie abdominale a révélé une aggravation de l'épanchement intra-péritonéale.

➤ **Le bilan biologique** avait montré : une bicytopénie (Hb : 6,8g/dl ;PLQ :36 000), augmentation de la ferritinémie et des triglycéride, la persistance d'hypokaliémie à 3,1 mEq/l, une hyponatrémie à 132 mEq/l, une hypoalbuminémie , une cytolyse hépatique avec un taux de prothrombine à 30%,

Malgré l'instauration d'une antibiothérapie à large spectre, les mesures de réanimation et le support transfusionnel, l'évolution était rapidement fatale avec décès du patient après dix jours d'hospitalisation dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Observation 9

Il s'agit de l'enfant I.M, âgé de 8 ans, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, sans antécédents particuliers, admis pour la prise en charge d'une fièvre au long cours chiffrée à 39° et 40° compliquée de crises de tétanie et d'un trismus.

L'examen clinique trouvait un syndrome tumoral : splénomégalie à 5 cm sous le rebord costal, une hépatomégalie, et des adénopathies cervicales. L'examen cutanéomuqueux trouvait une pâleur, un subictère, des cicatrices cutanées avec tâches hyperpigmentées diffuses. Par ailleurs on notait une coloration gris argenté des cheveux qui faisait fortement suspecter une maladie de Griscelli.

→ **L'exploration biologique** trouvait :

- L'hémogramme : Hb : 7g/dl, VGM à 78u3, GB à 1400/mm³, PNN à 280/mm³, PQ à 76000/mm³
- Ferritinémie à 1500 ng/ml.
- Triglycérides à 2,5 g/l.
- Le myélogramme montrait des images d'hémophagocytose.

→ **Le diagnostic de SAM** a été retenu devant la présence de 6 critères sur les 8 critères de HLH.

Le diagnostic de la maladie de Griscelli type II a été suspecté et retenu sur un faisceau d'argument dont la survenue du SAM, le phénotype du patient, l'étude microscopique du cheveu montrant une répartition particulière de la mélanine en larges mottes caractéristique de la maladie. La biologie moléculaire a pu être réalisée à L'INSERM- Paris par l'étude de la ségrégation des marqueurs polymorphiques liés au locus de ce syndrome en 15q21 et par

l'identification d'une délétion de l'exon 3 et 4 du RAB27A responsable de la maladie.

→ **Sur le plan thérapeutique** le patient

- Des bolus de solumédrol
- Traitement symptomatique
- Transfusion en culot globulaire

→ **L'évolution** était marquée l'aggravation progressive et le décès de l'enfant.

Observation 10

Il s'agit de l'enfant M.B âgé de 8 ans et 7 mois, vacciné selon le PNI, 1^{er} d'une fratrie de 3, originaire et habitant TANGER, sans notion de consanguinité. Il était admis pour prise en charge d'une fièvre prolongée associée à une splénomégalie. Le début de la symptomatologie remonte à un 4 mois par l'installation d'une pâleur cutané-muqueuse, une anorexie et augmentation du volume abdominal évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38,5°-39° et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen clinique trouvait :

- Une pâleur avec conjonctives décolorées
- Fièvre à 38,7
- Splénomégalie arrivant à l'ombilic et la ligne médiane.
- Hépatomégalie lisse et ferme, débord de 4 cm.
- Adénopathies cervicales, inguinales et axillaires

→ L'exploration Biologique a montré à:

- **L'hémogramme** Hb à 5,3 g/dl ; réticulocyte à 78 000/mm³, GB à 1830/mm³ dont 120 PNN, PQ à 15 000/mm³.
- **L'ionogramme**: Hyponatrémie à 124 mEq/mm³.
- **Férritinémie** à 49 000 ng/ml.
- **Triglycéridémie** à 3,16 g/l.
- **Fibrinogène diminué** : 1,3 g/l.
- **LDH** à 570 U/l.
- **Le myélogramme** n'a pas montré d'image d'hémophagocytose
- **Les sérologies virales** (EBV, CMV, Parvo B19, HIV) étaient négatives.

➤ **La sérologie de Leishmaniose et la recherche de leishmanies dans la moelle osseuse** étaient négatives.

→ **Le diagnostic de SAM** a été retenu sur la présence de 5 critères (la fièvre, la splénomégalie, la cytopénie, Taux de ferritine > 500 ng/ml, Taux de triglycéride > 3 mmol/l et taux de fibrinogène < 1,5 g/l) parmi les 8 critères de HLH.

→ **Sur le plan thérapeutique**, l'enfant a été mis sous

- Bolus de solumédrol (methylprednisolone) pendant 3jours puis un relai par voie corticothérapie par voie orale

- Etoposide pendant 3jours.

- Antibiothérapie

- Traitement symptomatique

→ **L'évolution** était marquée par l'amélioration de l'état du patient (obtention de l'apyrexie et régression de la splénomégalie)

Après 2 mois de rémission, l'enfant est réadmis pour un autre épisode de fièvre prolongée, frissons et douleurs abdominales avec hématurie.

➔ **L'examen général** trouvait des conjonctives décolorées et une fièvre à 40°, une splénomégalie arrivant à l'ombilic, une hépatomégalie lisse et ferme et des tâches purpuriques au niveau des membres.

➔ **L'exploration biologique** trouvait à:

- **L'hémogramme:** Hb à 8,7 g/dl ; GB à 460/mm³ dont 10 PNN ; PQ à 4.000/mm³.
- **CRP** à 46 g/l.
- **L'ionogramme :** Hyponatrémie à 133 mEq/mm³.
- **Ferritinémie** à 36 000 ng/ml.

- Cholestérol total : 0,77 g/l.
- Triglycéridémie à 5,19g/l.
- TP diminué à 49 %.
- Fibrinogène à 0,7 g/l.
- Albuminémie à 25g/l
- ALAT à 92 UI/l et ASAT et 95 UI
- LDH à 442 UI/l.
- **Le myélogramme n'a pas montré d'image d'hémophagocytose**

→ **Le diagnostic de SAM** a été retenu sur la présence de cinq éléments (la fièvre, la splénomégalie, la cytopénie, Taux de ferritine > 500 ng/ml, Taux de triglycéride > 3 mmol/l et taux de fibrinogène < 1,5 g/l) parmi les 8 critères de HLH.

→ **Sur le plan thérapeutique** L'enfant a été mis :

- Sous bolus de solumédrol
- Etoposide 3 jours de suite.
- Antibiothérapie à base de ceftriaxone et amikacine.
- Transfusion de culots globulaires
- Perfusion d'albumine

→ **L'évolution** : une amélioration relative de l'état du patient, une rémission des signes biologique du SAM.

Devant le contexte de SAM, de fièvre à répétition, et de notion de consanguinité 1^{er} degré, un déficit immunitaire primitif a été suspecté et un bilan immunitaire a été réalisé dont le dosage pondéral des immunoglobulines qui était normal et le typage des sous populations lymphocytaires qui a fortement

suspecté un déficit en HLA DR. Le patient a été référé au centre d'immunologie clinique à l'hôpital d'enfants de Casablanca où ce diagnostic a été confirmé.

Sous-populations lymphocytaires	Marqueurs	Taux en % des lymphocytes	Valeur absolue en $10^3/\mu\text{L}$	Valeurs de référence
Lymphocytes		100	0.9	1,9 - 3,7
CD3	CD3 ⁺	95.6	0.86	1,2 - 2,6
T4	CD3 ⁺ et CD4 ⁺	55.0	0.5	0,65 - 1,5
T8	CD3 ⁺ et CD8 ⁺	31.0	0.28	0,37 - 1,1
B	CD3 ⁻ et CD19 ⁺	3.1	0.03	0,27 - 0,86
NK	CD3 ⁻ et (CD16+CD56 ⁺)	0.7	0.01	0,10 - 0,48
Rapport	Valeur		Valeur de référence	
T4/T8	1.77		> 1	

Tableau 2: Typage des sous-populations lymphocytaires de l'enfant M.B objectivant un déficit en HLA-DR

Observation 11

Il s'agit du nourrisson A.H de sexe masculin, âgé de 15 mois, vacciné selon le PNI, issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, originaire et habitant TANGER. Il était admis le 17 pour fièvre prolongée dans un contexte d'anémie hémolytique auto-immune à auto-anticorps chaud type IgG suivi depuis l'âge de 9 mois mis sous corticothérapie et purinethol (cis mercaptopurine). Le début de l'histoire remontait à un mois avant l'hospitalisation par une fièvre à 38,5°-39° persistante avec otalgie et otite moyenne aigue. La fièvre persistait malgré un traitement antibiotique avec une altération progressive de l'état général.

→ L'examen général trouvait:

- Une fièvre à 38,5°,
- Une pâleur cutanéomuqueuse avec conjonctives décolorées.
- Hépatomégalie avec flèche hépatique à 7 cm du rebord costal,
- Pas de splénomégalie.
- Ulcération surinfectée de la marge anale

→ L'exploration biologique trouvait à :

- L'hémogramme Hb à 5,4 g/dl ;VGM à 75um³ ; réticulocyte à 35 000/mm³ ; GB à 920 /mm³ avec PNN à 240 /mm³ ; plaquettes à 177 000/mm³.
- Test de Coombs direct positif avec RAI positive à IgG.
- Ferritinémie à 985 ng/ml.
- CRP à 14 mg/l.
- ASAT à 65 UI/l et ALAT à 32 UI/l

- LDH à 423 U/mm³
- Triglycéride à 1.05g/l
- Cholestérol total à 0,64g/l
- Myélogramme : La présence de nombreuses images d'hémophagocytose.
- Hémoculture: Streptocoque pneumoniae (sensible à la vancomycine).

→ **Le diagnostic de SAM** a été retenu devant la présence de quatre critères (fièvre, bicytopenie avec Hb < 9g/dl et PNN<1000/mm³, hyperferritinémie>500ug/l et présence d'images d'hémophagocytose sur le myélogramme) sur les 8 critères de HLH associé à une hépatomégalie et à un taux élevé de LDH.

→ **Sur le plan thérapeutique :**

- ❖ Le patient a été mis sous bolus de solumédrol 3jours de suite.
- ❖ Antibiothérapie à large spectre à base d'imipenème, vancomycine et fluconazole.
- ❖ Transfusion en culots globulaires.

→ **L'évolution :**

L'évolution était marquée par une amélioration temporaire de l'état clinique (obtention de l'apyrexie) et biologique du patient (normalisation de la numération formule sanguin) puis une réinstallation de la fièvre, une chute progressive des trois lignées sanguins, une augmentation de ferritinémie (3845 ng/ml) et des triglycérides (9,11 mmol/l) avec persistance de l'hémophagocytose sur le myélogramme de contrôle. Le nourrisson a été remis sous solumédrol avec adjonction de l'étoposide avec une amélioration progressive de son état.

→ **Sur le plan étiologique :**

- Devant l'âge du patient, la notion de consanguinité de 1^{er} degré et l'antécédent de fièvre à répétition et d'anémie autoimmune , le diagnostic d'un déficit immunitaire primitif a été évoqué.
- Le typage des sous-populations lymphocytaires était en faveur d'un déficit en HLA-DR :

SPL	marqueurs	En % Lymph	V absolue en 10 ³ /ul	référence
Lymph		100	0,46	3,4 - 9
CD3	CD3+	60,3	0,27	2,5-5,9
T4	CD3+ et CD4+	36,3	0,16	1,4 -4,3
T8	CD3+ et CD8+	19,4	0,09	0,5-1,7
B	CD3- et CD19+	10,1	0,05	0,3-3
NK	CD3- et CD16+CD56+	21,1	0,1	0,16-0,95
SPL	marqueurs	En % Lym T (CD3)	V normale	
T DN	CD3+CD4-CD8, TCR+	2,9	<8%	

Tableau 2: Typage des sous-populations lymphocytaires du nourrisson A.H objectivant un déficit en HLA-DR

Observation		1	2	3	4	5	6	
Sexe		M	F	F	F	F	M	
Age		4 ans	3 ans	9 mois	6 ans	14 ans	5 ans	
ATCDs		LH Stade III (groupe défavorable)	Néphroblastome réséqué + LAM 1 second.	LAM 7	LAL1 typeT	-	-	
Nb. D'épisode		1	1	1	1	1	1	
Motif d'hospitalisation		Trbl. De conscience (J7 CHT)	Trouble de conscience (J14 d'induction)	Chimiothérapie de consolidation II (j10)	Fièvre (J50 l'induction)	Fièvre prolongée	Fièvre	
Signes fonct.	Fièvre	+	+	+	+	+	+	
	Autres	Trbl de conscience. Crise convulsive.	Etat de mal convulsive + confusion postcritique. Eruption des 2 Mif	-	AEG. Sd d'insuffisance médullaire. Dyspnée	AEG Arthralgies Diarrhée Douleurs abdominales	Sd d'insuf. médull. Sd d'HTIC. Sd cérébelleux. Paralyse faciale	
Ex. Général		T°39/ TA :80-40/Fc :130 GCS : 9-10/15	T°41 /TA :80-60/ GCS :12/15	T°39,2	39°/ Fc :120bpm Fr : 28 cycl/mn	38,5°/Fc : 150 Pâle	39-40°	
Ex. Physq.	SMG	-	-	+	+	+	+	
	Autres	Extrémités froides cyanosées.	Sd œdémateu-ascitique Purpura des 2 Mif	HMG Sd œdémateu-ascitique Éruption purpurique	-	Polypnée Tachycardie Cyanose et des extrémités	HMG+ADP+Ictère Pâleur C-M. Coloration grise des cheveux	
Bilans biolog.	NFS	Hb(g/dl)	6,5	8,3	5,4	4,6	9,2	6
		GB/mm3 – PNN	140 – 10	390-40	910-90	27 740 23 680	8380 7650	-/580
		PLQ/mm3	87 000	24 000	4 000	11 000	87 000	52 000
	Ferritine (ng/ml)	3099	36 859	22 284	NF	918	-	
	Bilans Hépatique.	LDH (UI/l)	595	920	9725	Nle	637	Cytolyse
		ASAT/ALAT	1158/402	1793/3945	259/29	Nle	156/26	Cytolyse

Observation				1			2			3			4	5			6
Bilans biologique	Lipid.	Tgly. (g/l)	3,02			0,9			NF			0,84	1,18			1,17	
		Choles. total	1,29			0,54			NF			-	0,48			-	
	Ionogramme		Hyponatrémie			Hyponatrémie-acidose			Hypokaliémie			Nle	hyponatrémie			-	
	Bilan inflam.: CRP (mg/l)		483			247			157			100	NF			-	
	Prot./album.(g/l)		55/33			40/26			47/30			-	51/22			-	
Hémostase	Fibrig	TP %	TCA	NF	NF	NF	NF	76	NF	Nle	45	1,59	-	NF	59	1,4	-
Cytologie et Histologie	Myélogramme Images d'HPHagoc.		Absentes			Présentes			NF			Présentes	Présentes			Présentes	
	BOM		NF			NF			NF			NF	NF			-	
Bilans infectieux	Sérologies vira/paras.		Négatives			Négatives			Négatives			-	NF			-	
	Hémoculture		NF			NF			+(staphy.aureus)			Négative	NF			-	
	ECBU		NF			Négatif			NF			-	NF			-	
	Autres		-			-			-			-	-			-	
Autres examens complémentaires				-			-			-			-	Cytologie du liquide péritonéal : E.coli			Biologie moléculaire : Mdie de Griscelli
Perfusions				-			Albumine			Albumine+4CP+1CG			CG+CP	-			-
Traitement	IV	ATB		ceftriaxon, amikacine			Imipeneme, Vancomycine, Métronidazole ,Amikacine			Imipeneme+Voriconazole			trimethoprime sulfamethoxazole	ceftazidine, amikacine et metronidazole			-
		Solumédrol		+			+			+			-	+			+
		VP16		-			+			+			-	-			+
	VO	Corticoïde		-			-			-			-	-			-
		Ciclosporine		-			-			-			-	-			-
	Autres		Anticonvulsivant			Anticonvulsivant			antiviraux			-	laparotomie			Greffe de la moelle	
Evolution				Favorable			Favorable			Décès			Décès	Favorable			Favorable

NF : Non fait / Nle : Normale /

Observation		7		8		9	10		11	
Sexe		M		M		M	M		M	
Age		2 ans 7 mois		4 ans 6 mois		8 ans	8 ans		15 mois	
ATCDs		Anémie Consanguinité 1 ^{er} 2 frères décédés		Infection à répétition Consanguinité 1 ^{er} Frère et sœur décédés		Consanguinité 1 ^{er} deg.	RAS		Consang. 1 ^{er} deg. AHAI Frère décédé.	
Nb. D'épisode		1	2	1	2	1	1	2	1	
Motif d'hospitalisation		Fièvre prolongée	fièvre	Fièvre prolongée	Fièvre prolongée	-	Fièvre prolongée	Fièvre prolongée	Fièvre prolongée	
Signes fonct.	Fièvre	+		+	-	+	+	+	+	
	Autres	Asthénie Œdème obitaire	Sd cérébelleux Paralysie faciale Crise convulsive	AEG Vomissements Toux grasse	AEG Vomissements Dlrs Abd Sd cérébelleux.	crise de tétanie Trismus	AEG Ballonnement Abd. Sd. anémique	Frissons Sd anémique Hématurie Dlr. abdominales	OMA Sd anémique	
Ex. Général		39°	39°	39°	39°	39°-40°	38,7°/	40°	38,5°	
Ex. Physiq.	SMG	+	+	+	+	+	+	+	-	
	Autres	ADPs Oedèmes palp Chev. Gris. argent. Abd.ditendu	Œdème MI Rash cutanée HMG/ADP	ADPs Cicatrices hyperpigment. Chev. Gris. argent.	Palp. Abdo douloureuse	Chev. Gris. argent. :HMG+ADP Pâleur C-M	Abd.ditendu HMG ADPs	HMG + ADP Éruption Sd œdémateu- ascitique	HMG Ulcérations de la marge anale	
Bilans biolog.	NFS	Hb(g/dl)	7,4	5,9	8,2	6,8	anémie	5,3	8,7	5,4
		GB/mm3 – PNN	4400 290	4560 710	3670 990	6700 3440	leucopénie	1830 120	460 10	920 240
		PLQ/mm3	69 000	19 000	65 000	36 000	thrombopénie	15 000	4 000	177 000
	Ferritine (ng/ml)	1 763	21909	264	1969	1500	49 000	36 000	985	
	Bilans Hépatique.	LDH (UI/l)	597	-	601	NF	-	570	442	423
ASAT/ALAT		Nle	Nle	Nle	157/36	-	Nle	95/92	65/32	

Observation				7		8			9	10			11								
Bilans biologique	Lipid.	Tgly. (g/l)		4,75	6,27	4,32			1,67		2,5		3,16		5,19		1,05				
		Choles. total		0,96	Nle	1,3			0,38		-		NF		0,77		0,64				
	CRP (mg/l)			38,3	Nle	113			110		-		NF		46		14				
	Prot./album.(g/l)			57	54/30	NF			Alb : 18		-		NF		62/NF		NF				
Hémostase	Fibrig.	TP%	TCA	Nle	Fg= 1,4	NF	NI	NI	1,4	31	1,6	-	1,3	75	NF	0,7	49	1,45	NF	75	NF
Cytologie et Histologie	Myélogramme Images d'Hémophagocyt.			Présentes	NF	Absentes			NF		Présentes		Absentes		Absentes		Présentes				
	BOM			Nle	NF	NF			NF		-		Sd myélodysplasique		Moelle hypoplasique		NF				
Bilans infectieux	Sérologies vira/paras.			Négatives	negatives	NF			NF		-		Négatives		Négatives		Négatives				
	Hémoculture			NF	NF	NF			NF		-		NF		NF		+ :PNO				
	ECBU			NF	NF	NF			NF		-		NF		NF		NF				
	Autres			-		-			-		-		-		-		-				
Ex. radiologique	Echo.abdomin.			SPM 147mm		HSMG + ADP			Peritonite medic		-		HMG+SMG		NF		NF				
Autres examens complémentaires				Bio. Moléculaire : Mdie de Griscelli II			Etudes hist-patho des cheveux : Sd de Griscelli			Mdie de Griscelli II		Typage des SPL : déficit en HLA-DR			déficit en HLA-DR						
Perfusions				1 CG+ 3 CP			-			-		-		-		CG+CP+Albumine		3 CG			
Traitement	I V	ATB		Imipenème Vancomycine			C3G			C3G+amika+vanco+métronidaz.		-		Amox. Protégé		Ceftriaxon Amikacine		+			
		Solumédrol		+	+	+			+		+		+		+		+				
		VP16		+	-	-			-		-		+		+		+				
	V O	Corticoïde		+	+	+			-		-		+		+		-				
		Ciclosporine		+	+	-			-		-		-		-		-				
Autres		MTX +		anticonvuls.		-			Anticonvulsivant		-		-		-		-				
Evolution				Favorable			Favorable			Décès		Décès		Favorable		Aggravation		Favorable			

NF : Non fait / Nle : Normale /

Tableau 4: récapitulatifs des observations cliniques

A decorative frame with a double-line border in a light blue color. The frame has a central rectangular area with rounded corners and a slightly scalloped or stepped edge. The word "Résultats" is centered within this frame.

Résultats

I. Données épidémiologiques :

1. Répartition par sexe :

Notre série a comporté 11 enfants : 7 de sexe masculin (64%) et 4 de sexe Féminin (36%), soit un sexe ratio (G/F) de 1,75.

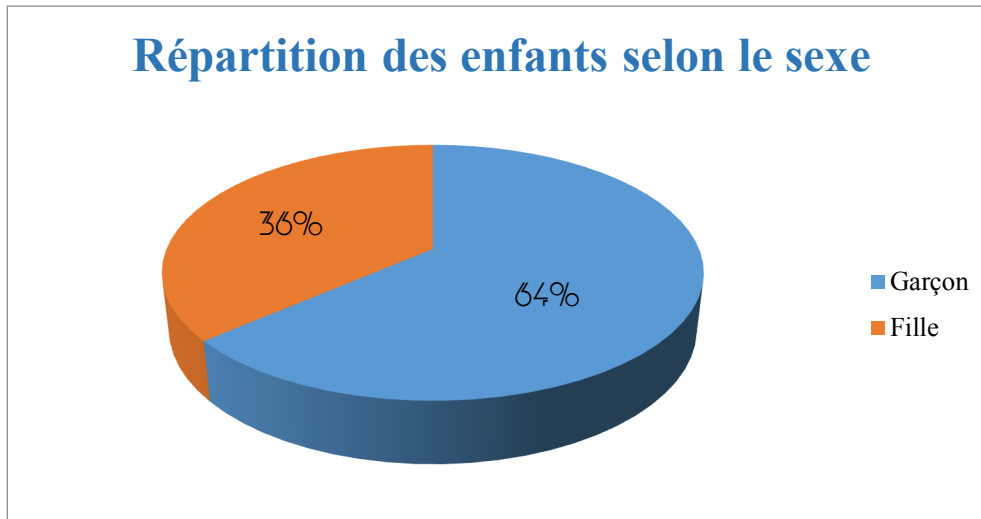


Figure 19 : répartition des enfants selon le sexe.

2. Répartition par âge :

L'âge moyen des patients était de 5,19 ans avec des extrêmes allant de 9 mois à 14 ans.

Tranches d'âges	Nombre de cas	Cas (%)	âge-sexe	
			G	F
Nourrisson (0 - 24mois)	2	18,19	1 (50 %)	1 (50 %)
Âge préscolaire (2 ans-6ans)	5	45,45	4 (80 %)	1 (20 %)
Âge scolaire (6 ans - 15 ans)	4	36,36	2 (50 %)	2 (50 %)
Adolescence (15-18 ans)	0	0	0	0

Tableau 5: Répartition du SAM selon les tranches d'âge.

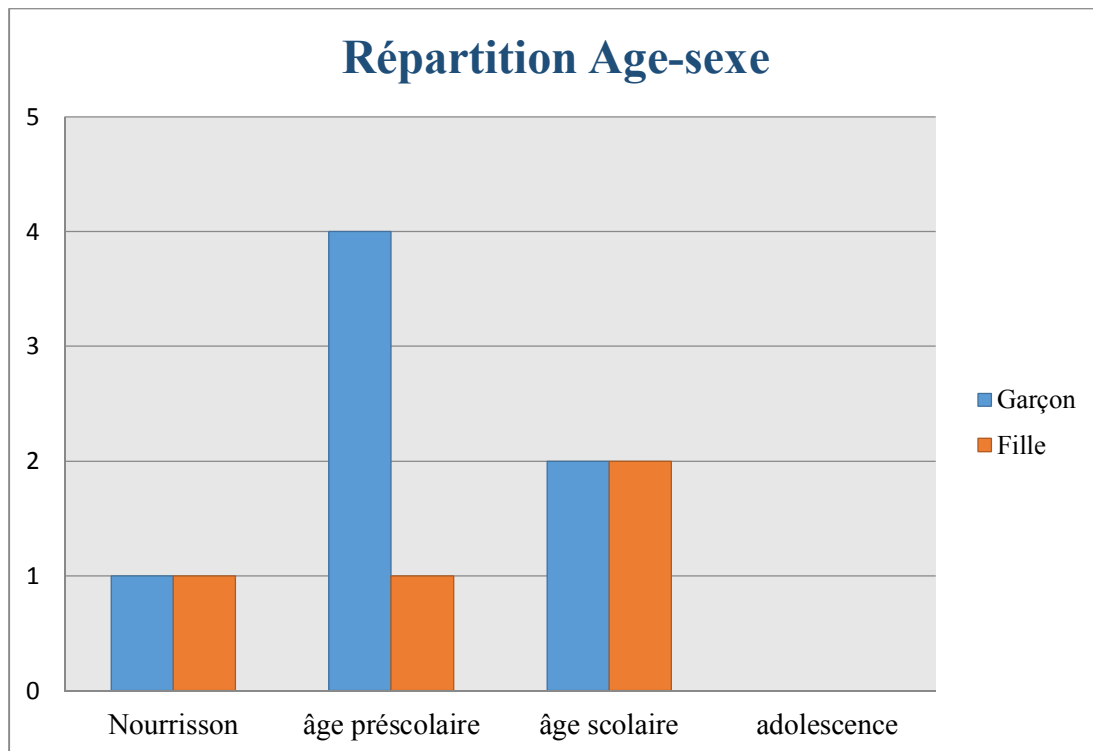


Figure 20 : Histogramme montrant la répartition des patients selon les tranches d'âges et le sexe

3. Répartition géographique :

Dans cette étude tous les patients appartenaient au milieu urbain (3 patients d'origine non précisé dans le dossier médical).

Les enfants proviennent de différentes régions du Maroc.

- 4 patients : Région de Rabat – Salé - Kénitra.
- 3 patients : Région de Tanger – Tétouan – Al Houceima
- 1 patient : Région de Ed Dakhela – Oued Ed Dahab.
- 3 patients : Non précisé.

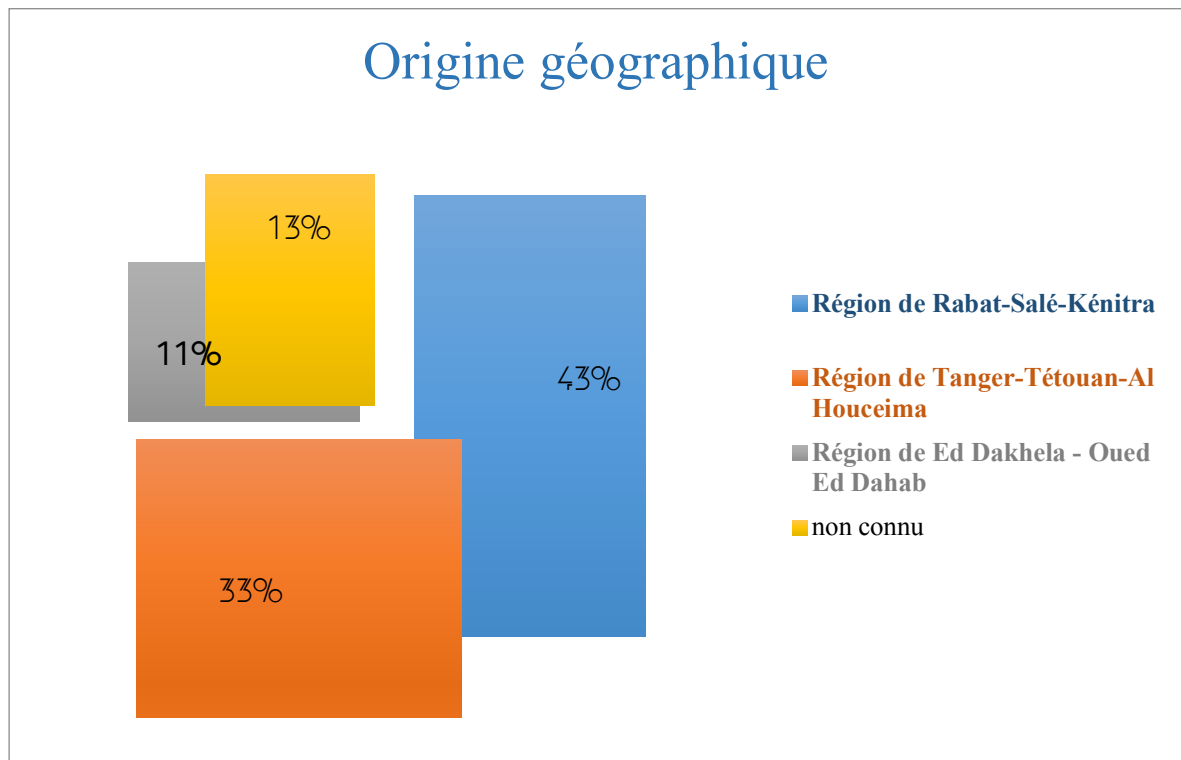


Figure 21: Répartition géographique des cas de SAM de notre série.

II. Etude clinique :

1. Antécédents :

- ❖ Quatre de nos patients sont suivis pour pathologie néoplasique soit un lymphome Hodgkinien, un néphroblastome avec LAM1 secondaire, une LAM M7 et LAL1 type T.
- ❖ Deux des patients sont suivis pour anémie : le premier pour anémie hémolytique auto-immune et le deuxième pour anémie ferriprive.
- ❖ Quatre des patients ont une consanguinité parentale de 1^{er} degré soit 36 % des patients.
- ❖ Trois des patients ont un frère et/ou une sœur décédés soit 27 % des patients.

2. Motif de consultation :

Dans les 14 épisodes de SAM, les motifs de consultation des patients étaient dominés par la fièvre.

Motif de consultation	Nombre de cas	Pourcentage
Fièvre	10	72 %
Trouble neurologique	2	14 %
Non précisé	2	14 %

Tableau 6 : Motif de consultation des patients.

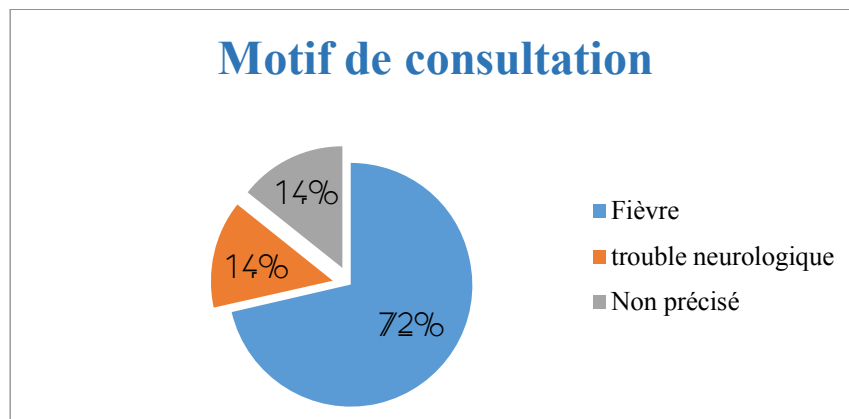


Figure 22: Graphique montrant le pourcentage des différents motifs de consultation.

3. Signes généraux :

Les signes généraux que présentaient les patients étaient variables avec prédominance de la fièvre.

Signes généraux	Nombre d'épisodes	pourcentage
Fièvre	14	100 %
AEG	5	36 %
Syndrome anémique	5	36 %

Tableau 7 : les signes généraux retrouvés dans les épisodes étudiés

4. Les signes fonctionnels :

Signes fonctionnels		Nombre d'épisodes	Pourcentage
Hémorragique : Hématurie		1	7 %
Digestifs	Vomissements	1	7 %
	Diarrhées	2	14 %
	Dlrs abdominales	3	21 %
Pulmonaires	Toux	1	7 %
	Dyspnée	1	7 %
Neurologiques	Crise convulsive	3	21 %
	Paralysie faciale	2	14 %
	Sd. cérébelleux	3	21 %
	Sd d'HTIC	1	7 %
	Trbles de conscience	2	14 %
	Crise de tétanie	1	7 %
	Trismus	1	7 %
Ostéo-articulaires : Arthralgies		1	7 %

Tableau 8 : Les signes fonctionnels retrouvés dans les épisodes étudiés

Signes fonctionnels	Nombre d'épisodes	Pourcentages
Hémorragiques	1	7,7 %
Digestifs	4	30,8 %
Pulmonaires	2	15,4 %
Neurologiques	6	46,2 %
Ostéo-articulaires	1	7,7 %

Tableau 9 : Pourcentages de chaque type de symptôme par rapport à l'ensemble des signes fonctionnels.

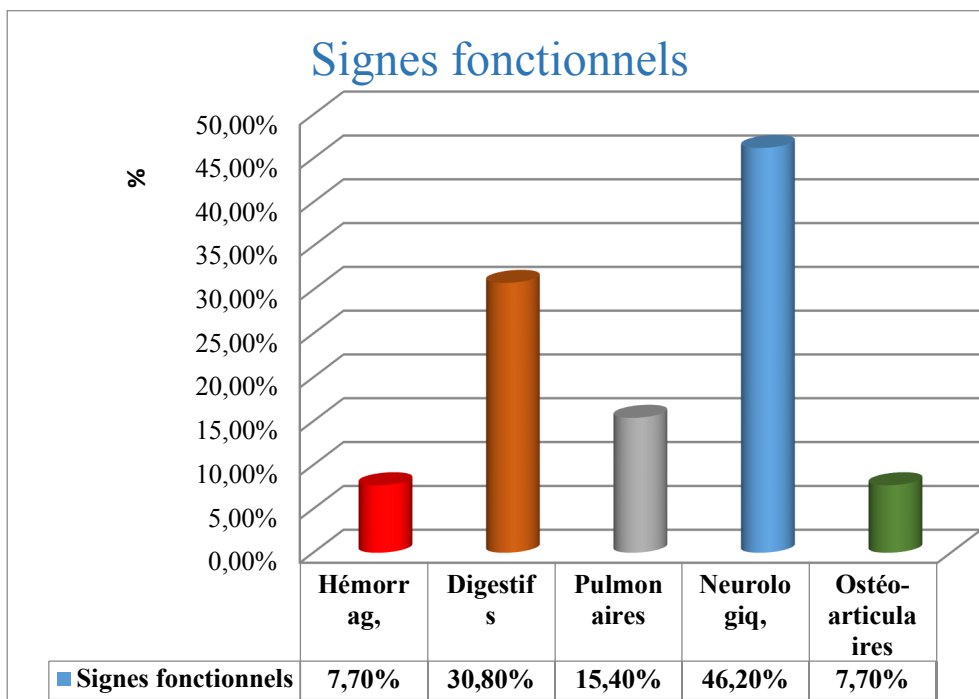


Figure 23: Graphique montrant l'importance de chaque catégorie des signes fonctionnels.

5. L'examen physique :

Les signes physiques retrouvés chez nos patients sont :

Signes physiques		Nombre	Pourcentage
Organomégalie	Splénomégalie	11	78 %
	Hépatomégalie	6	43 %
	Adénopathies	6	43 %
Cutanées	Purpura	3	21,5 %
	Ictère	1	7 %
Etat de sepsis		2	14 %
Œdème et/ou ascite		3	21,5 %

Tableau 10: Les signes physiques retrouvés dans les épisodes étudiés

6. Etude paraclinique :

6.1. Bilans biologiques :

a. L'hémogramme :

Cytopénie	Nombre d'épisodes	Pourcentage
Anémie < 9g/dl	13	93 %
Leucopénie	9	64 %
Neutropénie < 1 000	11	79 %
Thrombopénie < 100 000	13	93 %
2 ou 3 lignées diminuées avec : Hg <9g/dl et/ou PNN<100 et/ou PLQ<100 000	13	93 %

Tableau 11: Résultats de l'hémogramme chez nos patients.

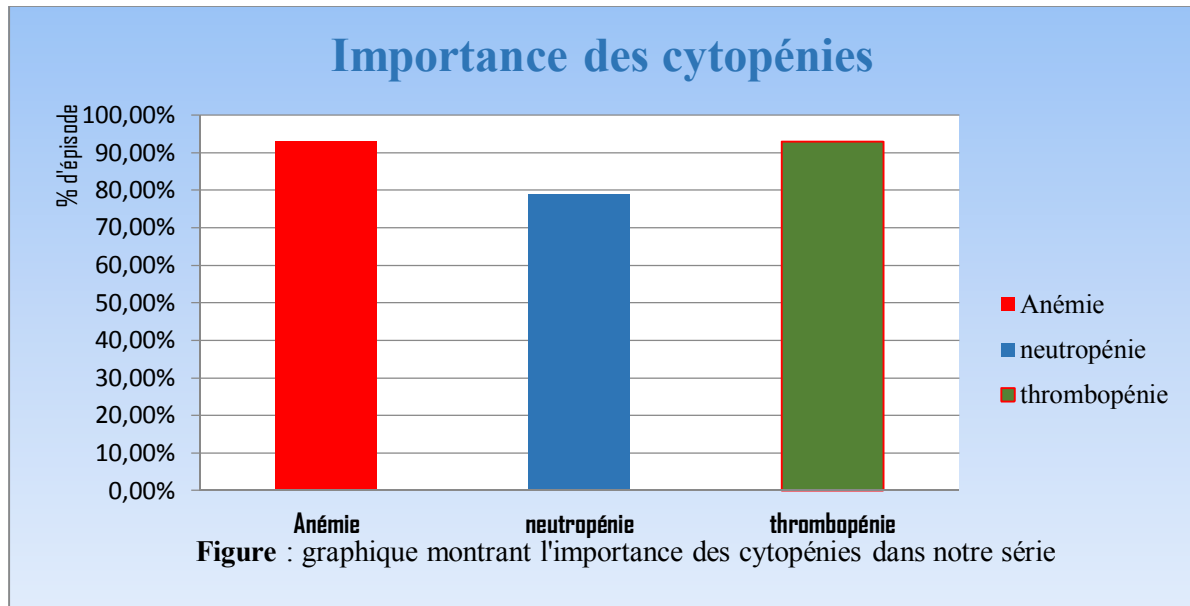


Figure 24 : graphique montrant l'importance des cytopénies dans notre série

b. Bilan hépatique :

Bilan de cytololyse :

- Le dosage des transaminases a été réalisé dans 12 épisodes, des taux élevés ont été rapportés dans 8 épisodes soit dans 66 % des dosages réalisés.

-Le dosage du taux de LDH a été réalisé dans 11 épisodes, des taux élevés ont été rapportés dans 10 épisodes soit 90 % des dosages réalisés.

Cytolyse	Nombre d'épisodes	Pourcentage
ASAT/ALAT élevés	8/12	66 %
LDH élevé	10/11	90 %

Tableau 12: Importance de la cytolysé cellulaire dans notre série

c. Bilan lipidique :

- ❖ Une hypertriglycéridémie est retrouvée dans 8 épisodes sur 12 dosages réalisés soit 67 % des dosages réalisés dont 6 étaient supérieures à 2,65 g/l (3 mmol/l) soit dans 50 %.
- ❖ Une hypocholestérolémie est retrouvée dans 8 épisodes sur 8 dosages réalisés soit 100 % des dosages réalisés.

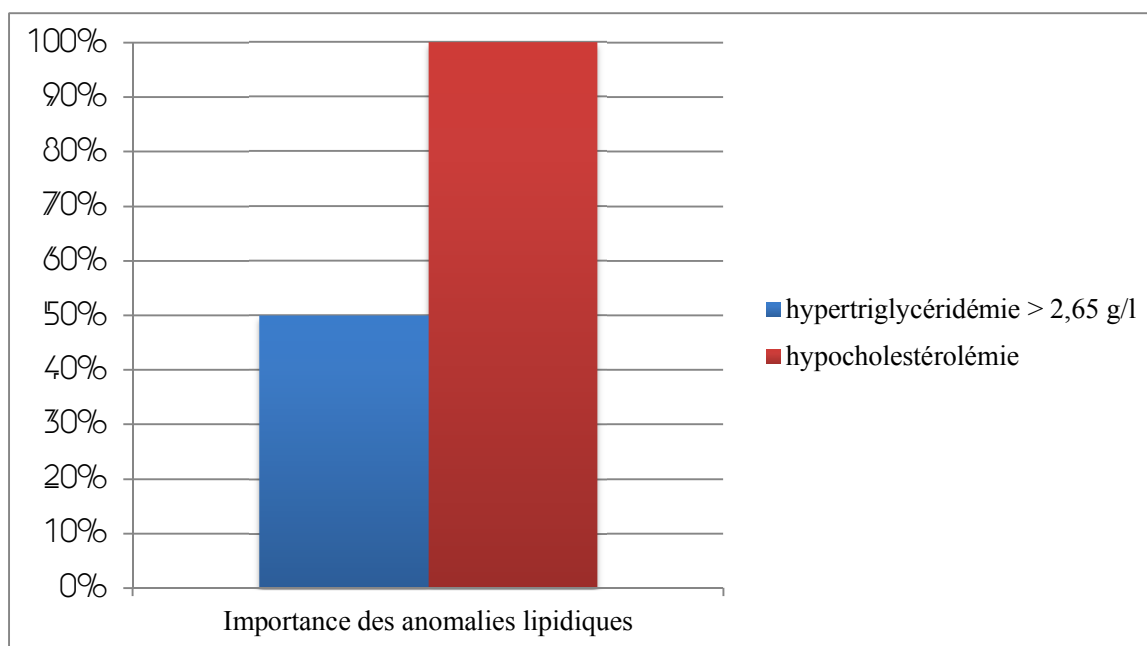


Figure 25: Graphique montrant l'importance des anomalies lipidiques rapportées dans notre série.

d. Bilan inflammatoire :

Taux de la protéine C réactif a été élevé dans 8 épisodes soit 57 % du nombre d'épisodes.

e. La ferritinémie :

- ❖ Le dosage de la ferritinémie a été réalisé dans 12 épisodes.
- ❖ Un taux élevé a été retrouvé dans tous les épisodes, dont 11 étaient > à 500 ng/ml soit 92 % des ferritinémies réalisées.

f. L'ionogramme sanguin : a révélé

- ❖ Une hyponatrémie dans 5 épisodes sur 11 ionogrammes réalisés soit 45 %.
- ❖ Une hypokaliémie dans deux épisodes soit 18 %.
- ❖ Une acidose dans un seul épisode soit 9 %.

Anomalies biologiques	Nombre d'épisodes	pourcentage
Hyponatrémie	5	45 %
Hypokaliémie	2	18 %
Acidose	1	9 %

Tableau 13 : importance des anomalies de l'ionogramme

g. Dosage du fibrinogène :

- ❖ Une hypofibrinogénémie dans 4 épisodes sur 6 dosages réalisés soit dans 67 % des épisodes.
- ❖ 5patients n'ont pas bénéficié de ce dosage. 3 épisodes non rapportés par manque de donnés.

L'examen	Signe biologique	Pourcentage
NFS	Anémie < 9g/dl	93 %
	Thrombopénie < 100 000/mm ³	93 %
	Leucopénie	64 %
	Neutropénie < 1 000/mm ³	79 %
Bilan Hépatique	Transaminases élevés	66 %
	LDH élevé	90 %
Bilan D'hémostase	TP diminué	44 %
	TCA allongé	44 %
	hypofibrinogénémie	67 %
Bilan lipidique	hypertriglycémie > 2,65 g/l	50 %
	hypocholestérolémie	100 %
Bilan inflammatoire : CRP élevé		57 %
Hyperferritinémie > 500 ng/ml		92 %
Ionogramme sanguin	Hyponatrémie	45 %
	Hypokaliémie	18 %
	Acidose	9 %

Tableau 14: récapitulatif des principales anomalies biologiques observées par rapport au nombre des dosages réalisés.

6.2. Le Myélogramme :

Il a été réalisé dans 11 épisodes. Il a objectivé la présence d'images d'hémophagocytose dans 7 épisodes soit 63 % des myélogrammes réalisés.

6.3. Bilans infectieux :

Les sérologies virales (EBV, CMV, HVA, HVB, HVC, HIV) réalisées dans 7 épisodes étaient négatives. L'hémoculture a été réalisée dans 3 épisodes. Elle était négative 1 fois et positive 2 fois : la première pour *Staphylocoque aureus* et la deuxième pour *Streptocoque pneumoniae*.

6.4. Examens particuliers :

a. Examen histo-pathologique du cheveu :

Il a été réalisé chez quatre patients suspect d'une maladie de Griscelli et montrait une répartition particulière de la mélanine en larges mottes caractéristique du syndrome de Griscelli.

b. La biologie moléculaire :

Elle a été réalisée chez trois patients par l'étude de la ségrégation des marqueurs polymorphiques liés au locus du syndrome de Griscelli en 15q21 et par l'identification d'une délétion de l'exon 3 et 4 du RAB27A responsable de la maladie de Griscelli type II.

c. Typage des sous-populations lymphocytaires :

Cet examen a été réalisé chez deux patients objectivant un déficit en HLA-DR.

III. Critères diagnostiques :

Les critères diagnostiques ont été comparés et étudiés selon les critères diagnostiques de HENTER 2007.

Épisode n°	1	2	3	4	5	6	7
Critères							
Fièvre	+	+	+	+	+	+	+
Splénomégalie	-	-	+	+	+	+	+
Cytopénie (2 ou 3 lignées)	+	+	+	+	+	+	+
Ferritinémie > 500 ng	+	+	+	NF	+	-	+
Hypertriglycéridémie > 2,65 g/l et/ou hypofibrinogénémi	+	-	NF	-	-	-	+
Image d'hémophagocytose	-	+	NF	+	+	+	+
Activité NK diminuée ou absente	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
sCD25 > ou = 2400 UI/ml	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Score	4/8	4/8	4/8	4/8	5/8	4/8	6/8

Critères	Épisode n°						
	8	9	10	11	12	13	14
Fièvre	+	+	+	+	+	+	+
Splénomégalie	+	+	+	+	+	+	-
Cytopénie (2 ou 3 lignées)	+	+	+	+	+	+	+
Ferritinémie > 500 ng	+	-	+	+	+	+	+
Hypertriglycéridémie > 2,65 g/l et/ou hypofibrinogénémié	+	+	+	-	+	+	-
Image d'hémophagocytose	NF	-	NF	+	-	-	+
Activité NK diminuée ou absente	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
sCD25 > ou = 2400 UI/ml	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
Score	5/8	4/8	5/8	5/8	5/8	5/8	4/8

NF : non fait / (-) : Absent / (+) : Présent

Tableau 15 : Score diagnostique des épisodes de notre série selon les critères de Henter

IV. Traitement :

Traitement symptomatique :

Cinq patients ont bénéficié de transfusion de culots globulaires soit 64 % des patients. Quatre patients ont bénéficié de transfusion de culots plaquettaires soit 37 % des patients. Trois patients ont bénéficié de perfusion d'albumine soit 27 % des patients.

Un traitement anti-infectieux a été utilisé durant tous les épisodes du SAM étudiés essentiellement par voie intraveineuse : Les patients présentant une neutropénie fébrile avec des signes cliniques et/ou biologiques d'infection sévère ont bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre avec un antifongique par voie intraveineuse.

La corticothérapie :

Elle a été utilisée comme un traitement curatif dans 13 épisodes soit 93 % sous forme de bolus de solumédrol par voie intraveineuse. Dans 5 épisodes la corticothérapie intraveineuse a été relayée par la voie orale principalement la prednisolone associée à un traitement adjuvant.

La chimiothérapie :

L'étoposide ou VP16 a été utilisé en association avec la corticothérapie dans 7 épisodes soit 50 % des épisodes étudiés. Ce traitement a été relayé par la ciclosporine par voie orale dans un seul cas.

V. L'évolution :

L'évolution a été favorable dans 10 épisodes soit 71,5 %. Nous avons déploré 4 décès 28,5 % des épisodes étudiés.

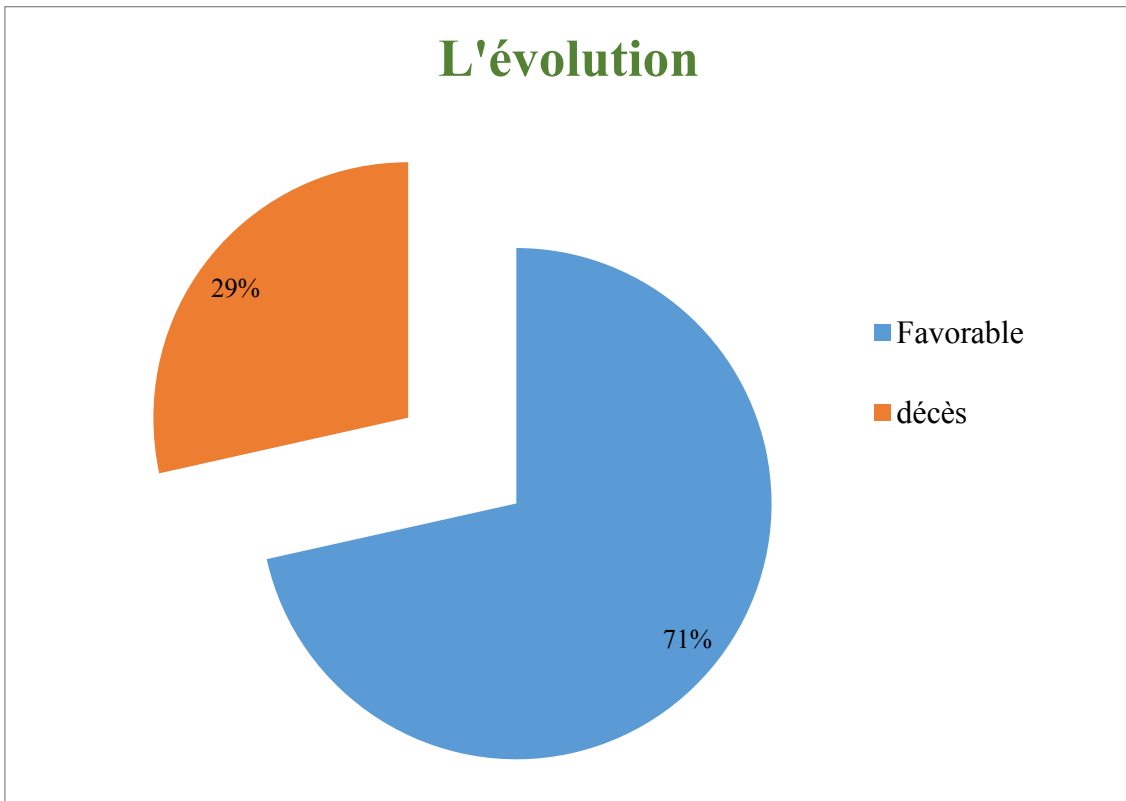


Figure 26: Graphique montrant l'issu de chaque épisode.

VI. Etiologie:

L'enquête étiologique trouvait:

Chez quatre patients, le SAM a compliqué un cancer (dans tous les cas après la chimiothérapie) soit 36,4 % des patients. Ces cancers étaient : la maladie de Hodgkin, LAL1 type T, LAM1 et LAM 7

Chez 1 patiente soit 9 % des cas étudiés, la cause était infectieuse : une péritonite à E.coli entraînant un état de sepsis sévère.

Chez 2 patients soit 18,2 % : la cause était un déficit immunitaire primitif (déficit en HLA-DR).

Chez 4 patients soit 36,4% : l'étiologie retenue était la maladie de Griscelli type II.

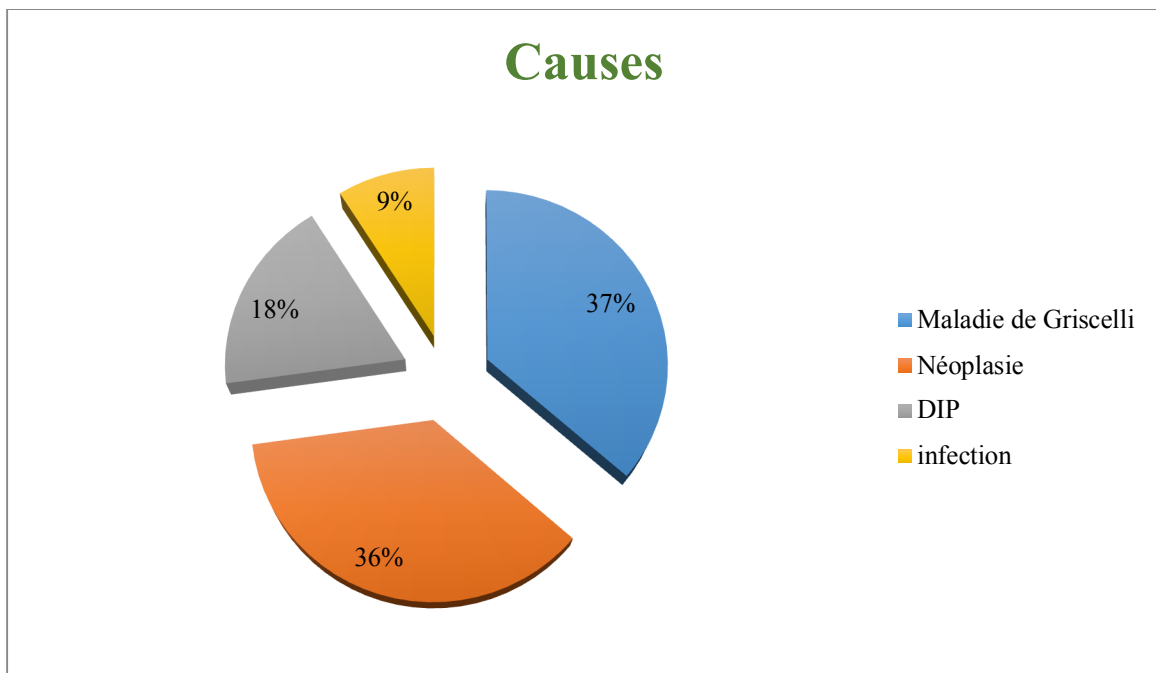


Figure 27 : Graphique montrant les différentes causes du SAM dans notre série.



Discussion

I. Épidémiologie :

1. Incidence et prévalence :

Le syndrome d'activation macrophagique est une situation rare et potentiellement grave, dont l'incidence est de 1 à 2 par million d'enfants et par an, elle est très probablement sous-estimée du fait de la rareté des études d'incidence qui sont pour la plupart rétrospectives et limitées par la nécessité de documents cytologiques pour inclure les malades et par les difficultés pour définir la population pertinente à étudier. La mortalité peut atteindre 22 % selon le contexte [17,18].

Il existe une importante variabilité géographique, avec un maximum d'incidence au Japon, suggérant une susceptibilité génétique ou des facteurs environnementaux (infectieux) favorables au développement du SAM.

- L'incidence du SAM est d'environ 1 sur 800 000 personnes par an aux USA, en Suède et en Italie [19].
- L'incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte [20].
- L'incidence du SALH chez les adultes suivis pour une hémopathie maligne dans un centre d'hématologie Suédois (Karolinska Institute) est estimée à 1 % [21].
- L'incidence en France du SAM de l'adulte, selon l'étude effectuée par Larroche avec la participation de 39 centres, est de 85 cas par an [22].

En pédiatrie, les épisodes de SAM sont souvent mieux documentés :

- Sur une étude Suédoise publiée en 2015, l'incidence annuelle de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est estimée à 0,15 cas par 100 000 enfants de moins de 15 ans par an [23].
- Au Japon l'incidence annuelle est estimée à 1/800000 par an [18].

2. Age et sexe :

Il n'existe pas d'âge de prédilection à la survenue du syndrome d'activation macrophagique et le sexe ratio est variable selon les études :

- Sur une étude nationale coréenne publiée en 2014, on note une légère prédominance féminine avec un sexe ratio Garçon/fille à 0,96 et un âge moyen de 3,2 ans avec des extrêmes allant de J0 à 18 ans et 7 mois [24].
 - Sur une étude allemande publiée en 2015 et réalisée au sein du service d'hémo-oncologie de Hambourg, on note prédominance masculine avec un sexe ratio male/femelle de 2,6 avec un âge moyen de 8,75 avec des extrêmes allant de J0 à 20 ans [25].
 - D'après une étude chinoise publiée en 2016, réalisée au sein du centre médical de Guangxi on note une prédominance masculine avec un âge moyen de 27,5 mois et un sexe ratio 1,97 avec des extrêmes allant de 3 mois à 14 ans [26].
 - Sur une étude américaine publiée en 2010, réalisée au sein des services d'oncologie pédiatrique de Texas, on note une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,63 et un âge moyen de 2,1 avec des extrêmes allant de 1 mois à 16 ans et 5 mois [27].
- Dans notre série :
- L'âge moyen des patients était de 5,19 ans avec des extrêmes allant de 9 mois à 14 ans.
 - Prédominance masculine avec un sexe ratio (G/F) de 1,75.

	Koh et al. 2014 [24]	Hambourg 2015 [25]	Bin et al. 2016 [26]	Texas 2010 [27]	Notre série :
Âge moyen	3,2	8,75	2,29	2,1	5,19
Sexe ratio (G/F)	Prédominance féminine	Prédominance masculine	Prédominance masculine	Prédominance féminine	Prédominance masculine

Tableau 16: Répartition âge-sexe des patients selon différentes séries.

3. Antécédents familiaux :

- D'après le registre international établi par l'*Histiocyte society* comportant des données venant de 17 centres de 11 pays différents : sur 122 enfants (61 garçons et 61 filles) la notion de consanguinité parentale était présente dans 24 % des cas avec une histoire familiale positive dans 49 % des cas [28].

- Dans notre série la notion de consanguinité parentale est présente dans 36 % des cas avec une notion de décès dans la fratrie chez 27 % des patients.

II. Diagnostic positif :

1. Clinique [29-11] :

Un SAM peut survenir à tout âge. Néanmoins, les SAM primaires débutent pendant la petite enfance voire l'adolescence. Les formes génétiques de révélation tardive (> 20 ans) restent tout à fait exceptionnelles mais sont possibles. Sur le plan clinique, il est de survenue généralement rapide, voire brutale, avec une fièvre intense à 39–40 °C, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une déshydratation, répondant mal à l'antibiothérapie et nécessitant bien sûr les recherches habituelles devant toute fièvre (hémoculture, sérologie, etc.).

Les dix principales séries publiées entre 1979 et 2002 colligeant 393 malades rassemblées par Larroche et al. [30] montrent un phénotype clinicobiologique similaire chez les enfants et les adultes, caractéristique du SAM mais non spécifique.

En pratique, un SAM doit être suspecté devant un malade fébrile « septique » avec une organomégalie et des cytopénies. Néanmoins, aucune manifestation clinique n'est spécifique d'un SAM.

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

❖ **Signes systémiques:**

- Une fièvre élevée et parfois oscillante domine le tableau clinique.
- Elle est présente dans 93 % à 100 % des cas au diagnostic et peut-être accompagnée de frissons, de sueurs et de myalgies
- Une altération franche de l'état général est quasiment constamment présente.
- L'absence de la fièvre doit faire remettre en question le diagnostic de SAM.

❖ **Signes gastro-entérologiques:**

- Le début d'un syndrome hémophagocytaire est souvent marqué par une diarrhée et des douleurs abdominales, nausées et vomissements.

❖ **Syndrome tumoral :**

- L'infiltration tissulaire lymphocytaire et macrophagique contribue au développement de la splénomégalie, de l'hépatomégalie et des adénopathies. L'hypersplénisme peut aggraver la cytopénie causée par l'hémophagocytose.

❖ **Signes hépatiques:**

- une atteinte hépatique est présente dans > 50% des cas et peut se manifester par une hépatomégalie, un ictère, une cytolyse hépatique et/ou une cholestase. L'infiltration lymphocytaire peut contribuer à une hépatite chronique avec fibrose périportale.

❖ **Signes pulmonaires:**

- Un épanchement pleural et un œdème pulmonaire peuvent survenir. Parfois, la radiographie pulmonaire met en évidence un syndrome interstitiel. Dans les atteintes les plus graves, une détresse respiratoire est possible. L'atteinte pulmonaire est probablement sous estimée, vu la fréquence des complications pulmonaires (surtout hypertension artérielle pulmonaire) chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

❖ **Signes neurologiques:**

- La symptomatologie neurologique est très variable et peut aller d'une atteinte méningée discrète à une atteinte grave du système nerveux central avec des crises convulsives et un coma. Une atteinte neurologique isolée peut même précéder les symptômes systémiques du syndrome hémophagocytaire. Une paralysie faciale ou une atteinte d'autres nerfs crâniens ont également été décrits.
- L'infiltration lymphocytaire et, éventuellement, macrophagique pourrait expliquer ces symptômes. TNF alpha et d'autres cytokines augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et stimulent la sécrétion de l'hormone antidiurétique, induisant une hyponatrémie qui favorise la

genèse de crises convulsives. Vu l'atteinte hématologique, l'hémorragie cérébrale est un diagnostic différentiel important.

- La ponction lombaire est indiquée selon le contexte clinique (symptomatologie neurologique, suspicion de forme héréditaire).
- L'imagerie (IRM cérébrale) peut montrer, sur les séquences en FLAIR, des anomalies de la substance blanche qui se trouvent le plus souvent dans les régions péri-ventriculaires et dans le cervelet.

❖ **Signes cardiovasculaires:**

- Dans les formes les plus graves, une insuffisance cardiaque est observée, ce qui pourrait être le résultat de l'effet négatif du TNF alpha et probablement aussi de l'IFN gamma au niveau du myocarde et d'autre part de l'effet de l'hypovolémie due à la perméabilité capillaire.

❖ **Signes dermatologiques:**

- Dans 10–25% des cas, on observe une éruption cutanée fugace, non-spécifique, le plus souvent des érythèmes ou un purpura. Dans les atteintes les plus graves, des œdèmes (et une ascite) peuvent apparaître suite à l'hypoalbuminémie, à la perméabilité capillaire et/ ou à l'insuffisance cardiaque éventuelle. Une biopsie cutanée est indiquée chez un enfant avec atteinte cutanée eczématoïde persistante afin d'exclure une histiocytose de Langerhans.

- ❖ **Signes rares:** de rares cas de syndrome néphrotique et de syndrome hémophagocytaire fœtal ont été décrits.

Série (%) Sg. clinique	Larroche et al. [30] :	Koh et al. 2014 [24]	Bin et al. 2016 [26]	Lin et al. 2012 [31]	Notre série
Fièvre	88,5	99	100	100	100
Hépatomégalie	50	86	94,4	77	43
Splénomégalie	49	83	78,9	77	78
Adénopathies	40	-	-	38	43
Sg. Neurologiques	7	18	-	31	46,2
Sg. Pulmonaires	1,0	-	-	-	15,4
Sg. cutanés	19	-	-	62	21,5

Tableau 17: tableau comparatif des signes cliniques de notre série par rapport aux différentes séries récentes.

❖ **Dans notre série :**

- Les manifestations cliniques de nos patients rejoignent celles retrouvées dans la littérature et les séries étudiées avec présence de quelques différences.
- La fièvre constitue le signe cardinal du tableau clinique, elle a été présente chez tous les patients soit 100% des cas, ce qui rejoint les données des séries récentes Taïwan [31], la Corée [24] et la Chine [26].
- Une altération de l'état général était notée chez le 1/3 de nos patients.
- La splénomégalie était un élément quasi constant de la présentation clinique de notre série, retrouvée dans 78 % des cas, ce qui rejoint également les données des séries récentes de Taïwan, la Corée et la Chine [24-26-31].
- Par contre l'hépatomégalie et les adénopathies étaient présentes chez moins de la moitié de nos patients soit un pourcentage de 43%, ce qui conforme plus ou moins aux résultats de la série de Larroche, cependant

l'hépatomégalie a été représentée avec un pourcentage beaucoup plus important allant de 77 % à 94,4 % dans les séries restantes.

- On a fréquemment noté la présence des signes neurologiques à type de convulsions généralisées, troubles de consciences, paralysie faciale et syndrome cérébelleux. Ces signes étaient présents dans la moitié des épisodes étudiés, ce qui concorde plus ou moins avec les résultats de l'étude de Taïwan également l'étude Suédoise concernant les SAM familiaux [23].
- Les signes pulmonaires étaient également présents dans notre série, soit dans 15 % des épisodes dont la symptomatologie a été faite de toux grasse et dyspnée.
- Dans le quart des épisodes de la série, on a rapporté la présence de signes cutanés à type d'éruption purpurique, ictère et un syndrome cutanéomuqueux.
- Les signes ostéoarticulaires et hémorragiques n'étaient présents que chez un seul patient.

Il faut néanmoins dire qu'il est compliqué de tirer des conclusions et de comparer les séries sur le plan clinique vu l'hétérogénéité des patients et l'intrication des symptômes de l'activation macrophagique et de l'étiologie surtout s'il s'agit d'un cancer ou d'une infection.

2. Biologique :

Les anomalies biologiques sont nombreuses, souvent majeures, mais non spécifiques. C'est leur association qui amène à évoquer le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique.

2.1. L'hémogramme :

Une cytopénie, de constitution et/ou aggravation brutale, réalisent, dans environ 75% des cas, une pancytopénie et dans tous les cas une bicytopénie [32].

Cette atteinte hématologique apparaît comme la plus fréquente [33] des signes biologiques. Elle est secondaire à une phagocytose intramédullaire des éléments hématopoïétiques mais également secondaire à une déplétion des précurseurs myéloïdes témoignant de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'IFN γ , le TNF α et l'IL-1 [1]. Les cytopénies sont presque constantes [22]. Celles-ci impliquent au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes. L'atteinte de la lignée blanche est tardive. Elle intervient après l'érythropénie et la thrombopénie conduisant à une pancytopénie, notée chez 75% des patients [34].

Cette cytopénie peut être aggravée par la présence d'une splénomégalie qui est fréquente dans ce syndrome.

➤ La thrombopénie :

- Parfois sévère avec un syndrome hémorragique variable. Quasi-constante, elle est retrouvée dans 86,8% des cas selon les grandes séries rassemblées par Karras [30], souvent inférieure à 100 000 éléments/mm³ [11]. Pour certains auteurs, elle reste régulièrement inférieure à 50 000 plaquettes par mm³ [34].

- Elle est précoce et profonde, de mécanisme mixte, peut être d'origine centrale mais aussi périphérique par coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) [30].

➤ **L'anémie :**

- Quasi constante, est notée dans 80 à 100% des cas. Elle peut être d'évolution rapide avec une perte de quatre à six points d'hémoglobine en quelques jours [34].

- Elle est de mécanisme mixte, à la fois centrale par avortement intra médullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques, et périphérique par érythrophagocytose extra-hématopoïétique. Ceci rend compte de son caractère particulier normocytaire normochrome arégénérative.

- On peut cependant, observer des signes biologiques d'hémolyse avec chute de l'haptoglobine, augmentation des (LDH) et de la bilirubine libre. Le test de Coombs érythrocytaire est habituellement négatif [34].

- La caractéristique principale de ces deux cytopénies est le mauvais rendement transfusionnel.

➤ **Leucopénie :**

- La leucopénie est en revanche moins fréquente que l'atteinte des deux autres lignées, elle est rapportée dans 67,7% dans l'étude de Larroche et al. [30]. Elle est plus tardive, marquée par une lymphopénie et une neutropénie parfois profondes.

- Globalement une pancytopenie est retrouvée dans trois cas sur quatre.

	Larroche et al [30] (%)	Koh et al. [24] (%)	Bin et al. [26] (%)	Lin et al. [31] (%)	Notre série (%)
Anémie <9g/dl	79	57	74,1	46	93
Thrombopénie < 100 000/mm³	77	81	75,9	77	93
Leucopénie	58	NM	NM	54	64
Neutropénie <1 000/mm³	NM	58	62,1	NM	79

NM : non marqué

Tableau 18: Signes hématologiques du SAM selon les séries récentes.

✖ Dans notre série :

- **Une anémie <9 g/dl** profonde et presque constante, est retrouvée dans 93 % des épisodes de notre série avec un taux d'Hb allant de 4,6 à 8,7 g/dl ce qui est plus ou moins en adéquation avec les résultats de plusieurs séries de la littérature, surtout les séries rapportées par Karras. Dans la littérature, les anémies retrouvées chez les patients sont surtout des anémies normochromes normocytaires arégénératives. Dans notre série les épisodes, où une anémie normochrome normocytaire a été rapportée, ont représenté un pourcentage de 83 % du total des patients anémiques ce qui rejoignait en partie les résultats de la littérature.

- **La thrombopénie** : sa fréquence est légèrement élevée par rapport aux résultats des séries étudiées, elle était observée environ 93 % de nos épisodes. Dans la littérature, la thrombopénie est souvent inférieure à 100 000 plaquettes/mm³. Ceci est très probablement lié à l'association à un cancer (leucémie).

La leucopénie et la neutropénie sont présentes dans notre étude de façon similaire aux autres séries représentées soit dans environ la moitié des épisodes.

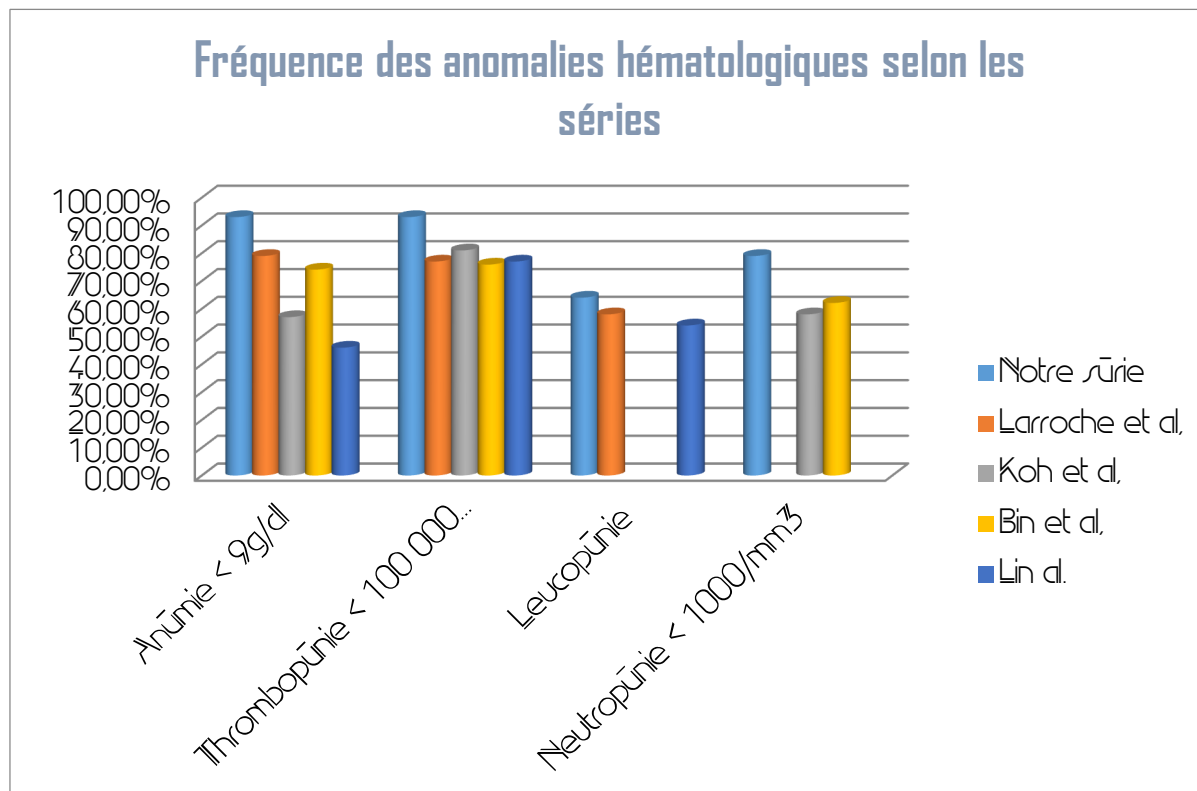


Figure 28: Graphique montrant l'importance des anomalies hématologiques de notre série par rapport aux séries récentes.

2.2. Bilan hépatique [12]:

Des atteintes hépatiques de type inflammatoires sont souvent retrouvées au décours des SH, allant de perturbations mineures des transaminases jusqu'à une défaillance hépatique. Jordan *et al.* rapportent de leur expérience que les critères retenus ne reflètent pas toujours les présentations cliniques de SH, et que rechercher une atteinte hépatique, clinique et biologique, peut être intéressant pour le diagnostic.

Les anomalies du bilan hépatique à type de cholestase et/ou cytolysse sont notées dans 3/4 des cas rassemblés par Larroche et al.[30].

	Larroche et al. [30]	Koh et al. [24]	Bin et al. [26]	Lin et al. [31]	Notre série
Transaminases élevé %	74	63	75	77	66
LDH élevé %	69	95	99	100	90

Tableau 19: Importance de la cytolysse hépatique et cellulaire dans les différentes études récentes

❖ **Dans notre série :**

- Les transaminases :

La cytolysse hépatique était présente dans les deux tiers des épisodes de notre série ce qui est très concordant avec les autres études rapportées dans la nôtre. L'élévation des transaminases était très importante dans 2 épisodes de notre série atteignant des valeurs supérieures à 50 X la normale. Pour les épisodes restants, l'élévation était modérée, en moyenne entre 2 à 7 fois la normale.

- *L-Lactate Déshydrogénase* :

La cytolysse cellulaire était fortement présente dans notre série soit un pourcentage de 90 % du total des dosages réalisés, ce qui est en adéquation avec les valeurs rapportés dans la littérature.

2.3. Bilan lipidique [35]:

L'hypertriglycémie (> 3 mmol/L ou > 2,65 g/L) est retrouvée de façon variable chez les sujets atteints de SH primaire ou secondaire, mais c'est un des critères retenus pour le diagnostic. Ce paramètre a été également proposé pour le suivi et le pronostic des SH. Elle est souvent précoce, pouvant atteindre des taux à plus de 10 fois la normale.

L'hypertriglycéridémie présente une incidence globalement supérieure à 60 % selon les études. L'élévation des triglycérides serait secondaire à l'action des cytokines sur la lipoprotéine lipase. Elle serait aussi la conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire et du traitement immunosuppresseur. Par ailleurs, la détermination de la concentration de triglycérides a un apport diagnostique et pronostique certain. Elle permet d'établir le diagnostic différentiel entre les LHH réactionnelles et la pathologie sous-jacente. De plus, l'évolution de l'HTG est corrélée à l'aggravation clinique des LHH. L'HTG présente un intérêt réel dans le diagnostic et le suivi des LHH.

Signes	SAM	Lymphome	M. de Still	Infection virale
Fièvre	+++	+++	+++	++
Sd tumoral	+	+	-	-
Cytopénie	+	+	+	+
Hyperferritinémie	++	+	++	-
Tg >2,5 g/l	+++	-	-	-
+++ : très important / ++ : important / + : présent / - : absent				

Tableau 20: tableau comparatif de quelques signes cliniques et biologiques des LHH et de certaines de ses principales étiologies [35].

- Le taux du cholestérol peut être normal ou diminué.

	Larroche et al. [30]	Koh et al. [24]	Bin et al. [26]	Lin et al. [31]	Notre série
Hypertriglycéridémie >2,65g/l (%)	68	40	66,4	91	50

Tableau 21: Tableau comparatif de l'importance de l'hypertriglycéridémie entre notre série et certaines séries récentes.

- La perturbation du bilan lipidique était constatée dans la moitié des épisodes, ce résultat se colle plus ou moins à celui rapporté par l'étude coréenne (koh et al.[24])..

- Une hypocholestérolémie a été observée sur tous les dosages réalisés.

2.4. Bilan d'hémostase :

Les troubles de l'hémostase viennent en second par leur fréquence (60 à 70 % des cas), pouvant se révéler par un allongement du TP ou du TCA, une hypofibrinogénémie responsables des hémorragies qui aggraveront le pronostic. Quelques cas de coagulation intravasculaire disséminée associée ont été décrits avec, outre la thrombopénie, des troubles de l'hémostase, une augmentation des D-dimères et des produits de dégradation de la fibrine [8].

L'hypofibrinogénémie a pu être mise sur le compte de la sécrétion d'un activateur de plasminogène par les macrophages activés, aboutissant à de hauts niveaux de plasmine clivant le fibrinogène [36].

L'insuffisance hépatocellulaire peut également être la cause des perturbations du bilan de coagulation associant un TCA allongé, un TP effondré, une diminution parallèle de tous les facteurs de coagulation synthétisés par le foie.

	Larroche et al. [30]	Koh et al. [24]	Bin et al. [26]	Lin et al. [31]	Notre série
Hypofibrinogénémie < 1,5 g/l (%)	39	62	44,3	40	67

Tableau 22: importance de l'hypofibrinogénémie dans notre série et certaines séries récentes.

- Le pourcentage de l'hypofibrinogénémie dans notre étude concorde avec celui de la série de Koh et al.[24], et légèrement supérieur à celui du reste des études rapportées dans notre discussion.

- Un taux de prothrombine (TP) diminué et un temps de céphaline activé (TCA) ont été rapportés dans 44 % des épisodes de nos patients.

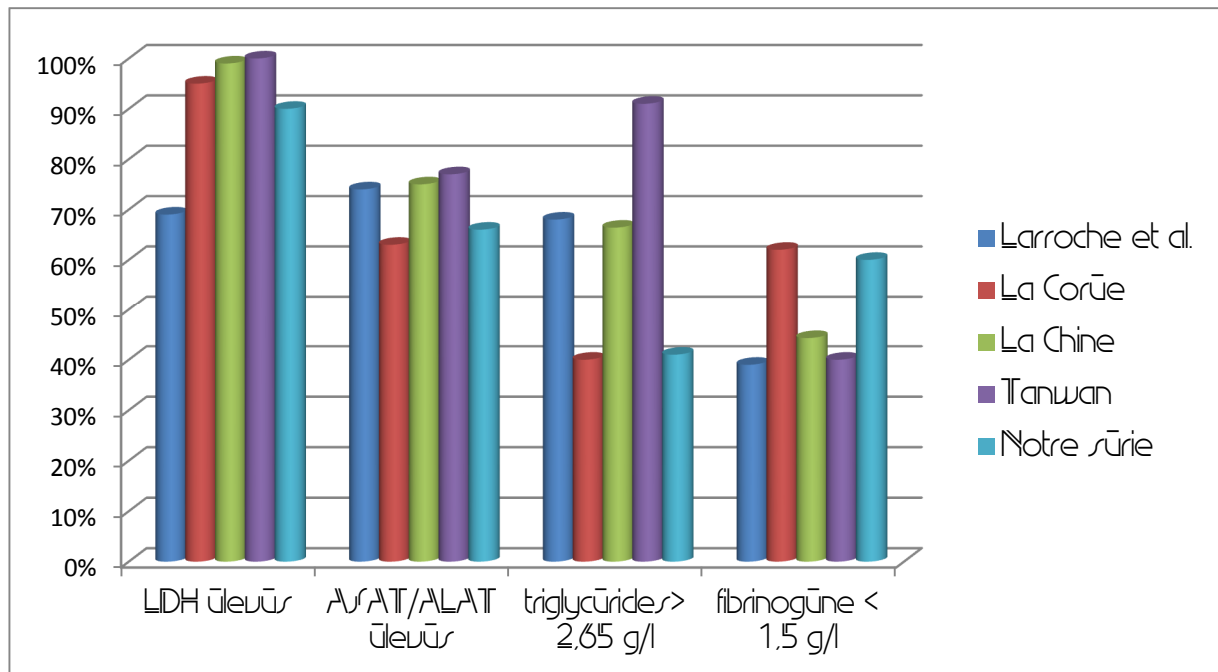


Figure 29: Figure reprũsentant les anomalies biologiques au cours du SAM dans diffũrentes sũries

2.5. Ferritine [12-37] :

- La ferritine est la forme de rũserve du fer, stockũ essentiellement au niveau des hũpatocytes et des macrophages.

- Une grande partie de la ferritine sũrique est glycosylũe (60 ũ 80 %) et provient des macrophages. La fraction non glycosylũe (20 ũ 40 %) provient de la lyse cellulaire.

- Ce marqueur est particulièrement intéressant car il est facilement et rapidement disponible. Les hyperferritinémies sont retrouvées dans différentes pathologies (figure 30) , telles que les néphropathies, les hépatopathies, les pathologies malignes, les infections, rarement supérieures à 500 µg/L, ce qui justifie cette limite dans les recommandations.

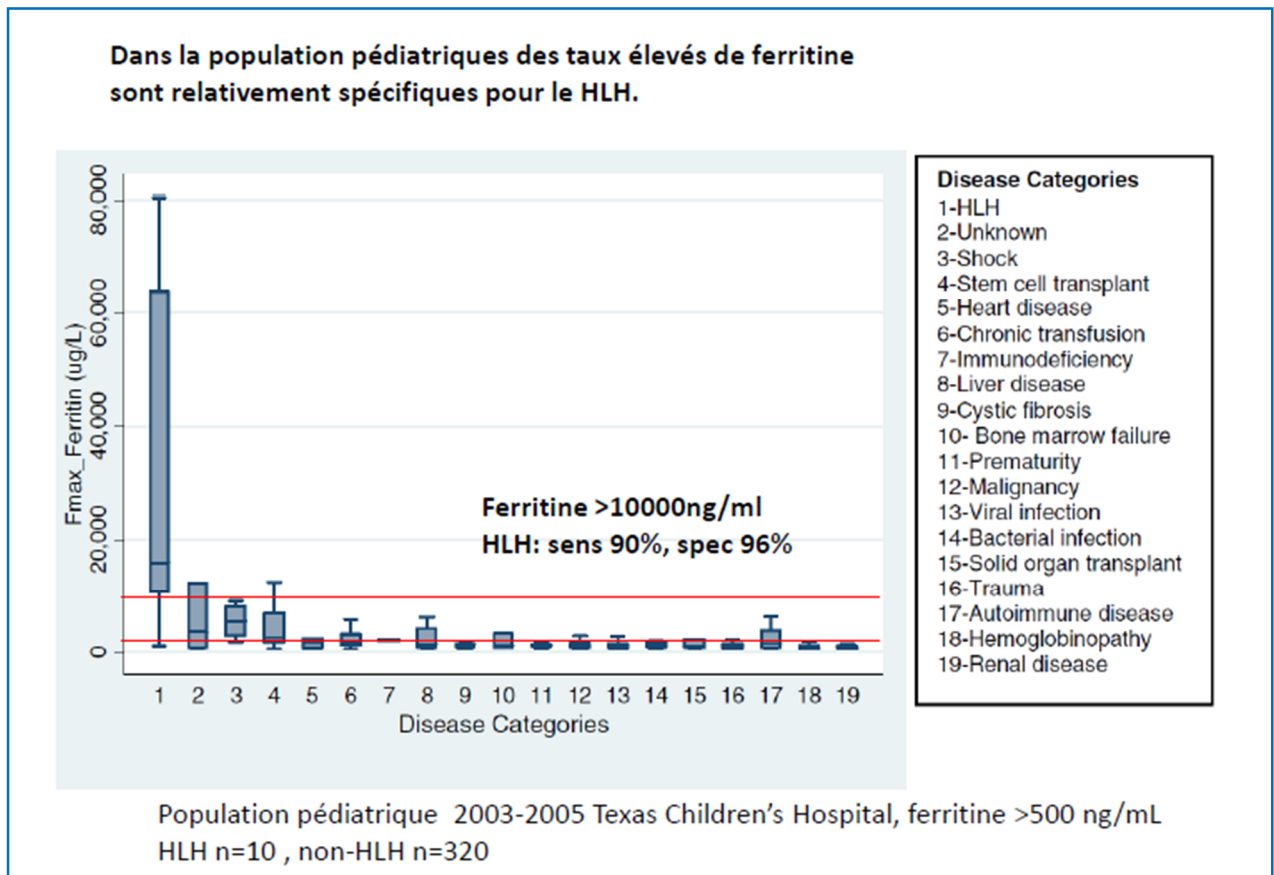


Figure 30: Graphique montrant les différentes causes d'hyperferritinémie chez l'enfant [38]

- Il est essentiel de demander ce dosage à l'admission et de le répéter durant l'hospitalisation car l'élévation peut apparaître durant l'évolution de la

pathologie et est un signe de l'état hyperinflammatoire : Jordan *et al.* préconisent un suivi journalier de la ferritine, dont la concentration est corrélée à l'intensité de l'inflammation et à l'efficacité des traitements.

- Afin d'augmenter la spécificité de ce marqueur pour le diagnostic des SH, Allen et al. proposent un cutt off > 10 000 µg/L, défini dans une cohorte de 330 enfants dont la ferritininémie était > 500 µg/L. Cette limite permettrait le diagnostic de SH dans cette population avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 96 %. Cette spécificité est augmentée à 98 % si on y associe des informations cliniques telles que la fièvre. Cette limite supérieure est maintenant reconnue et recommandée par plusieurs équipes.

- Notons aussi que tous les SAM n'ont pas d'importantes élévations de la ferritine comme l'a suggéré Emmenegr. En effet un seuil de ferritine de 500 ng/l est suffisant pour entrer dans les critères de diagnostics de SAM.

	Larroche et al. [30] 2007	Koh et al. [24] 2014	Bin et al. [26] 2016	Lin et al. [31] 2012	Notre série
Hyperferritinémie >500 ng/ml. (%)	93	90	100	88	92

Tableau 23: Importance de l'hyperferritinémie selon différentes séries.

❖ **Dans notre série :**

- Le dosage de ferritine a été réalisé dans 12 épisodes, un taux de ferritine > à 500 ng/ml a été rapporté dans 92 % des dosages réalisés, ce qui colle à toutes les séries récentes représentées dans notre étude.
- On note aussi que 42 % des hyperferritinémies présentes dans notre série étaient supérieures à 10 000 ng/ml.

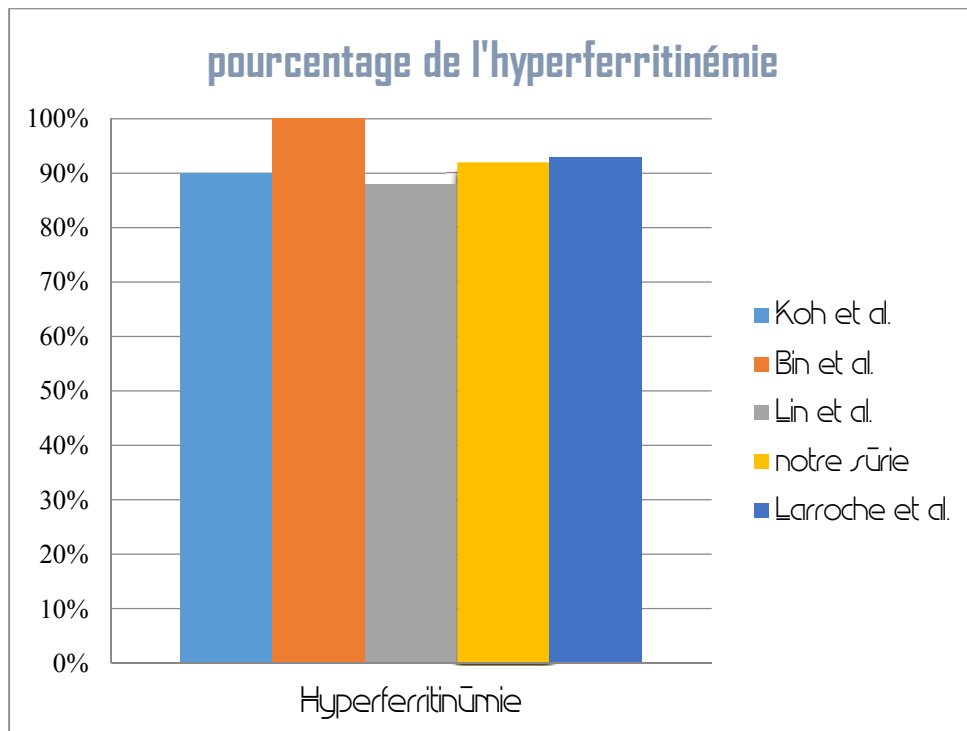


Figure 31: Graphique comparatif de la fréquence de l'hyperferritinémie dans notre série et certaines séries récentes.

- ❖ Il a été également trouvé que l'association de l'hyperferritinémie associée à une baisse du pourcentage de sa fraction glycosylée de moins de 20% est un témoin majeur de SAM [37] :
 - Sujet sain : 50-80% ferritine sérique glycosylée.
 - Pourcentage diminué (entre 20 et 50%): syndrome inflammatoire, néoplasie, infection.
 - Pourcentage effondré (<20%): maladie de Still de l'adulte, syndrome **d'activation macrophagique**, nécrose hépatique massive.
 - Hyperglycosylation (>90%): formes génétiques bénignes d'hyperferritinémie.

2.6. Bilan inflammatoire :

- Une paradoxale normalité de la vitesse de sédimentation (VS) est parfois signalée [36].
- D'une manière générale, la VS et la protéine C réactive (CRP) ne semblent pas influencées par le SAM en lui-même, mais peuvent l'être par des pathologies associées.
- Dans notre étude, on a rapporté un taux élevé du CRP dans 57 % des épisodes, ce résultat est légèrement inférieur à celui de l'étude de Taïwan 85% [31].

2.7. Troubles hydro-électrolytiques :

- Une hyponatrémie fréquente et une hypoprotidémie liées à une hémodilution par probable sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [8-11].
- On peut également observer une insuffisance rénale aigue avec augmentation des taux plasmatiques de l'urée et de la créatinine parfois en rapport avec la toxicité directe de l'IL6 qui est néphrotoxique à doses supraphysiologiques. En effet, l'IL6 peut induire une protéinurie (45% des cas) et une élévation de la créatinine (65% des cas) [1-39].
- Dans notre série, L'hyponatrémie était constatée dans la moitié des cas..

3. Analyse immunologique :

Les anomalies immunologiques causées par le SAM peuvent être mesurées par des tests fonctionnels des macrophages et les cellules NK. Les anomalies les plus spécifiques sont l'effondrement de l'activité des cellules NK et l'augmentation des formes solubles de CD25 et de CD163 [102], qui

correspondent respectivement aux marqueurs d'activation des lymphocytes T et des macrophages. Ces techniques sont néanmoins peu réalisables en routine et n'ont été validées que sur des populations pédiatriques.

3.1. Dosage du sCD25 [12] :

- Correspond à la chaîne alpha du récepteur d'IL-2 sous sa forme sécrétée, appelée CD25 soluble ou sCD25.
- Son dosage reflète l'activation des cellules T. il est considéré comme marqueur d'activité des cellules T dans les HLH.
- Son taux est augmenté dans le SAM, les leucémies lymphoïdes, les lymphomes et dans le rejet de greffe aigu et il est Corrélié à l'activité de pathologies auto-immunes (polyarthrites rhumatoïdes...).
- Une concentration du CD25 soluble $>$ ou $=$ à 2400 UI/l représente un des critères de diagnostic du SAM proposé par Henter et al.[2].

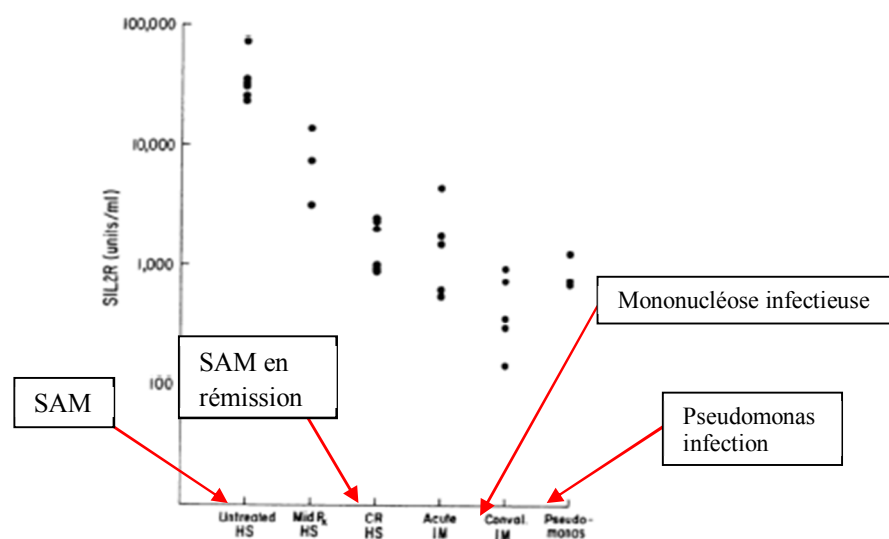


Fig 1. Comparison of SIL2R levels in patients with hemophagocytic syndromes (HS), untreated, on treatment, and in complete clinical remission (CR) with infectious mononucleosis (IM) and Pseudomonas infections.

Figure 32: comparaison des taux de sCD25 au cours de différentes pathologies [40].

3.2. Dosage du CD163 :

- C'est un récepteur scavenger (ou « éboueur ») intervenant dans l'élimination du complexe hémoglobine-haptoglobine, ainsi que de l'hémoglobine seule, mais avec une affinité moindre.

- Il est exprimé sur la membrane des macrophages et des monocytes et existe sous une forme soluble du récepteur dans le plasma sanguin, souvent notée sCD163. Elle dérive du domaine extracellulaire par clivage du segment transmembranaire. Elle est activée dans de nombreuses pathologies inflammatoires [40].

- Le CD163 soluble, relargué par les macrophages activés, a été trouvé à des taux très élevés dans le sérum de malades avec SAM, et ce de façon significative par rapport à des sujets sains ou à des malades avec sepsis ou lymphome sans SAM. De plus, le taux de CD163 soluble était plus élevé chez les malades avec un SAM ayant nécessité une prise en charge en réanimation [30].

- Fonction : c'est un biomarqueur de l'activation des macrophages dans les HLH, sepsis et atteintes hépatiques...

❖ **Plusieurs études ont trouvé que les taux de sCD25 et de sCD163 varient parallèlement avec les taux de la ferritinémie au cours du SAM [41-42].**

3.3. Dosage de cytokines plasmatiques :

Le TNF- α , l'IL-1, IL-6 et l'IFN- γ peuvent être augmentés dans le plasma dans le cadre de SH, mais leurs dosages n'ont pas été retenus dans les critères diagnostiques. Ces paramètres ont été proposés comme marqueurs pronostiques de SH [12].

L'élévation du taux sérique d'interleukine 18 (IL-18) au cours du SAM actif, persistant jusqu'à sa complète régression, a été décrite pour la première fois en 1999 par Takada et al. [43]. Mazodier et al. ont montré une élévation sérique de l'IL-18 libre qui est corrélée positivement avec les taux de ferritine, triglycérides et LDH, et négativement avec l'hémoglobine et le nombre de cellules NK [30].

3.4. Sous-populations lymphocytaires [12] : cryométrie en flux

Les lymphocytes activés expriment à leur surface la molécule HLA-DR. Dans le cadre d'hyperactivation (SH, certaines infections virales), cette expression peut être retrouvée sur plus de 80 % des lymphocytes T CD8+ et persister.

❖ Dans notre série, deux patients ont bénéficié du typage des sous populations lymphocytaires, qui a révélé la présence d'un déficit en molécule HLA-DR chez les deux enfants.

3.5. Mesure de l'activité fonctionnelle des cellules NK in vitro [12]:

- La diminution ou l'absence d'activité cytolytique des cellules NK est un des critères diagnostiques majeurs des SH primaires. Dans les SH secondaires, ce déficit peut être transitoire et donc difficile à mettre en évidence *in vitro*.

- Une approche de la fonction cytotoxique peut se faire facilement *in vitro* en cytométrie en flux, par l'étude de la capacité des cellules NK à dégranuler (expression de CD107a après stimulation) associée à la mesure de la présence de perforine intracellulaire.

- CD107a est une glycoprotéine de surface des granules cytotoxiques intracellulaires dans les lymphocytes T CD8 et les cellules NK. Elle est exprimée à la surface de ces cellules après activation et dégranulation

(exocytose des granules cytotoxiques). On mesure en cytométrie en flux l'expression de CD107a à la surface de cellules mononucléées sanguines après stimulation. Les cellules du patient sont comparées à celle d'un sujet témoin, activées dans les mêmes conditions. Il est possible en parallèle de détecter la présence d'IFN- γ et de TNF- α intracellulaire après perméabilisations membranaire, signe d'activation des cellules NK.

- Une dégranulation normale des cellules NK n'exclut pas le diagnostic de SH, et cette analyse doit être répétée après les traitements. Ceux-ci vont diminuer l'état hyperinflammatoire et l'environnement hypercytokinique des cellules, qui peut agir comme stimulant et masquer un déficit fonctionnel par développement de voies cytolytiques alternatives dans ces conditions particulières d'activation.

- En parallèle à cette analyse fonctionnelle, Il faut rechercher la présence de perforine intracytoplasmique pour mettre en évidence les déficits en cytotoxicité liés à l'absence ou la diminution de perforine sans anomalies de l'exocytose des granules.

4. Cyto-histologie :

- L'observation d'images d'hémophagocytose est un argument fort en faveur du diagnostic de SAM, c'est-à-dire une phagocytose par le macrophage des éléments figurés du sang. L'hémophagocytose peut être cherchée dans tous les organes, les plus accessibles étant la moelle hématopoïétique, le foie, les ganglions et moins souvent la rate. Le myélogramme est l'examen le plus simple à réaliser.

- Cependant, l'hémophagocytose peut être absente au début du SAM et n'être mise en évidence qu'après myélogrammes itératifs et/ou biopsies de moelle ou d'autres organes [44]. Soulignons que l'érythrophagocytose

médullaire n'est pas spécifique du SAM et peut être observée dans les anémies hémolytiques, patients infectés par le VIH, au cours de leucémies lymphoïdes ou myéloïdes, chez des patients polytransfusés voire dans la moelle de sujets normaux [45].

4.1. Myélogramme :

-Le myélogramme reste l'examen le plus sensible. Les histiocytes représentent souvent plus de 5 % des cellules nucléées de la moelle dans ce syndrome ; néanmoins, ils sont parfois très peu nombreux ou difficilement quantifiables.

- Au stade initial, l'activité hématopoïétique peut rester conservée avec une cellularité médullaire normale, voire accrue, notamment en ce qui concerne les mégacaryocytes. La lignée rouge peut apparaître dysplasique. Une plasmocytose et la présence de lymphocytes activés sont fréquemment retrouvées.

- En cours d'évolution s'installe une diminution des précurseurs des lignées érythroïdes et granulocytaires, avec au maximum un aspect d'aplasie myéloïde [46].

-Le pourcentage de macrophages est, pour certains auteurs, un critère diagnostique important, mais aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie.

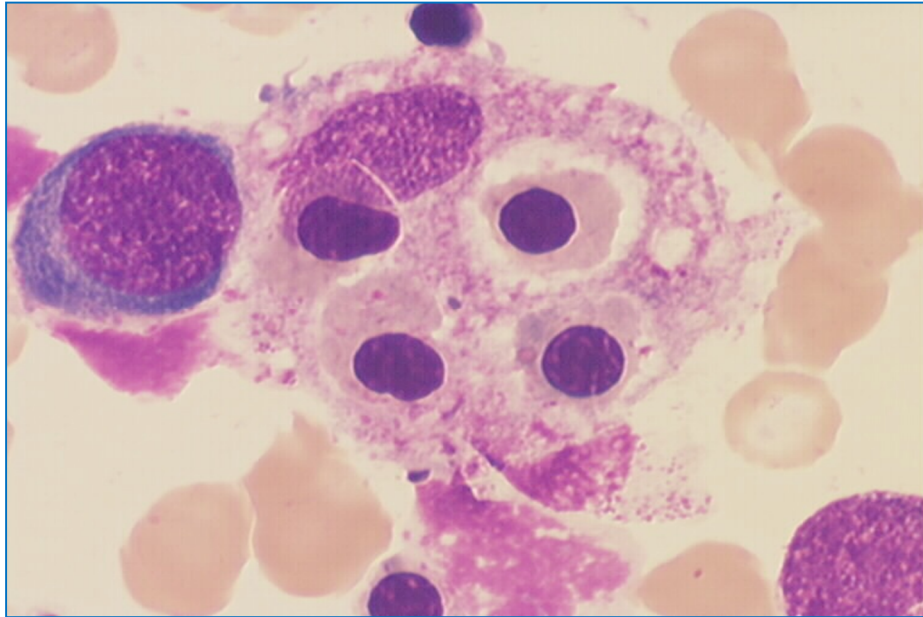


Figure 33: image d'hémophagocytose [47].

- Le contexte étiologique peut être parfois évoqué sur le myélogramme lorsqu'il existe un infiltrat hémopathique lymphomateux, en plus si le myélogramme met en évidence des signes d'activation lymphoïdes, il permet d'évoquer une pathologie virale ou une lymphohistiocytose familiale (LHF) [48].

	Meeths et al. 2015 [23]	Koh et al. 2014 [24]	Bin et al. 2016 [26]	Lin et al. 2012 [31]	Notre série
Hémophagocytose (%)	67	97	72,5	83	63

Tableau 24: Pourcentage des patients présentant une hémophagocytose selon les séries [23-24-26-31] et notre série.

- Dans notre série, la ponction médullaire a été réalisée dans 11 épisodes, la présence d'images d'hémophagocytose a été constatée dans 63 % des myélogrammes. Ces données sont plus au moins en concordance avec celles de Meeths et al. [23] et Bin et al. [26].

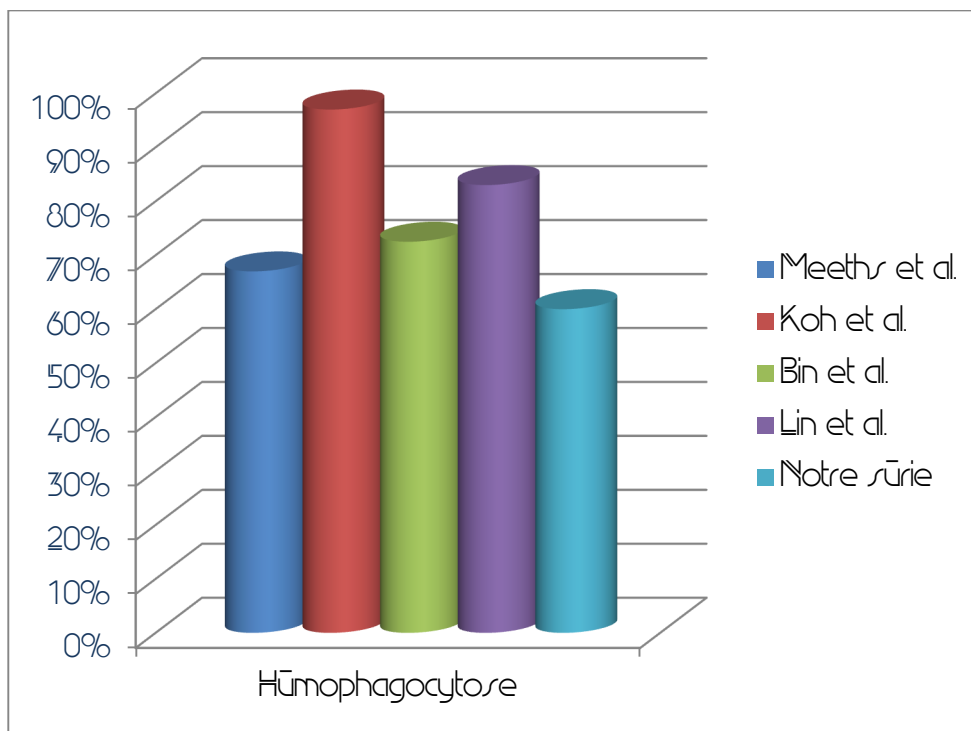


Figure 34: Graphique montrant le pourcentage des personnes présentant une hémophagocytose selon les séries [23-24-26-31] et notre série.

- Le myélogramme est l'examen le plus sensible pour faire le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique, mais d'autres examens cytologiques (cytoponction ganglionnaire, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien) sont parfois informatifs.

4.2. Biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie médullaire paraît moins performante pour la mise en évidence d'histiocytose médullaire et d'hémophagocytose active, elle s'avère particulièrement utile dans la mise en évidence de pathologies associées sous-jacentes (lymphome) et devrait être réalisée de façon concomitante avec le myélogramme, les deux examens apportant des informations différentes [46].

4.3. Biopsie hépatique [30]:

-Le foie est également un organe cible permettant de confirmer histologiquement le diagnostic de SAM. La biopsie hépatique peut être faite par voie transpariétale, mais la voie transjugulaire reste la plus pratiquée en raison de la thrombopénie et des anomalies de l'hémostase fréquentes chez les malades.

-C'est un examen très rentable dans cette pathologie puisque les anomalies hépatiques existent dans 50% des cas. L'examen anatomopathologique du foie retrouve des anomalies aspécifiques avec une infiltration histiocytaire des capillaires sinusoides, des espaces portes et parfois une nécrose hépatocellulaire. Sur une série de 30 patients avec SALH et anomalies hépatiques, de Kerguenec et al. retrouvent une dilatation des capillaires sinusoides et des images d'hémophagocytose chez tous les patients. La biopsie hépatique permettrait de faire un diagnostic étiologique dans 50 % des cas [1].

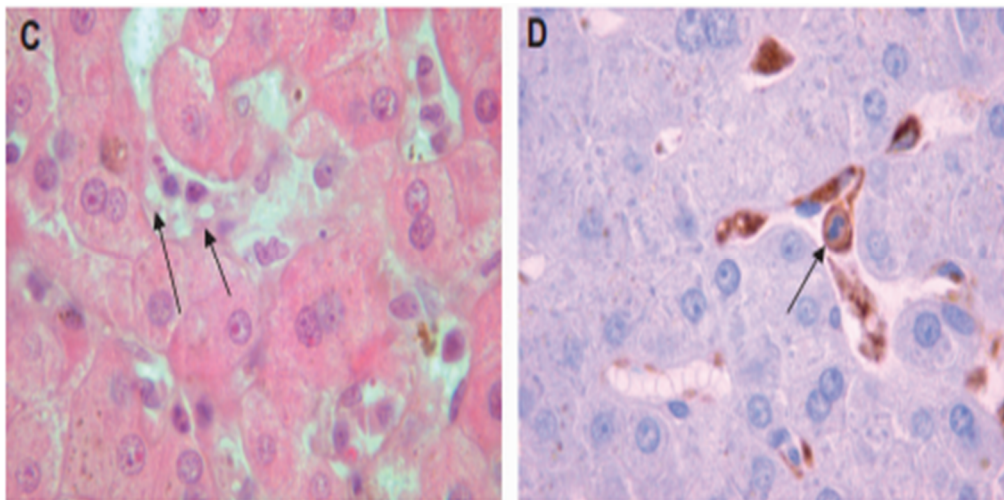


Figure 35: Le cytoplasme des cellules de Kupffer hyperplasiques renferme des hématies (C: flèches) et des polynucléaires neutrophiles phagocytés (D: flèche) [30].

4.4. Biopsie splénique :

- Au niveau splénique une expansion de la pulpe rouge est possible avec prédominance de l'activité hémophagocytaire à ce niveau et une déplétion lymphocytaire de la pulpe blanche [1].

4.5. Biopsie ganglionnaire :

- La biopsie ganglionnaire peut également être utile avec une infiltration histiocytaire qui prédomine au niveau sinusoïdes beaucoup plus qu'au niveau cortical ou paracortical [1]. Lorsqu'elles sont périphériques et accessibles, elles méritent d'être biopsiées.

5. Les critères diagnostiques :

L'objectif de la prise en charge diagnostique est de distinguer un SAM authentique d'une présentation sévère d'infection, de maladie auto-immune ou de maladie néoplasique et en raison des difficultés à porter le diagnostic de SAM (images d'hémophagocytose dans des situations cliniques sans fièvre ou sans cytopénie ou fièvre et cytopénies sans image. . .), Henter et al. ont proposé des critères diagnostiques [2]. Selon ces critères, le diagnostic de syndrome d'activation lymphohistiocytaire est confirmé par un diagnostic moléculaire compatible avec LHF ou la présence d'au moins 5 sur les 8 critères diagnostiques décrits ci-dessous au diagnostic initial en l'absence d'un diagnostic génétique établi ou d'antécédents familiaux. La présence d'une image d'hémophagocytose est un des critères mais il est important de noter que cette image n'est qu'un critère parmi d'autres et qu'elle n'est donc pas suffisante pour affirmer le diagnostic. Les deux derniers critères ne sont pas testables dans la majorité des centres cliniques : la présence d'une diminution de la cytotoxicité des cellules NK et le dosage du CD25 solubles [13].

Ces critères étaient aussi nécessaires pour inclure les enfants atteints de SAM primaires dans des essais thérapeutiques et avoir des populations homogènes [13].

D'après Henter et al. [2] , le diagnostic de SH peut être posé, si 1 des 2 items suivant est rempli :

- ❖ histoire familiale ou diagnostic moléculaire de SH établi (SH primaires) et/ou,
- ❖ 5/8 des critères diagnostiques suivants sont présents :
 - Fièvre.
 - Splénomégalie.
 - cytopénie (2 ou 3 lignées, concerne généralement les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles).
 - hypertriglycémie (> 3 mmol/L ou $> 2,65$ g/L) et/ou hypofibrinogénémie ($< 1,5$ g/L).
 - hémophagocytose mise en évidence dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions.
 - activité des cellules NK diminuée ou absente.
 - hyperferritinémie > 500 µg/L.
 - concentration élevée du récepteur soluble de l'IL-2 : sCD25 $> 2 400$ U/mL.

❖ Dans notre série :

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8
Episode	1	2	3	4	5	6	7	8
Nombre des critères réunis	4	4	4	4	5	Diagnostic moléculaire de		Diagnostic moléculaire
Examens non réalisés	Activité NK sCD25	Activité NK. sCD25. Triglycérides	Activité NK. sCD25. Myélogramme.	Activité NK. sCD25. Myélogramme.	Activité NK. sCD25.	maladie de Griscelli		maladie de Griscelli II

Cas	8		9	10		11
Episode	9	10	11	12	13	14
Nombre de critères réunis	4	5	Diagnostic moléculaire de Maladie de Griscelli	5	5	4
Examens non réalisés	Activité NK sCD25	Activité NK. sCD25. Myélogramme.		Activité NK. sCD25.	Activité NK. sCD25.	Activité NK. sCD25.

Tableau 25: nombre de critères réunis durant chaque épisode.

- Le diagnostic moléculaire de la maladie de Griscelli type 2 a été fait chez 3 patients et s'est revenu positif

- On a réuni les critères minimums nécessaires au diagnostic dans 4 épisodes.

- Dans 6 épisodes, les critères requis n'ont pas été complétés. Le diagnostic a été retenu devant la présence de l'hémophagocytose et/ou des anomalies biologiques très suggestives (ferritinémie très élevée, cytolyse cellulaire et hépatique importante ...) et/ou la gravité du tableau clinique.

- H-Score

Certains auteurs ont remis en question l'applicabilité des critères diagnostiques HLH-2004 à la population adulte en raison des difficultés d'évaluation de certains paramètres (activité des cellules NK et dosage du CD25 soluble) ainsi que leur caractère trop restrictif. L'équipe d'hématologie de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris a élaboré un score diagnostique en 2014 intitulé H-Score « Tableau » à partir d'une cohorte de 312 patients adultes suspects de SAM. Ce score présente l'avantage d'être facilement applicable en pratique clinique ; un H-Score > 169 permet de retenir le diagnostic de SAM, avec une sensibilité de 93%, une spécificité de 86%, une probabilité de SAM > 99% si H-Score > 250 et une probabilité < à 1% si H-Score < à 90 [49]. La grande innovation apportée par cet outil est la prise en compte d'une éventuelle immunosuppression sous-jacente, paramètre dont on sait qu'il joue un rôle majeur dans la survenue du SAM .(<http://saintantoine.aphp.fr/score/>)

❖ Une récente étude rétrospective, réalisée au Luxembourg par *Debaugnies et al.* [50] incluant des patients « enfants et adultes » et chez qui le diagnostic de SAM a été suspecté, a montré que les éléments diagnostiques de l'H-Score ont été plus approprié pour établir un diagnostic de SAM secondaire chez l'enfant (et l'adulte) que les critères HLH-2004 avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 80 %. Cette étude avait comme objectif de comparer les performances des critères diagnostique HLH-2004 avec celles de l'H-Score chez l'enfant et l'adulte.

Paramètre	Points attribués		
Immunosuppression sous-jacente	0 : Non		18 : Oui
Température (°C)	0 : 39.4	33 : 38.4 -> 39.4	49 : > 39.4
Organomégalie	0 : non	23 : HMG or SMG	38 : HMG et SMG
Nombre de cytopénies	0 : 1 lignée	24 : 2 lignées	34 : 3 lignées
Ferritine (ng/mL)	0 : < 2000	35 : 2 000 -> 6 000	50 : > 6 000
Triglycérides (mmol/L)	0 : < 1.5	44 : 1.5 -> 4	64 : > 4
Fibrinogène (mg/L)	0 : > 2.5		30 : < ou = 2.5
ASAT (UI/L)	0 : < 30		19 : > ou = 30
Images d'hémophagocytose	0 : non		35 : oui

Tableau 26: Critères de l'H-Score [49].

III. Diagnostic différentiel :

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

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

Comme nous l'avons décrit précédemment, la fièvre, dans le syndrome d'activation macrophagique, est constante, domine souvent le tableau clinique, persiste, en général, plus de 7 jours. Son absence doit faire remettre en cause le diagnostic.

La fièvre prolongée peut être paradoxalement un motif fréquent de consultation aux urgences, liée à l'anxiété familiale, notamment chez le nourrisson.

Il n'est pas possible de discuter tous les diagnostics d'une fièvre (souvent prolongée). Celui-ci est souvent complexe et il repose avant tout sur l'interrogatoire et la recherche des circonstances de survenue, la connaissance des antécédents en tenant compte particulièrement de ceux à type de lymphome ou de maladie hématologique, de cancer, de chimiothérapie, de maladie systémique, etc., dans lesquels se développe, avant tout, le SAM. Outre ces éléments d'interrogatoire, l'examen clinique minutieux, l'interprétation des

examens biologiques, l'aide des examens radiologiques et immunologiques et finalement la ponction médullaire permettront le diagnostic [11]. Le dosage de la ferritine paraît également d'un bon apport.

✖ Palazzi et al. ont proposé un modèle d'investigation de SAM dans le cadre d'une fièvre apparemment d'origine inconnue représentée dans le tableau ci-dessous [11].

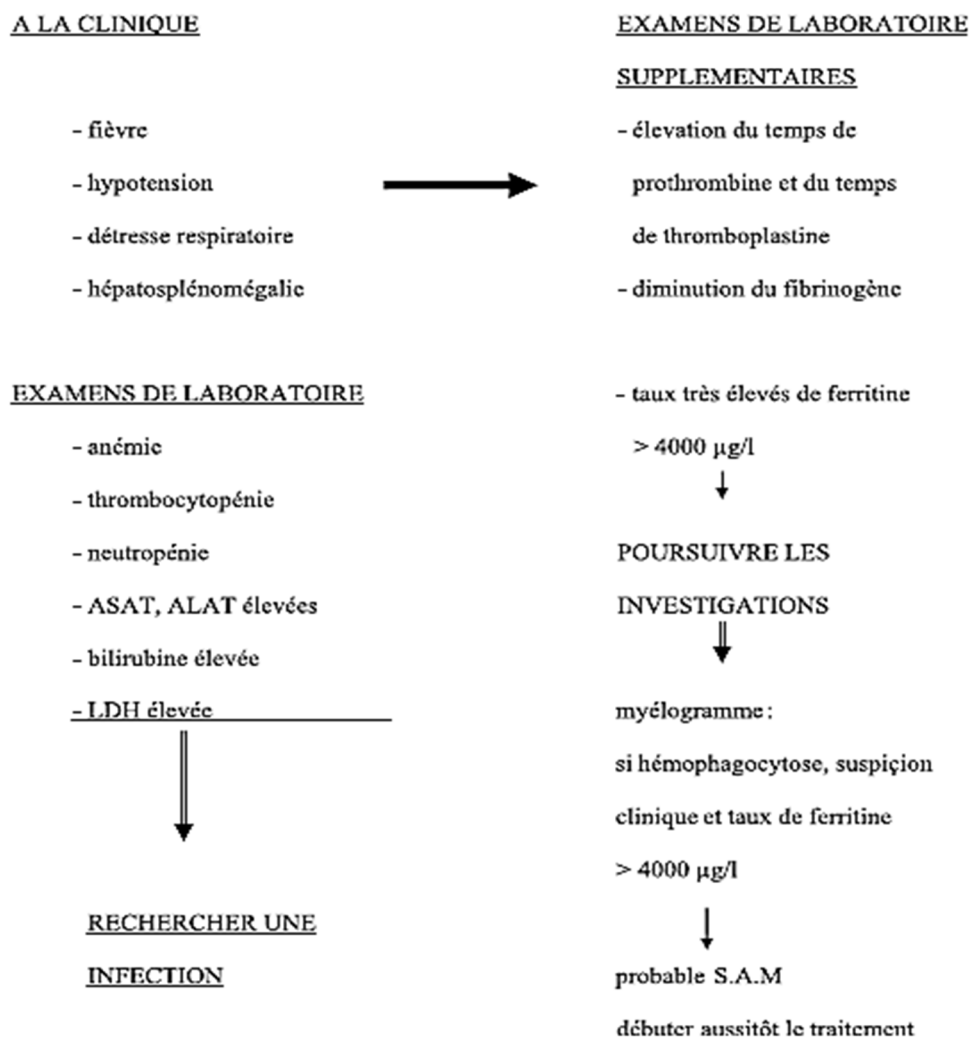


Figure 36: modèle d'investigation de SAM dans le cadre d'une fièvre apparemment d'origine inconnue [11].

IV. Recherche étiologique :

En pratique, le diagnostic de SALH est évoqué devant une fièvre associée à une bi-(ou pan)-cytopénie, une hyperferritinémie et hypertriglycémie, avec une image d'hémophagocytose retrouvée sur le myélogramme.

Les situations pathologiques associées à la survenue d'un syndrome hémophagocytaire sont diverses, le plus souvent marquées par un état « dysimmunitaire » sous-jacent. Henter et le Study Group of the Histiocyte Society distinguent les formes primitives et héréditaires de syndrome hémophagocytaire, représentées par la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique survenant dans l'enfance, et les formes secondaires qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital des patients, et surtout sont celles qui posent le plus de problème de diagnostic puisqu'elles surviennent habituellement associées à des thérapeutiques immunosuppressives, une affection maligne, auto-immune ou encore infectieuse [14].

Chez l'enfant, un SALH primaire doit être évoqué et une prise en charge spécialisée en immuno-hématologie pédiatrique est requise.

1. Les SAM primaires ou lymphohistiocytoses hémophagocytaires génétiques :

Cinq formes de lymphohistiocytoses familiales ont été décrites ainsi que quatre autres affections génétiques, dans lesquelles l'HLH est uniquement une manifestation au sein d'un tableau clinique plus complexe : le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli, et les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'X de type 1 (syndrome de Purtilo) et de type 2.

Tous ces syndromes ont en commun un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et/ou des cellules Natural Killer(NK). Ils se révèlent chez l'enfant ou l'adulte jeune à l'occasion souvent d'une infection intercurrente. L'évolution est fatale sans traitement. Les anomalies génétiques responsables du déficit immunitaire observé dans le SAM sont pour la plupart individualisées et permettent de mieux comprendre la physiopathologie de ces SAM et d'appréhender la physiopathologie des formes secondaires ou réactionnelles [13].

❖ Les lymphohistiosytoses familiales [3-13] :

Il s'agit de la pathologie la plus fréquente parmi les SAM primaires.

La transmission de la LHF se fait selon le mode autosomique récessif. Malgré une hétérogénéité importante sur le plan génétique, on observe une présentation clinique très homogène pour les patients atteints des différentes formes de LHF.

Le premier locus identifié étant associé à la LHF est situé en 9q21. 3-22. Cette forme a été appelée LHF de type 1. À ce jour, aucun gène responsable n'a été identifié dans cette région. D'autres études ont révélé l'existence d'autres formes avec au moins quatre gènes différents, qui codent respectivement pour les protéines perforin *PRF 1* (LHF de type 2), MUNC 13.4 *UNC 13D* (LHF de type 3), syntaxin 11 *STX11* (LHF de type 4), et MUNC18.2 ou *syntaxin-binding protein 2 STXBP2* (LHF de type 5). Toutes ces protéines jouent un rôle clef dans la cytotoxicité lymphocytaire, dépendantes des granules lytiques des cellules *natural killer*(NK) et des lymphocytes T cytotoxiques, un mécanisme effecteur indispensable pour ces cellules au fonctionnement de la lyse au niveau de la synapse immunologique. Un défaut dans l'exocytose des granules lytiques

résulte en une réponse immune anormale et non contrôlée avec activation et expansion de cellules T CD8+, d'histiocytes et de macrophages. Pour les familles avec identification de l'anomalie génétique en cause, un diagnostic prénatal devient possible.

Chez un individu sain, lors d'une stimulation par un agent infectieux, des lymphocytes T CD8+spécifiques d'antigène vont subir une expansion clonale. Les cellules infectées seront éliminées grâce à la fonction cytotoxique des lymphocytes activés qui sécrètent des cytokines telles que l'INF γ . La réponse immunitaire à médiation cellulaire se termine dès que l'infection est contrôlée. Un nombre restreint de cellules CD8+mémoire persistera. Alors que chez les patients atteints de lymphohistiocytose familiale (LHF), il existe un défaut des mécanismes de cytotoxicité. Ainsi les cellules T CD8 activées, incapables d'accomplir la cytolysse des cellules infectées, montrent une expansion massive et non contrôlée. Ces lymphocytes activés sécrètent des quantités importantes d'INF γ , induisant une activation secondaire de macrophages avec production de cytokines pro-inflammatoires. Des lymphocytes et macrophages activés infiltrent les différents tissus dans lesquels on peut observer des images d'hémophagocytose ainsi qu'une nécrose.

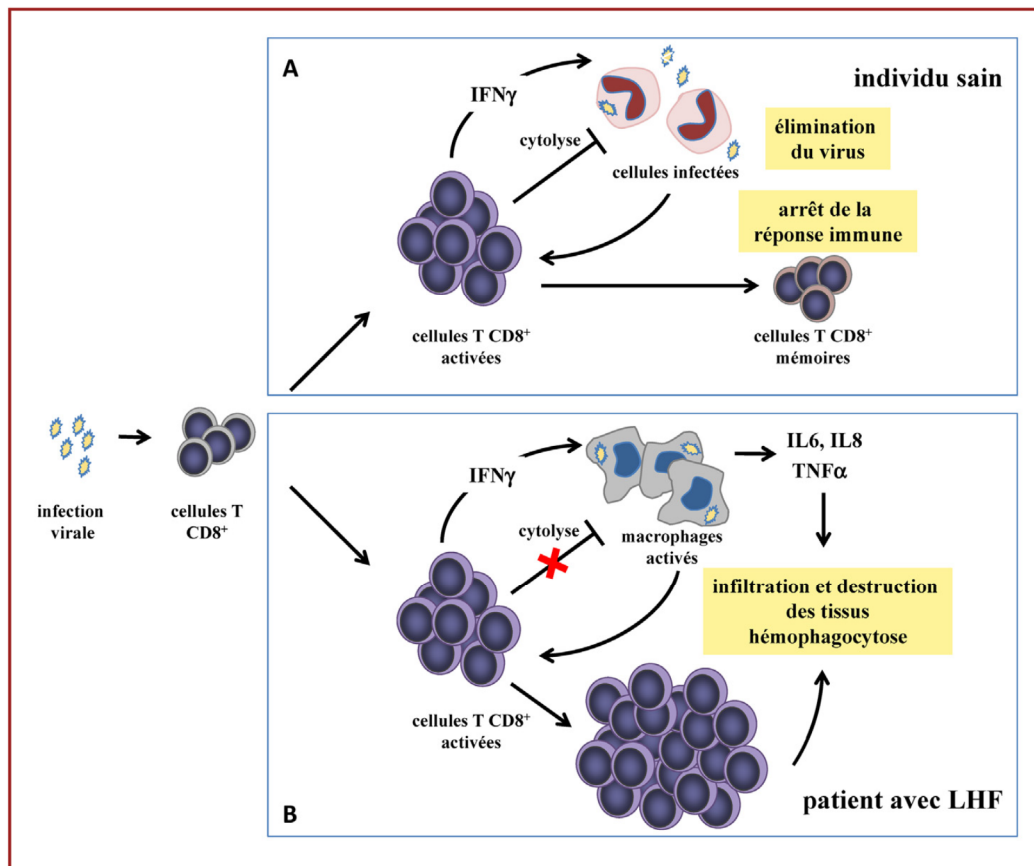


Figure 37: La cytotoxicité cellulaire T. A. Chez un individu sain B : En cas de SAM familial [3].

- La présentation clinique est celle d'un SAM mais il faut noter la fréquence des atteintes du système nerveux central (50 %) de mauvais pronostic.
- L'approche thérapeutique est également la même pour toutes les formes.
- C'est dans cette pathologie qu'ont été réalisés les seuls essais thérapeutiques conduits dans les SAM et qui ont montré l'importance de la chimiothérapie en particulier de l'étoposide (VP16) et des immunosuppresseurs pour contrôler le SAM. La guérison chez ces enfants ne peut être obtenue qu'avec une allogreffe de moelle.

❖ **Syndrome de Griscelli associé à un SHP: Gène Rab27A [51]:**

Le syndrome de Griscelli est une pathologie rare, transmise selon un mode autosomique récessif.



Figure 38 : Albinisme partiel, reflet argenté des cheveux et des sourcils en plus d'un ictère cutané [52]. (Série shop)

Les patients atteints de ce syndrome présentent *une hypopigmentation de la peau et des cheveux très caractéristique*, avec macroscopiquement des reflets gris argentés des cheveux et microscopiquement la présence d'agrégats de pigment dans la gaine du cheveu. Chez la plupart de ces patients, cette hypopigmentation caractéristique est associée à l'apparition d'un syndrome hémophagocytaire, également appelé « *phase accélérée de la maladie* », qui résulte d'un défaut cytotoxique des lymphocytes et des cellules NK.

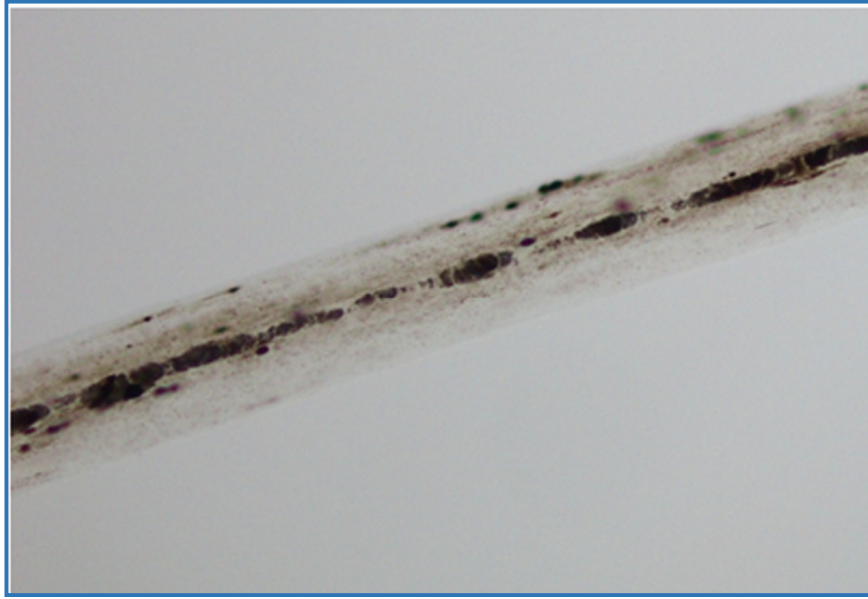


Figure 39 : Aspect microscopique du cheveu montrant une Répartition de la mélanine en larges mottes caractéristiques du syndrome de Griscelli [132].

Le syndrome de Griscelli a été localisé sur le chromosome 15 (15q21-q22). Le gène RAB27A, localisé dans cette région et codant pour un membre des petites protéines GTPase, a été montré responsable de cette forme immunitaire de la pathologie.

Le gène RAB27A, comporte 7 exons et code pour une protéine de 221 acides aminés largement distribuée, bien qu'absente au niveau du cerveau. Comme pour le défaut en MUNC 13-4 (dans la LHF de type 3), l'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺ et des cellules NK est défectueuse malgré la présence des protéines lytiques.

La protéine Rab27a appartient à la famille des protéines Rab impliquées dans le transport vésiculaire intracellulaire, ici sur la voie de sécrétion régulée des granules cytotoxiques. Rab27a agit en amont de Munc13-4, et semble indispensable au transport terminal des granules cytotoxiques jusqu'à leur lieu de sécrétion au niveau de la membrane plasmique du lymphocyte.

Les études de microscopie électronique réalisées dans des lymphocytes T déficients pour Rab27a, montrent en effet que ces cellules peuvent former des conjugués avec les cellules cibles et peuvent polariser leur machinerie de sécrétion. Cependant, les granules cytotoxiques polarisés sont incapables de s'arrimer au niveau de la membrane plasmique de la synapse immunologique (SI). Pour permettre l'arrimage des granules cytotoxiques matures au niveau de la SI, Rab27a interagit avec plusieurs effecteurs, entre autres des protéines appartenant à la famille des protéines « synaptotagmin-like ». Un défaut de la protéine Rab27a définit le syndrome de Griscelli de type 2.

Dans de rares cas, l'hypopigmentation caractéristique du syndrome de Griscelli peut également être observée en association à des troubles neurologiques précoces et sévères, avec ataxie et retard psychomoteur majeur **en dehors de tout contexte de syndrome hémophagocytaire**. Cette autre forme du syndrome de Griscelli de type 1 qui résulte d'une mutation du gène codant pour la myosine 5a (MYO5A), également localisé en 15q21-22. La myosine 5a est un moteur moléculaire capable de déplacer des vésicules et leur contenu le long des filaments d'actine vers leur lieu de déchargement. Comme la protéine Rab27a, la myosine 5a participe aux phases terminales du transport des mélanosomes dans les mélanocytes. Par contre, elle n'est pas nécessaire à la sécrétion du contenu des granules.

Cette même hypopigmentation a pu être rapportée, mais observée de façon isolée, chez des patients présentant une anomalie du gène codant pour la mélanophiline (MLPH), protéine exclusivement exprimée dans le mélanocyte, définissant le syndrome de Griscelli de type 3.

Les études fonctionnelles, réalisées en particulier dans les trois modèles murins du syndrome de Griscelli, ont mis en évidence la nécessité de la formation d'un complexe tri-partite Rab27a-mélanophiline-myosineVa, nécessaire au transport des mélanosomes le long des filaments d'actine, en périphérie des mélanocytes, permettant le transfert du pigment aux kératinocytes adjacents. Un défaut de l'une ou l'autre de ces protéines conduit au même phénotype pigmentaire. Par contre, Rab27a est la seule de ces trois protéines, dont la fonction est nécessaire au transport des granules lytiques et donc à la fonction cytotoxique des lymphocytes T et des cellules NK. **Parmi les patients présentant un syndrome de Griscelli, seuls ceux ayant une anomalie de Rab27a développent un syndrome hémophagocytaire, confirmant le lien direct existant entre fonction cytotoxique et expression d'un syndrome hémophagocytaire.**

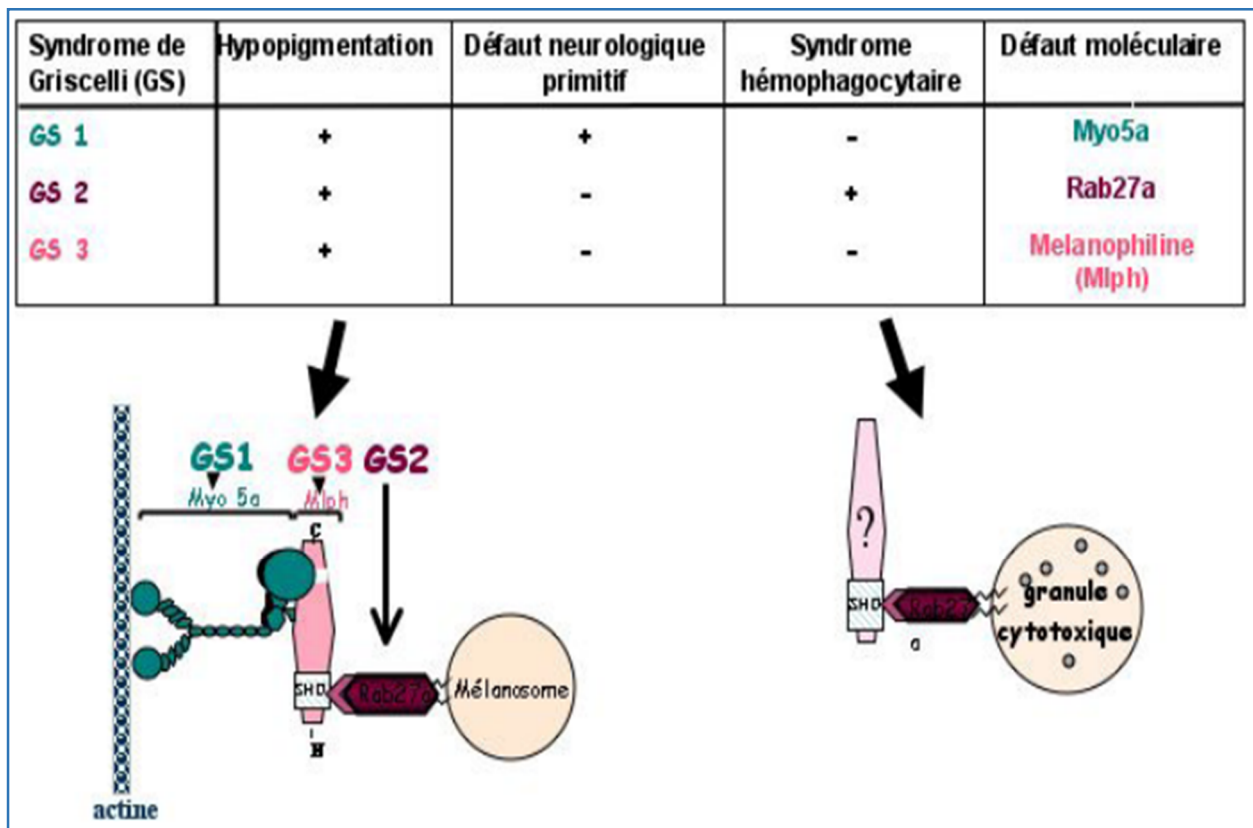


Figure 40: Expression phénotypique et défauts moléculaires associés aux trois formes du syndrome de Griscelli [51].

Depuis sa première description, par Griscelli et al. [54] en 1978, plus de 60 cas ont été rapportés, dont la majorité sont issus du pourtour méditerranéen.

❖ **Syndrome de Griscelli avec une pigmentation cutanée normale [55]:**

Une étude récente a identifié des patients porteurs des mutations biallélique en Rab27a qui présentent un syndrome de Griscelli type 2 avec un phénotype pigmentaire normal. Chez ses patients, les mutations entraînent une perturbation de l'interaction entre Rab27a et Munc13-4 sans dissocier l'interaction entre la mélanophiline et Rab27a d'où la pigmentation normale.

Le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) [51]:

Le syndrome de Chediak-Higashi est une affection rare, héritée selon un mode autosomique récessif, phénotypiquement très proche du syndrome de Griscelli de type 2, qui associe un albinisme oculo-cutané partiel et un défaut de l'activité cytotoxique des lymphocytes T et des cellules Natural Killer. La principale complication du CHS est l'apparition d'un syndrome hémophagocytaire, souvent au cours de la première décennie. Le diagnostic du CHS est facilité par l'étude de l'aspect microscopique des cheveux qui met en évidence la présence d'agrégats de pigment beaucoup plus fins qu'en cas du syndrome de Griscelli. Le signe pathognomonique de la maladie est la présence de granulations intracytoplasmiques géantes dans la plupart des cellules de l'organisme observée uniquement dans le CHS, impliquant en particulier les granules lytiques et les mélanosomes.

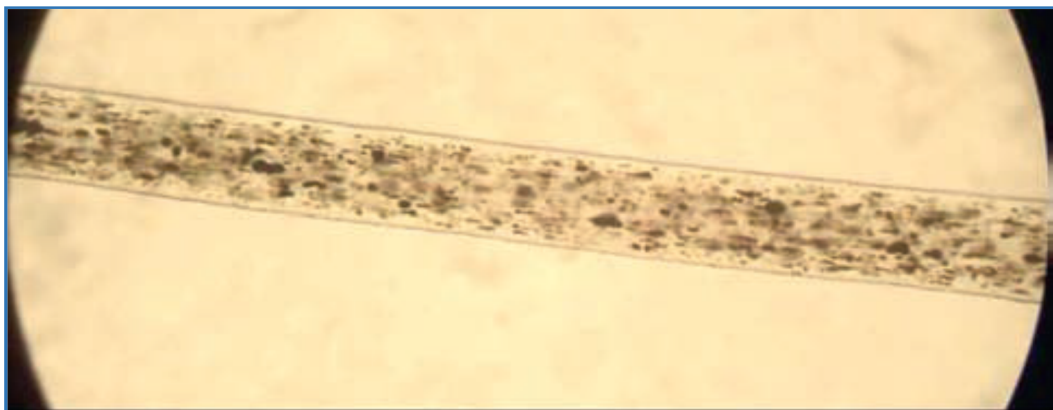


Figure 41: Aspect microscopique du cheveu en cas du syndrome de Chidiak-Higashi [56].

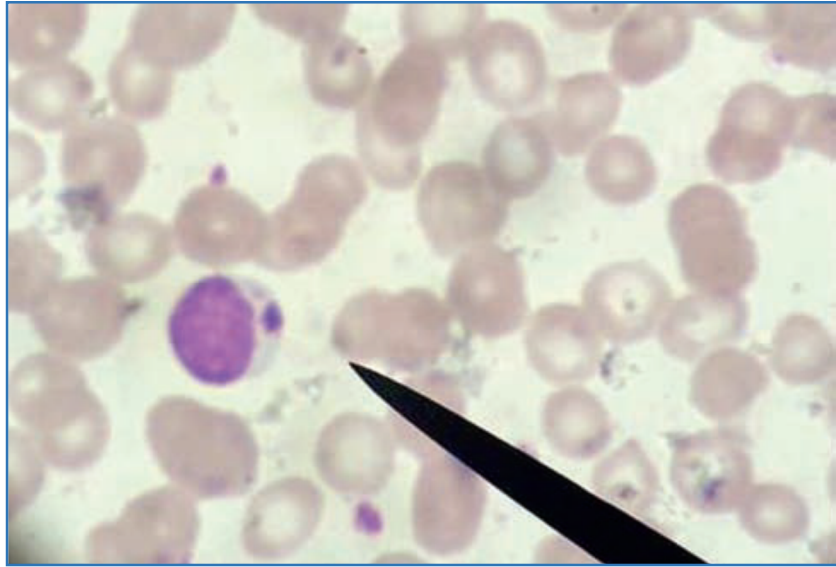


Figure 42: Frottis sanguin montrant la présence de granulations intracytoplasmiques géantes dans un lymphocyte chez un patient porteur du CHS [56].

Les sujets qui atteignent l'âge adulte, avec ou sans complications liées aux conséquences du syndrome hémophagocytaire, présentent souvent des troubles neurologiques, à titre de retard mental, de déclin intellectuel progressif et/ou de neuropathie périphérique. Il reste à déterminer si ces manifestations neurologiques sont primitives ou la conséquence d'une infiltration cérébrale liée à un épisode de syndrome hémophagocytaire passé inaperçu.

Des troubles neurologiques progressifs avec une ataxie et des signes de neuropathie périphérique ont été rapportés chez plusieurs patients atteints de syndrome de Chediak-Higashi, vingt ans après avoir reçu une greffe de moelle osseuse suggérant un rôle direct de la protéine CHS/LYST au niveau du système nerveux. Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent le défaut observé ne sont toujours pas bien compris, en dépit de nombreuses études.

Les syndromes lymphoprolifératifs liés à l’X (syndrome de Purtilo) [13-

51] :

Le syndrome de Purtilo, également appelé syndrome lymphoprolifératif lié à l’X, est une immunodéficience primaire rare de transmission liée au chromosome X, principalement caractérisée par une sensibilité et une réponse inappropriée à l’infection par le virus Epstein-Barr (EBV). Dans 60% des cas, les patients souffrent d’une mononucléose infectieuse sévère qui est fréquemment associée à un syndrome hémophagocytaire similaire à celui observé dans les formes héréditaires causées par des défauts des fonctions cytotoxiques des lymphocytes CD8⁺ et des cellules NK. Les patients ont un risque accru de développer des lymphomes, et présentent souvent une hypogammaglobulinémie qui peut-être présente avant même le syndrome hémophagocytaire.

Le mode de révélation est une mononucléose fulminante chez la moitié des enfants, fatale le plus souvent. Les autres modes de révélation sont une hypogammaglobulinémie ou une agammaglobulinémie, un lymphome malin non hodgkinien. Des vascularites ont également été rapportées.

Deux gènes responsables de ce syndrome sont connus. Le premier est le gène SH2D1A codant pour la protéine SAP « SLAM-associated protein ». Cette protéine est exprimée sur les lymphocytes T, B et NK. Elle permet la transduction d’un signal d’activation conduisant à une activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK et semble jouer un rôle clef dans la cytotoxicité anti-EBV. Le deuxième est le gène BIRC4 codant pour la protéine XIAP. Dans cette deuxième forme, il n’y a pas de risque accru de lymphome mais une forme de colite hémorragique.

Le syndrome de Hermansky-Pudlak de type II (HPS2) [51] :

Un groupe de maladies génétiques, le syndrome de Hermansky-Pudlak (HPS), associe un albinisme partiel (hypopigmentation de la peau, des cheveux et des yeux) avec des troubles de la coagulation et une susceptibilité aux infections bactériennes. Ces signes cliniques sont associés à une absence de granules denses dans les plaquettes, à une réduction du nombre des mélanocytes, et à une neutropénie constitutive.

Il y a 8 types de syndromes de Hermansky-Pudlak, qui ont des causes génétiques et des manifestations cliniques différentes.

Dans le cas du syndrome d'Hermansky Pudlak de type 2, c'est le gène AP3B1, situé sur le locus 5q14.1, qui est affecté. La protéine AP-3 (adaptor protein 3) est un complexe cytoplasmique ubiquiste qui permet le transport des protéines depuis l'appareil de Golgi et le système réticulé jusqu'aux organites liés aux endolysosomes. Fontana et al. montrent que chez les patients atteints, l'activité cytotoxique des cellules NK et des polynucléaires neutrophiles est très diminuée, même lorsque les cellules NK sont activées par l'IL-2. Les cellules NK non stimulées présentent une diminution de l'excrétion de perforine, ce qui engendre un défaut d'activité cytotoxique. Ce manque d'activité cytotoxique pourrait contribuer à l'apparition de syndrome hémophagocytaire dans le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2

Maladie	Phénotype	Gène (localisation, nom)	Fonction de la protéine
FHL 1	Lymphohistiocytose hémophagocytaire	9q21.3-22	Inconnue
FHL 2		Gène PRF1 : 10q21-22	Perforine : Formation de pores membranaires, activité cytotoxique
FHL 3		Gène hMunc 13-4 : 17q25	Exocytose des granules cytotoxiques
FHL 4		Gène STX 11 (Syntaxine 11)	Fusion membranaire
FHL 5		Gène STXBP2 ou Munc 18-2	Fusion membranaire
Syndrome de Griscelli type 2	Albinisme partiel, infections récurrentes, SHP	15q21-22 = RAB27A	Transport des mélanosomes, exocytose des granules cytotoxiques
Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)	Albinisme partiel, infections récurrentes, SHP, lysosomes de taille augmentée	1q42.1-24.2 = CHS1	Transport et/ou fusion des lysosomes Adressage des protéines dans les vésicules lysosomales
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP)	Mononucléose infectieuse avec SHP, lymphomes, dysgammaflobulinémie	Xq25	SAP (SLAM associated protein) Modulation des signaux des récepteurs SLAM (exprimés par les Lymphocytes T et NK)
Syndrome de Hermansky-Pudlak type 2		AP3B1	Adressage des protéines lysosomales

Tableau 27: Anomalies génétiques à l'origine du syndrome d'activation macrophagique.

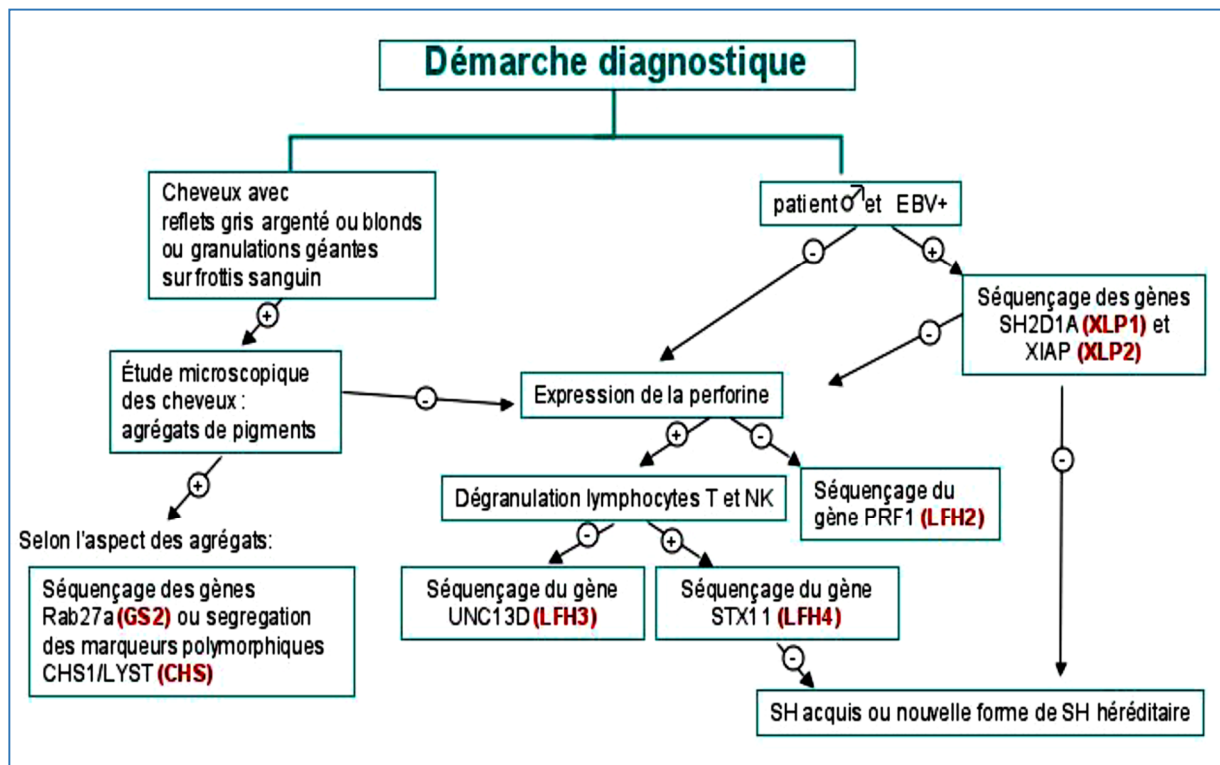


Figure 43: Démarche diagnostique devant un cas pédiatrique suspect de syndrome hémophagocytaire primitif [51].

2. Les SAM secondaires ou réactionnels :

La première description d'un SHP réactionnel a été faite par Risdall et al. Il s'agissait de SHP viro-induit. Depuis, de nombreuses autres causes ont été décrites et diagnostiquées [57].

Il peut être rencontré à tous les âges mais le plus souvent chez l'adulte, l'activation lymphohistiocytaire y est ici secondaire à des pathologies infectieuses (50 % des cas), lymphoïdes ou tumorales malignes (30 %), ou auto-immunes (5 à 10 %) [57].

La plupart des études publiées montrent que le SAM se déclenche souvent chez des patients « à risque », qui présentent des pathologies annexes, telles que des immunodéficiences, des lymphomes, ou des anomalies du collagène [57].

Il n'est pas exclu que ces formes « secondaires/réactionnelles » soient favorisées par une prédisposition génétique de types mutations hypomorphes [57].

❖ **Le SAM lié à un processus tumoral :**

Un SALH peut compliquer ou révéler une hémopathie ou une néoplasie ce qui peut masquer les symptômes liés à la tumeur. Il s'agit, dans les séries européennes de lymphomes B diffus à grandes cellules ou de maladies de Hodgkin (en particulier associés à EBV et au VIH), et dans les séries asiatiques de lymphomes non hodgkinien T ou NK. Les autres néoplasies pourvoyeuses de SALH sont les tumeurs solides (carcinome gastrique ou ovarien, thymome, sarcome, cancer pulmonaire à petites cellules, tumeurs germinales). Les leucémies aiguës ne sont qu'exceptionnellement associées à un SALH. Les hémopathies de bas grade non transformées ne s'accompagnent habituellement pas de SALH [58].

Dans certains cas, le plus souvent des lymphomes ou des leucémies à lymphocytes T, les cellules tumorales produisent une quantité excessive de cytokines pro-inflammatoires, qui activent les macrophages et déclenchent une lymphohistiocytose hémophagocytaire. Dans d'autres cas, les leucémies B et les tumeurs des cellules germinales notamment, le SAM est plus tardif. En effet, le processus néoplasique entraîne une immunodéficiences secondaire, ce qui peut permettre la mise en place d'une infection sévère. L'immunodéficiences empêche une clearance suffisante des antigènes, des agents infectieux, et des cellules

présentatrices d'antigènes, ce qui entraîne une suractivation du système immunitaire, et un SHP [57].

❖ **Le SAM Lié à un phénomène infectieux [57]:**

Les infections sont la cause d'environ la moitié des SHP. Elles fournissent au moins 2 facteurs pro-inflammatoires importants : les antigènes, qui sont nécessaires à la génération d'une réponse spécifique, et les adjuvants, qui fournissent un premier stimulus aux cellules de l'immunité humorale.

Théoriquement, n'importe quelle infection peut créer une stimulation suffisante pour entraîner une hypercytokinémie (celui-ci pouvant ainsi correspondre à la forme historique dite « maligne » de toute infection), mais on constate que certaines infections sont plus fréquentes que d'autres. La fréquence relative des différentes causes infectieuses de syndrome hémophagocytaire varie selon la zone géographique. Dans les pays occidentaux, ce sont les infections virales qui sont le plus fréquemment la cause. *Reiner et Spivak* décrivent 56% de SHP viro-induits et 18% de SHP bactériu-induits. *Wong et Chan*, dans une étude conduite à Hong Kong, recensent 71% d'étiologie bactérienne (dont la moitié de coques Gram +).

Selon *Sailler et al.* Et *Rouphael et al.*, les infections virales liées virus du groupe herpès (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV-8, HHV-6) sont responsables de près de la moitié des cas des SALH d'origine infectieuse, notamment chez les patients immunodéprimés. Viennent ensuite les mycobactéries, les bactéries pyogènes (notamment salmonelles) ou intracellulaires (dont les mycoplasmes, rickettsies, erlichiae ou babesiae), les parasites (notamment leishmania, plasmodium falciparum, pneumocystis, primo-infection toxoplasmique, etc.), les

champignons (notamment histoplasmosse, cryptococcose) et les autres virus (notamment rougeole, grippe, VRS, etc.).

Très souvent, il y a une pathologie sous-jacente lorsqu'un SAM a lieu au cours d'un processus infectieux. Cette pathologie compromet l'efficacité du système immunitaire : lymphome, SIDA, thérapie immunosuppressive liée à une transplantation d'organe, etc.

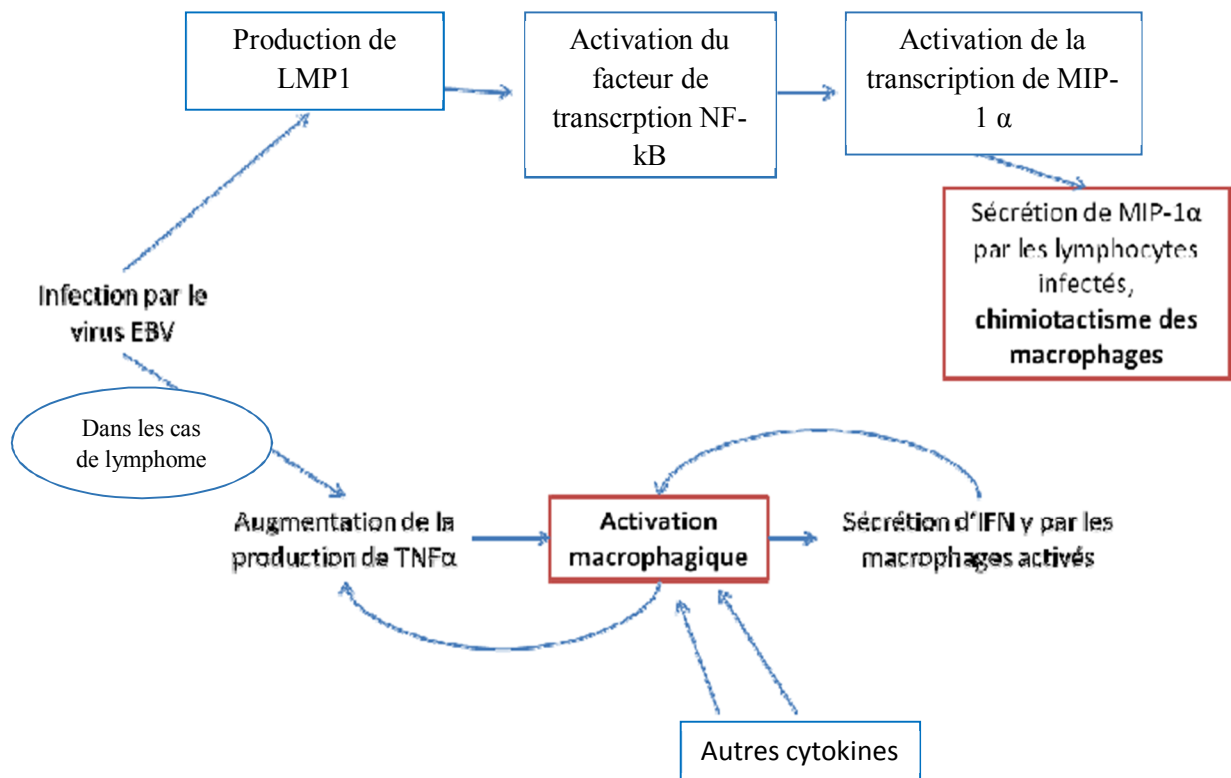


Figure 44: Mode d'action du virus Epstein Barr dans la mise en place du syndrome hémophagocytaire [57].

✕ Etant donné que l'infection par le virus Epstein Barr est un facteur prédisposant à certains lymphomes, et notamment les lymphomes T, il est possible que certains cas de SHP viraux dus au virus Epstein Barr soient des lymphomes T non diagnostiqués [57].

❖ **Le SAM lié à un dysfonctionnement du système immunitaire [57] :**

Plusieurs maladies dysimmunitaires peuvent donner un syndrome d'activation des macrophages. Ce sont le plus souvent des maladies auto-immunes systémiques. Les plus connues sont les maladies rhumatologiques comme la maladie de Still, et le lupus érythémateux systémique.

Il semble que l'IL-18, inducteur majeur de la réponse Th1, joue un rôle important : Elle déclenche la réponse immunitaire à l'origine du lupus érythémateux et de la maladie de Still, et on sait qu'elle joue aussi un rôle important dans la pathogénie du SHP.

Concernant le lupus systémique, le SALH survient le plus souvent au cours de la poussée inaugurale de la maladie. Les poussées lupiques associées au SALH sont caractérisées par une fréquence élevée d'atteinte cardiaque (myocardite ou péricardite), et la maladie lupique semble par la suite plus sévère dans son évolution (en termes de fréquence et d'intensité des poussées).

Une maladie de Still doit être évoquée devant un épisode de SALH accompagné d'arthralgies, d'une pharyngite, d'une éruption cutanée fugace et d'une cytolyse hépatique. Le facteur déclenchant peut être une infection virale (herpès virus) ou la prise d'un traitement inflammatoire non-stéroïdien. Le SALH peut modifier la présentation biologique de la maladie de Still et doit être évoqué devant un chiffre de neutrophiles « anormalement normal » associé à un chiffre de ferritinémie très élevé (> 10 000 g/L).

Chez l'enfant, la maladie de Kawasaki et les vascularites sont également décrites comme pouvant se compliquer de SALH. Le SALH se rencontre également au cours de l'évolution de diverses autres maladies auto-immunes, mais il est alors secondaire le plus souvent à une infection opportuniste dans un contexte d'immunosuppression liée au traitement de la maladie auto-immune.

Chez l'adulte, les autres maladies auto-immunes associées au SALH sont variées : vascularites systémiques, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn.), sclérodermie systémique, connectivites mixtes, syndrome de Sjögren, sarcoïdose

❖ Déficit immunitaire associé au syndrome d'activation lymphohistiocytaire [58]:

Un déficit immunitaire primitif ou secondaire devra être recherché devant un SALH. En effet dans près de la moitié des cas, le SALH survient sur un terrain de déficit immunitaire, le plus souvent acquis (infection par le VIH, traitement immunosuppresseur). Une étude décrit les principales causes de SALH associées à une infection VIH ; le lymphome est la principale cause (surtout maladie de Hodgkin), avant les infections opportunistes (surtout tuberculose et CMV). Des études génétiques montrent que les lymphocytes T CD8 et les cellules NK sont impliqués dans le contrôle du VIH. Le défaut de cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et des cellules NK au cours de l'infection VIH pourrait ainsi expliquer, au moins en partie, la prédisposition à développer un SALH.

❖ **SAM lié à un médicament ou à une drogue [57-58] :**

Certains traitements peuvent être déclencheurs de SHP :

- Molécules anti-inflammatoires et notamment l'aspirine.
- Molécules anti-épileptiques (Phénytoïne, Lamotrigine).
- Métoprexate.
- Sulfasalazine.
- Traitement à base d'anti-TNF α (Etanercept, Enbrel®).

D'autres observations de SALH attribuées à d'autres médicaments ont été décrites (triméthoprime-sulfaméthoxazole, glycopeptide).

Le Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome déclenché par certains médicaments peut évoluer vers la défaillance multiviscérale, et partage des similitudes clinicobiologiques avec le SALH.

Les traitements immunosuppresseurs (chimiothérapies, traitements préparatoires à la transplantation d'organes etc.) peuvent aussi être inducteurs de syndrome hémophagocytaire.

➤ **Les SAM post chimiothérapie [59]:**

Plusieurs cas de SAM après chimiothérapie ont été rapportés, dans le myélome, la leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, le lymphome de Burkitt.

Certaines drogues semblent plus particulièrement aptes à déclencher un SAM, comme le méthotrexate.

Il est difficile de faire la part entre ce qui revient à la pathologie néoplasique, aux complications infectieuses qui lui sont liées ou à la

chimiothérapie. Néanmoins, il faut savoir penser au développement d'un SAM devant un tableau de neutropénie fébrile persistant, car dans ce cas un traitement par corticoïdes peut amener à une récupération hématologique rapide.

❖ **Maladies métaboliques [58]:**

L'association entre SALH et erreurs innées du métabolisme a été décrite. Il s'agit généralement de formes pédiatriques, qui peuvent évoluer par poussées et entraîner de véritables tableaux de SALH évoluant vers une défaillance multiviscérale.

Certaines pathologies ont été rapportées : l'intolérance aux protéines lysinuriques, le déficit multiple en sulfatases, la galactosémie, le syndrome de Pearson, la galactosialidose, ou les troubles du métabolisme du propionate.

❖ **Idiopathique [57]:**

Lors du diagnostic d'un syndrome hémophagocytaire, il est important de rechercher une cause sous-jacente, quelque soit l'âge du patient. En effet, le traitement et le pronostic dépendent directement de cette maladie primaire.

Malheureusement, il n'est pas rare que les investigations soient infructueuses, malgré la recherche d'agents infectieux (virus, bactéries, éléments fongiques) et les examens sérologiques. Cela arrive dans environ 40% des cas de SHP.

		Diaz [61] 2009	Kaya [60] 2015	Karras [8] 2002	Notre série
SAM primaires		27,2%	54%	44%	36,36%
SAM secondaires	Infection	49,9%	40%	6%	9,1%
	Néoplasie	13,6%	-	27%	36,36%
	Déficit immunitaire		-	-	18,2%
	Maladie inflammatoire	9,1%		7%	-
	Autres		6%	16%	-

Tableau 28 : Causes des SAMs selon les différentes séries.

- Dans notre étude les étiologies sont dominées par les causes néoplasiques (36,36%) et les SAM primaires (36,36%). Ces résultats rejoignent en partie ceux des études de Karras [8].
- Tous les SAM primaires rapportés dans notre étude correspondent à des syndromes de Griscelli type 2. Depuis sa première description en 1978 par Griscelli et al.[54], plus de 60 cas ont été rapportés, dont la majorité sont issus du pourtour méditerranéen, surtout en Turquie [62] en plus de quelques rares cas en Inde et en Chine [63-64].
- Dans notre série 64% des SAM ont été secondaire à :
 - Une infection à E.coli : chez une seule patiente. Cette association est rarement rapportée dans la littérature, mais quelques cas en étaient notés [65-66-67].
 - Une cause maligne chez 4 patients soit 36 % des patients de notre série. Ce résultat est largement supérieur à celui obtenu par The Children's Hospital of Philadelphia (8,4%) [25].
 - Un déficit en molécules HLA-DR chez deux patients.

V. Prise en charge thérapeutique :

Le but du traitement est de supprimer l'état d'hyperinflammation responsable du tableau clinicobiologique, de rétablir une fonction cytotoxique efficace, de détruire les cellules présentatrices d'antigènes infectées par un pathogène en sachant que cette option seule est souvent insuffisante.

Les formes sévères sont définies par la présence d'au moins une défaillance d'organe, la prise en charge requiert une unité de soins intensifs [34].

❖ Importance d'une prise en charge et d'un traitement précoce [57] :

- Le SAM peut être une urgence médicale : il faut dans certaines situations cliniques rapidement poser le diagnostic, tout faire pour trouver le ou les étiologies déclenchantes dans les meilleurs délais, et débiter en urgence un traitement symptomatique pour contrôler le SAM.
- En effet, le pronostic vital est lié immédiatement à la gravité de la poussée de SALH, ensuite à la pathologie sous-jacente. Dans la plupart des cas, une approche thérapeutique agressive est donc justifiée, et peut raisonnablement être réalisée avant même l'obtention des résultats définitifs des recherches étiologiques.
- *Imashuku et al.* tirent les mêmes conclusions quand ils traitent un SAM consécutif au virus Epstein-Barr avec de l'étoposide et de la cyclosporine : un traitement précoce offre un meilleur taux de guérison.

1. Moyen thérapeutiques :

1.1. Traitement symptomatique [58]:

Les traitements symptomatiques permettent de lutter contre les effets délétères causés par le SAM.

Les défaillances d'organes seront palliées par les mesures de suppléances hémodynamiques, respiratoires, hydroélectrolytiques adaptées. Le support de l'hémostase (transfusion de plaquettes, plasma, fibrinogène) est requis dans les formes sévères, mais le rendement transfusionnel restera faible tant que la poussée de SALH ne sera pas contrôlée.

Des complications infectieuses secondaires peuvent compliquer un SALH prolongé et doivent être recherchées et traitées par un traitement antibiotique ou antifongique adapté.

L'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF et surtout GM-CSF) est à éviter car ils peuvent théoriquement aggraver le SALH.

1.2. Traitement spécifique du SAM :

Il a pour but d'atténuer la réponse inflammatoire et de contrôler la prolifération cellulaire, en utilisant des produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et cytotoxiques [68].

- **Corticothérapie [58] :**

Les études observationnelles chez l'adulte montrent que les corticoïdes sont utilisés en bolus (15 mg/kg) ou à la dose de 1 mg/kg par jour. Les protocoles pédiatriques utilisent la dexaméthasone.

En cas d'hémopathie suspectée d'être à l'origine du SALH, il est nécessaire de réaliser la biopsie avant de débuter la corticothérapie. En effet, les corticoïdes peuvent provoquer une nécrose tumorale et rendre difficile l'interprétation des prélèvements histologiques pour le diagnostic d'hémopathie.

- **Étoposide (VP16) [58] :**

Une étude pédiatrique montre que l'utilisation précoce de l'étoposide dans le traitement du SALH est associée à une survie globale meilleure. L'étoposide est utilisé par voie intraveineuse à la dose de 150 mg/m² en dose unique, cette dose pouvant éventuellement être répétée 48 heures plus tard si le SALH n'est pas contrôlée (persistance de la fièvre). L'étoposide permet le plus souvent de mettre fin à l'hémophagocytose en 24 à 48 heures, ce qui se traduit cliniquement par une obtention de l'apyrexie.

L'étoposide est efficace en monothérapie, et ne doit pas être systématiquement associé à une corticothérapie surtout si les prélèvements histologiques nécessaires au diagnostic étiologique n'ont pas encore été réalisés.

L'étoposide peut être administré avant les prélèvements histologiques à la recherche de tumeur car il ne « négative » pas les histologies.

L'étoposide a un tropisme particulier pour la lignée des monocytes et macrophages, pouvant expliquer son efficacité dans la poussée de SALH.

- **Ciclosporine A [58]:**

Elle est utilisée dans les protocoles notamment en traitement de maintenance après le contrôle initial de la poussée par étoposide et corticoïdes

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur qui inhibe les fonctions lymphocytaires en intervenant dans les premières étapes de l'activation des lymphocytes T et entraînant une défaillance de la transcription des gènes responsables de l'activation dite « précoce » tels les gènes codant pour les cytokines, elle agit également en inhibant l'expression de l'IL-6, l'IL-1, TNF- α , la nitriteoxyde synthétase et la cyclo-oxygénase 2.

L'utilisation de la ciclosporine dans les SALH secondaires de l'adulte n'est pas recommandée en première intention, en l'absence de données établies.

- **Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) [58]:**

Les Ig IV ne figurent pas dans l'arsenal thérapeutique des recommandations de traitement du SALH sévère des équipes pédiatriques. En l'absence de données suffisantes et établies, l'utilisation des Ig IV en première intention pour contrôler une poussée de SALH n'est pas recommandée par les auteurs.

- **Méthotrexate :**

Par injection intrathécale.

- **Biothérapies [58]:**

L'intérêt des biothérapies pour contrôler une poussée de SALH est discuté et ne repose que sur quelques observations.

L'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (Anakinra®) pourrait être intéressant, notamment en cas de SALH secondaire à une maladie de Still [54].

En revanche, les anti-TNF- α ne semblent pas avoir d'efficacité, voire pourraient être délétère puisque des cas de SALH semblent avoir été déclenchés par l'utilisation d'anti-TNF- α au cours d'arthrite chronique juvénile [55,56] ou de polyarthrite rhumatoïde [57,58].

- **Les globulines anti-thymocytes ou sérum anti-lymphocytaire (SAL):**

Peuvent être l'équivalent de l'étoposide dans les situations où la maladie est réfractaire, mais leur utilisation est limitée à cause de leur coût et de leurs effets secondaires (immunodépression sévère, réactions allergiques) [3].

- **Plasmaphérèse :**

La plasmaphérèse peut atténuer l'hypercytokinémie. Elle a donné des résultats positifs dans la majorité des cas rapportés [69].

- **Transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches :**

Réservée aux patients ayant une forme familiale ou réfractaire de SAM [3].

- **La fludarabine :**

C'est un antimétabolite purinique qui entraîne une immunosuppression profonde en agissant sur les cellules NK et les lymphocytes T. Il a démontré son efficacité dans la lymphohistiocytose familiale [70].

- **L'alemtuzumab (MabCampath®) :**

C'est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule de surface CD52 qui est présente à la surface des lymphocytes matures et des cellules dendritiques. En revanche, les cellules souches hématopoïétiques ainsi que les cellules de la lignée myéloïde n'expriment pas de CD52 à leur surface, à l'exception des éosinophiles et des monocytes/macrophages [3].

1.3. Traitement étiologique :

- **Traitement anti-infectieux :**

Les processus infectieux sont traités à l'aide d'antibiotiques, d'antiviraux ou d'antiparasitaire (fongique) en fonction de la cause primaire.

- **Chimiothérapie et immunosuppresseurs :**

- **Chirurgie :**

2. Indication :

2.1. Les SAM primaires [57-58]:

Sans traitement spécifique, la lymphohistiocytose familiale est rapidement fatale, avec une survie médiane de seulement deux mois après la survenue du syndrome d'activation lymphohistiocytaire déclaré. En 1983, une survie à long terme de seulement 4 % était rapportée hors greffe. Par la suite, des progrès importants de la prise en charge thérapeutique ont été réalisés avec réduction du taux de mortalité à moins de 30 %. Seule la greffe de cellules souches hématopoïétiques permet de guérir cette pathologie. Elle doit être précédée de la mise en rémission de l'activation lymphohistiocytaire.

Il est primordial de prendre en charge également toute infection concomitante de manière rigoureuse, telles que des infections virales comme l'EBV (indication au traitement par anti-CD20) qui sont souvent le facteur déclenchant d'une activation lymphohistiocytaire.

- **Chimio- et immunothérapie :**

Le premier traitement proposé a consisté en une chimiothérapie fondée sur l'**étoposide** combiné avec de la dexaméthasone **et si besoin** des injections intrathécales de **méthotrexate** en cas d'atteinte neuroméningée (protocole « HLH-94 ») afin d'induire une rémission du syndrome lymphohistiocytaire.

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.

On note que la dexaméthasone a une meilleure efficacité que la prednisolone dans les FHL car cette maladie est souvent associée à une infiltration du système nerveux chez l'enfant et la dexaméthasone passe mieux la barrière hémato-méningée. Le méthotrexate intrathécal est ajouté si l'atteinte neurologique persiste malgré la dexaméthasone.

Mais même si les traitements médicaux (chimiothérapie et immunothérapie) permettent d'augmenter la survie du patient et d'obtenir une rémission de la maladie, ils ne permettent pas une guérison complète de la lymphohistiocytose familiale.

- **Utilisation du sérum anti-lymphocytaire en cas de LHF :**

Une étude, menée par Moshous et al. sur 6 patients, a démontré l'efficacité d'une immunothérapie associant le sérum anti-lymphocytaire (SAL à 10 mg/kg/j sur 5 jours consécutifs) à un traitement par corticoïdes, suivi par une thérapie d'entretien par Ciclosporine A avec rémission complète obtenue chez 5 patients. Ces résultats encourageants ont été confirmés lors d'une analyse successive de 38 patients traités par SAL en première ou deuxième intention entre 1991 et 2005 avec une toxicité immédiate acceptable (limitée à une fièvre et un inconfort), ainsi que des effets secondaires essentiellement d'ordre infectieux mais contribuant aux

décès pour 4 patients [180]. Le taux de survie globale était comparable à celui observé lors du traitement de référence par le protocole HLH-94.

- **Utilisation de l'alemtuzumab (MabCampath®) :**

Il y a peu de données publiées concernant l'utilisation de l'alemtuzumab dans les syndromes d'activations lymphohistiocytaires. On note les observations de quelques patients pédiatriques qui ont montré une réponse favorable suite au traitement par alemtuzumab en deuxième intention.

Moshous et al. ont proposé une nouvelle stratégie thérapeutique par l'alemtuzumab en première ligne associée aux corticoïdes et à la ciclosporine A. Cette proposition thérapeutique a été 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. Les résultats obtenus, sur une étude menée sur dix patients qui ont présenté un syndrome d'activation lymphohistiocytaire dans les premiers mois de vie, ont été encourageants. Notamment, une survie de 100% jusqu'à la greffe et de 70% après la greffe ont été notées. 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. un seul patient n'a pas répondu au traitement par alemtuzumab en première ligne, ni à un traitement par VP16 ou SAL ; il est décédé à distance d'une greffe haplo-identique de cellules souches hématopoïétiques T déplétée.

Marsh et al., ont rapporté des résultats similaires à ceux obtenus par Moshous et al. En utilisant l'alemtuzumab comme traitement de deuxième intention en cas de SHP réfractaire. Néanmoins, d'autres études prospectives

sont nécessaires pour préciser les doses adéquates, la durée et la réponse au traitement.

Malgré l'efficacité de ces traitements, les rechutes fréquentes ont conduit les équipes pédiatriques à proposer, dès la rémission obtenue, une greffe de moelle allogénique, seul traitement permettant d'éradiquer définitivement la lymphohistiocytose.

- **Transplantation de moelle osseuse :**

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 sœur 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.

Les patients, qui présentent une réactivation macrophagique après une prise thérapeutique adéquate (même en l'absence de diagnostic moléculaire), doivent bénéficier d'une transplantation pour une survie à long terme. Le résultat de la transplantation est meilleur si le patient est en rémission au moment de la transplantation.

La greffe nécessite par ailleurs une chimiothérapie préalable. Selon la compatibilité du donneur, l'intensité de ce conditionnement pré-greffe 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.

- Conditionnement d'intensité réduite :

Il s'agit de l'utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite avant la greffe. On évite dans ce cas les fortes doses de molécules cytotoxiques. A la place, on utilise des molécules moins toxiques, qui sont parfois administrés sans hospitalisation (une hospitalisation de jour peut suffire). Cela permet de déprimer suffisamment le système immunitaire du patient pour qu'il accepte la greffe, mais les effets cytotoxiques sont limités (Programme de transplantation de moelle osseuse dans les leucémies de Colombie Britannique 2011).

Dans le cas des SHP, les molécules utilisées pour le conditionnement d'intensité réduite sont les suivantes :

- la Fludarabine : c'est un agent de chimiothérapie (On l'utilise à la dose de 150 mg/m² si le poids est supérieur à 10 kg, ou 5 mg/kg si le poids est inférieur à 10 kg).

- le Melfalan : Il s'agit d'un agent antinéoplasique et alkylant. On l'utilise à la dose de 140 mg/m² si le poids est supérieur à 10 kg, ou à 4.7 mg/kg si le poids est inférieur à 10 kg).

- l'Alemtuzumab : On l'utilise aujourd'hui à 1mg/kg en moyenne en dose totale, répartie sur plusieurs jours (4 en moyenne). On peut parfois faire plusieurs traitements successifs.

On utilise également de la radiothérapie à faible dose. Cette thérapie à conditionnement réduit a été utilisée dans plusieurs études concernant les SHP, avec succès. Néanmoins, on manque encore de recul sur l'utilisation de ces molécules, et des études supplémentaires sont nécessaires pour adapter les doses, les effets, et les conditions optimales d'utilisation.

2.2. Formes acquises ou réactionnelles :

Le traitement du SALH secondaire est mal codifié. Les recommandations présentées ici reposent sur les données issues des protocoles pédiatriques [2], d'un consensus international [71] et sur l'expérience des auteurs.

Dans tous les cas, la pathologie sous jacente doit être recherchée avec acharnement et traitée, ce qui peut parfois suffire à arrêter le HLH. L'éviction d'un facteur favorisant comme l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur et doit être discutée au cas par cas.

Le traitement du facteur infectieux déclenchant n'est pas parfois suffisant, même en cas d'hémophagocytose secondaire qui peut être sévère et peut nécessiter un traitement immunosuppresseur et une chimiothérapie pro-apoptotique [72].

A l'exception des SAM d'origine rhumatologique, toutes les autres formes d'hémophagocytose peuvent être initialement traitées par le même protocole et donc, il n'y a pas de raison d'attendre les résultats de l'évaluation génétique des patients (cependant, la connaissance de l'anomalie génétique permet d'orienter le patient vers une transplantation de la moelle osseuse) [72].

❖ Processus infectieux :

Le traitement du SAM d'origine infectieuse repose essentiellement sur le traitement de l'infection elle-même, qui doit être commencé sans délai.

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

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent à préconiser un traitement associant les corticoïdes (au moins 1 mg/kg par jour) à l'étoposide (VP-16) (100 à 150mg/m²) [71-73].

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est actuellement pas recommandée dans le SAMI [74] par manque de preuves, mais quelques succès ont été enregistrés [75].

➤ **Infection par EBV [57]:**

Dans le cas particulier d'une infection par le virus Epstein Barr, on peut utiliser de l'acyclovir chez les enfants de moins de 2 ans. Cette molécule inhibe la réplication du virus EBV (ADN linéaire), ce qui limite la production de virions.

La cyclosporine A est aussi utilisée avec succès..

Une étude montre l'intérêt d'un traitement précoce à l'aide d'étoposide associée à la cyclosporine A dans le cadre des SHP liés aux infections par le virus EBV. Les chances de survie à long terme (4 ans après diagnostic) sont significativement plus élevées quand le traitement à l'étoposide est précoce (moins de 4 semaines après le diagnostic).

L'utilisation du « rituximab » en association avec la corticothérapie pourrait constituer une option efficace et ciblée au cours des SAM EBV-induits comportant des critères de gravité. Son efficacité et sa tolérance à long terme restent cependant à déterminer.

➤ **SAM associé à la leishmaniose :**

Le traitement de référence est l'amphotéricine B liposomale, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM [76]. Dans les

formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice [77].

L'introduction des corticoïdes à fortes doses s'avère nécessaire en cas de non amélioration ou d'aggravation du tableau clinique pour empêcher une issue fatale.

Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice [77].

❖ **Phénomènes dysimmunitaires [57] :**

Dans le cas de désordres dysimmunitaires, des molécules immunorégulatrices sont utilisées : des corticoïdes à doses immunosuppressives le plus souvent.

Malheureusement, cela n'est souvent pas suffisant pour enrayer l'évolution du SHP. On a alors recours à l'administration d'immunoglobulines à forte dose par voie intraveineuse (400mg/kg/jour), accompagnée de plasmaphères multiples (transfusion de plasma).

❖ **Etiologie tumorale [57] :**

Les processus tumoraux sont traités par chimiothérapie, radiothérapie ou exérèse chirurgicale. La rémission de la tumeur permet le plus souvent la résolution du SHP associé. Dans ce contexte, l'administration intraveineuse d'immunoglobulines ne donne pas de résultat satisfaisant.

➤ **SAM et hémopathies :**

En attente de la caractérisation exacte de la prolifération lymphoïde, il paraît justifié d'utiliser d'emblée l'association de corticoïdes et de l'étoposide [22].

❖ **SAM et maladies auto-immunes ou maladies de système [58]:**

Lorsqu'un SALH est secondaire à une maladie auto-immun inaugurale ou en poussée (situation rapportée chez l'adulte dans le lupus systémique ou la maladie de Still), un traitement immunosuppresseur doit être envisagé, en plus de la corticothérapie. Le plus souvent des bolus d'endoxan sont utilisés. En revanche, lorsque le SALH est présent de façon concomitante avec une infection active (favorisée par le traitement immunosuppresseur d'une maladie auto-immune), le traitement anti-infectieux doit être instauré et le traitement immunosuppresseur diminué.

❖ **Dans le cas d'un SHP idiopathique :**

Lorsqu'on a éliminé toutes les causes de SHP, on peut utiliser une thérapie immunosuppressive : des corticostéroïdes a doses suppressives d'immunité, le plus souvent associée à de la cyclosporine A, car les corticoïdes seuls ne suffisent généralement pas.

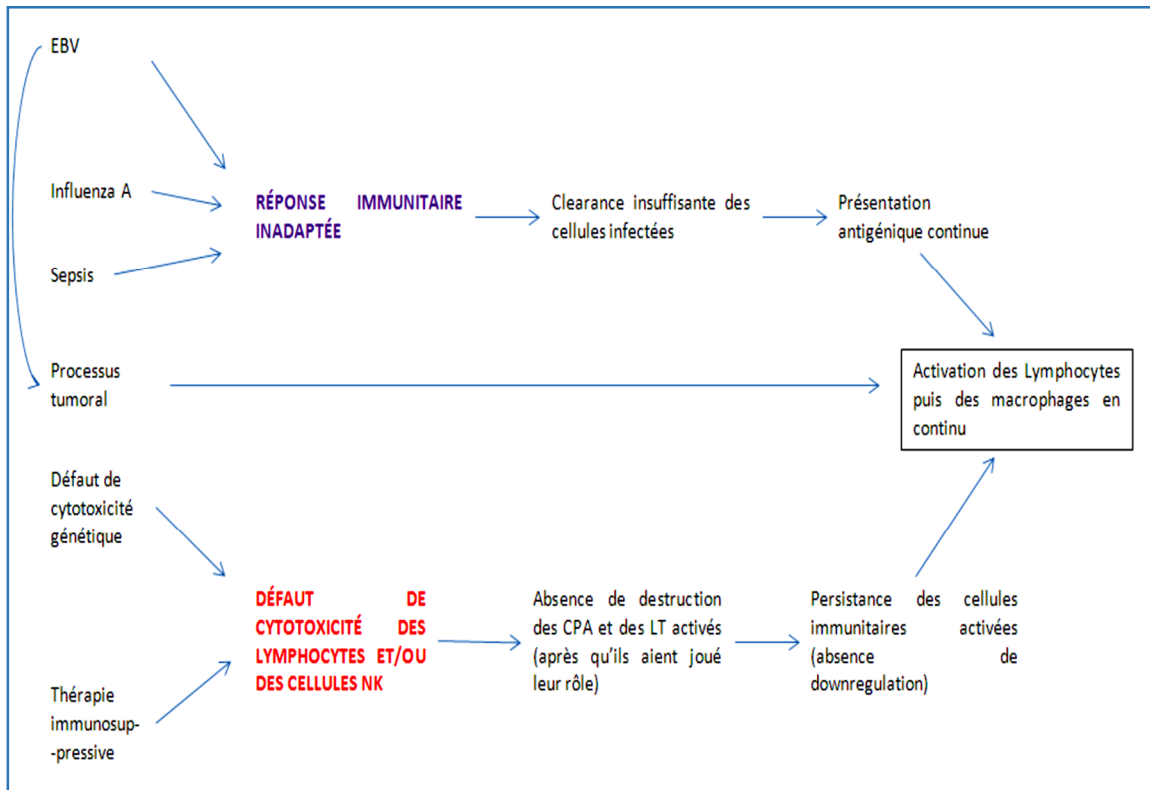


Figure 45: Mécanismes de suractivation des lymphocytes [57].

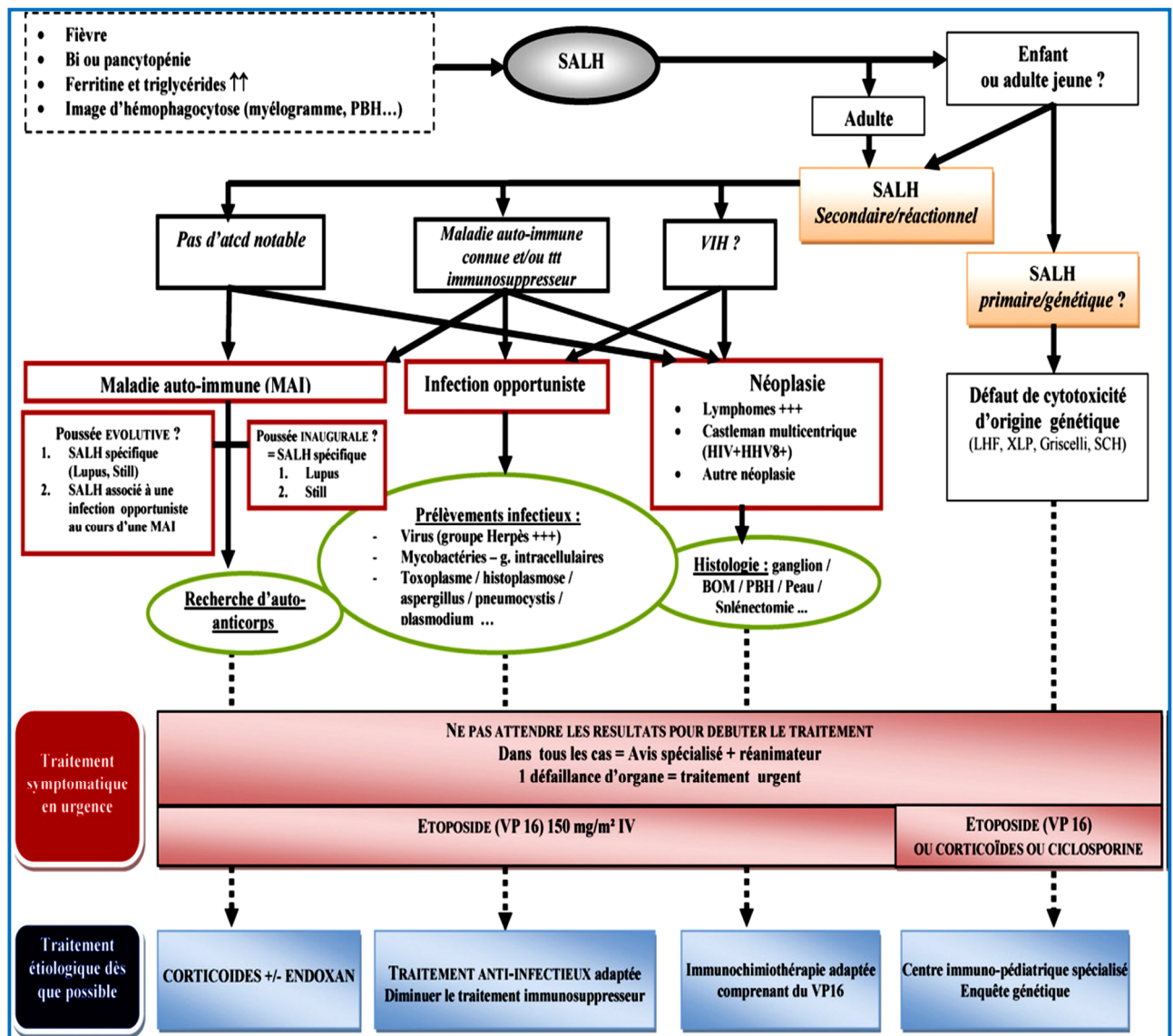


Figure 46 : Conduite à tenir diagnostique et thérapeutique devant un syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) [58].

❖ Dans notre série :

- Dans 12 épisodes, les patients ont été traités par des bolus de Méthylprednisolone avec relais par prednisolone (VO) dans 4 épisodes.

- La corticothérapie a été associée à la chimiothérapie à base d'étoposide dans 7 épisodes avec relais par ciclosporine dans un seul épisode.
- Un patient a bénéficié de greffe de moelle osseuse.
- Tous les patients ont bénéficié durant leurs hospitalisations d'un traitement symptomatique et d'une antibiothérapie empirique.

3. Evolution :

Le risque associé au syndrome hémophagocytaire est un risque vital. Sans traitement, l'évolution quasiment systématique est le décès du patient dans un délai assez rapide.

Sous traitement, l'évolution peut être favorable, une rémission ou une guérison du SAM est alors obtenue, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue assez rapidement, 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, sont possibles.

		Taux de mortalité (%)	
		Avec traitement	Sans traitement
SAM primaire (Hors greffe)		<30	>96
SAM secondaire	Infection	68,4	100
	Néoplasie	35,5	100
	Affection dysimmunitaire	34,2	-
	Idiopathique	50	-

Tableau 29: Mortalité associée aux SHP réactionnels et primaires dans les différents contextes cliniques [3-57].

❖ **Dans notre série, nous avons déploré quatre décès :**

- 2 décès ont survécu chez deux patients chez qui le diagnostic de SAM a été évoqué tardivement d'où un retard (ou absence) de la mise en place du traitement.
- 2 décès ont été rapportés parmi 9 patients chez qui un traitement de SAM a été mis en place précocement, soit 22% de décès.
- 2 décès ont survécu chez des patients suivis pour une pathologie maligne,
- 2 décès ont survécu chez des patients suivis pour Syndrome de Griscelli type 2,

VI. Facteurs pronostiques [8-57]:

Plusieurs indicateurs existent afin de mieux quantifier le pronostic et l'évolution de la maladie.

Comme on l'a vu précédemment, la ferritine sérique est directement reliée à l'activité de la maladie. Une diminution de la concentration sérique en ferritine est donc de bon pronostic pour le patient. Une ferritine sérique supérieure à 500ng/mL au moment de l'admission est un facteur pronostique négatif. Mesurer la ferritine sérique permet également de suivre la réponse au traitement administré.

Le pronostic est considéré comme mauvais si la concentration sérique en IL-6 est supérieure à 300ng/L. De même, des concentrations en IFN γ supérieures à 30U/mL, et/ou la concentration de sIL-2-R supérieure à 10 000U/mL sont de mauvais pronostic.

De même, un taux d'hémoglobine inférieure à 10g/dL, et des plaquettes inférieures à

100x10⁹/L au moment de l'admission sont de mauvais pronostic. L'aggravation de l'anémie et de la thrombopénie au cours de l'hospitalisation, ainsi que l'élévation des concentrations sanguines des transaminases et de la bilirubine ne sont pas un signe favorable.

En outre, le développement de CIVD semble être un facteur pronostique très négatif, la CIVD pouvant être en soi une cause de mortalité.

Les facteurs de pronostic péjoratif dans le SAM acquis sont souvent intriqués aux complications des maladies sous-jacentes (lymphome, sepsis sévère). Il reste à élaborer un score de gravité du SAM, qui serait utile pour la prise en charge thérapeutique des malades.

Le pronostic des SAM primitifs est encore plus mauvais. Au cours de la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, la survie médiane est de 2 mois après le diagnostic en l'absence de traitement. L'atteinte du système nerveux central, corrélée avec une activité NK effondrée, est un facteur de mauvais pronostic et justifie une transplantation de moelle pour éviter le décès ou les séquelles neurologiques. Les nouveaux critères de Henter et al. et les tests génétiques ont tout leur intérêt à poser le diagnostic et débiter au plus vite le traitement.

➤ **Particularité de l'infection par le virus EBV :**

Le syndrome hémophagocytaire associé à une infection par l'EBV est en général corrélé à un mauvais pronostic, bien que l'on n'en connaisse pas la cause exacte. En effet, le virus Epstein Barr est souvent associé à une pathologie agressive. On suppose que ce virus entraîne une hypercytokinémie, à l'origine d'une pathologie agressive et d'un SHP, mais aussi d'une défaillance multi-organique souvent fatale. Il est donc important de déterminer précocement le statut EBV lors du diagnostic d'un SHP, car une défaillance multi-organique peut se mettre en place rapidement, et il convient d'assurer des soins intensifs de manière précoce.



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 :

- ✘ Le tableau clinique est polymorphe et sans spécificité.
- ✘ La fréquence de l'association des pathologies malignes et le SAM suggèrent la nécessité d'évoquer le SAM devant toute neutropénie fébrile persistante et/ou disproportionnée.
- ✘ L'hypertriglycémie et l'hyperferritinémie sont les anomalies biologiques qui mettent la « puce à l'oreille ».
- ✘ Guider les cytologistes et demander la recherche d'hémophagocytose devant tout tableau clinicobiologique évocateur de SAM.
- ✘ Si le contexte clinique et biologique est fortement suggestif, la répétition du myélogramme s'impose même s'il avait été considéré comme négatif.

✘ Faire une étude génétique à la recherche des anomalies moléculaires responsables de SAM primaires chez les enfants de bas âge (< 2ans)

✘ La nécessité d'une coopération multidisciplinaire afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.



★ **Biologie :**

- ***NFS :*** (Date :)

Hb :

VGM :

PLQ :

GB →

Ly :

PNN :

- ***Frottis :***

- ***Ferritinémie :***

- ***Crase sanguine :***

TP :

TCA :

Fibrinogène :

- ***Ionogramme sanguin :***

Na⁺ :

Autres :

- ***Protides : Albumine :***

- ***Bilan rénal :***

Urée :

Créatinine :

Protéinurie de 24h :

- ***Bilan lipidique :***

TG :

Cholestérol total :

+ ***Bilan hépatique :***

ASAT :

ALAT :

LDH :

PAL : GGT :

BT :

BC :

BNC :

- ***Bilan inflammatoire :***

CRP : VS :

- ***Tests de Coombs :***

Direct : Indirect :

- ***Autres :***

- ***Bilan infectieux :***

PL : Hémocultures : ECBU :

Sérologies :

HIV: HVB: HVC: CMV: EBV:

Autres :

- ***Médullogramme :*** Oui Non

→ Si oui résultats :

- ***BOM :*** Oui Non si oui, résultat :

★ **ETIOLOGIE RETENUE + COMMENTAIRES :**

★ Thérapeutiques :

+ Antibiotiques :

+ Transfusions :

+ Perfusions d'albumine :

+ Nutrition parentéral :

+ Corticothérapie :

- *Bolus :*

- *Per os :*

+ Chimiothérapie :

- *IV : VP16 : Doses : Durée :*

Autres :

- *Per os :*

Ciclosporine : *Doses : Durée :*

Autres :

+ Date de fin du traitement : | | | | | | | | | |

Nombre d'hospitalisation :

★ Evolution :

- *Favorable : I__I*

- *Complications :*

- *Décès : I__I Cause du décès :*



Résumés

Résumé

Titre : Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant – Expérience d'un service d'hémo-oncologie.

Auteur : KARIMI Adnane

Mots clés : activation macrophagique, hémophagocytose, enfant, Griscelli, cancer.

Notre étude a porté sur 14 épisodes de SAM rapportés chez 11 patients hospitalisés et traités au sein du service d'hémo-oncologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Avicenne de Rabat.

L'âge des patients était compris entre 9 mois et 14 ans avec un âge moyen de 5,19 ans, le sexe ratio était de 1,75 avec une prédominance masculine.

Cliniquement : une fièvre était présente dans 100 % des épisodes ainsi qu'une splénomégalie dans 78 %, une hépatomégalie et des adénopathies dans 43 %, des signes pleuro-pulmonaires dans 15,4 %, neurologiques dans 46,2 % et cutanée dans 21,5% des cas.

Sur le plan paraclinique : une anémie < 9 g/dl et une thrombopénie $< 100\ 000/mm^3$ dans 93 % des épisodes, une neutropénie dans 79 %, une hyperferritinémie > 500 ng/ml dans 92 %, hypertriglycémie $> 2,65$ g/l dans 50 %, une hypofibrinogénémie dans 67 %, une cytolyse présente dans 90 % des cas et dans 63% des ponctions médullaires réalisées, des images d'hémophagocytose ont été identifiées.

Les causes identifiées sont été dominées par le syndrome de Griscelli et les causes néoplasiques.

Sur le plan thérapeutique : tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique un traitement pathogénique sous forme de bolus de méthylprednisolone a été utilisé dans 13 épisodes relayé par la prednisone dans 5 épisodes. La corticothérapie a été associée à la chimiothérapie à base d'étoposide dans 7 épisodes avec relais par ciclosporine dans 2 épisodes. Un patient a bénéficié de greffe de moelle osseuse.

L'évolution a été bonne dans 10 épisodes. Nous avons noté quatre décès soit 28,5 % des épisodes étudiés.

Abstract

Title: macrophage activation syndrome in children - Experience of Paediatric Haematology and Oncology department

Author: KARIMI Adnane

Keywords: macrophage activation syndrome, child, Griscelli syndrome, Neoplasia, hemophagocytosis.

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

Our study has been focus on 13 episodes of MAS reported in 11 patients hospitalized and treated in the Paediatric Haematology and Oncology department.

The age of patients ranged from 9 months and 14 years with an average age of 5,19 years. The sex ratio was 1,75.

Clinically: fever was present in 100% of episodes, a splenomegaly in 78%, an hepatomegaly and adenopathy in 43% , pleuropulmonary signs in 15,4%, neurological signs in 46,2% and skin signs in 21,5% of episodes.

On the plane paraclinique: Anemia and thrombocytopenia in 93 % of episodes, neutropenia in 79%, hyperferritinemia in 92%, hypertriglyceridemia in 50%, hypofibrinogenemia in 63 %, cytolytic in 90 % of episodes. 63% experienced an hemophagocytosis to medullogramme.

Griscelli Syndrome and Neoplasia represent the two major causes associated to these episodes.

Therapeutically, all patients received symptomatic treatment. A bolus of methylprednisolone was used in 13 episodes which was replaced by Prednisone. The Corticotherapy was used in addition to an etoposide based Chemotherapy in 7 episodes which replaced by ciclosporine in 1 episode. One patient underwent Bone Marrow Transplantation.

We have declared 4 deaths among the patients.

المخلص

العنوان: متلازمة تنشيط البلاعم – دراسة قسم أمراض الدم و الاورام

الكاتب: الكريمي عدنان

كلمات البحث : متلازمة تنشيط البلاعم , طفل ؛ متلازمة جريسييلي ؛ ورم ؛ بلعمة الكريات

متلازمة التنشيط البلعمي هي عبارة عن مجموعة أعراض ناتجة عن تحفيز غير اعتيادي للبلعميات. هذه المتلازمة النادرة، تتميز بمجموعة من الأعراض السريرية و البيولوجية . يجب أن يؤدي تشخيص المتلازمة إلى البحث أسبابها التي يمكن أن تكون أولية أو ثانوية لأمراض متعددة مازال مآلها قائم.

تتناول دراستنا 14 حالة من متلازمة التنشيط البلعمي، تم تشخيصها عند 11 مريض و علاجها في قسم أمراض الدم و الأورام الطفل بالمركب الاستشفائي ابن سينا بالرباط
عمر المرضى يتراوح بين تسعة أشهر و 14 سنة.

لوحظ سريريا : حمى في جميع الحالات، تضخم الطحال في 78% من الحالات، تضخم الكبد و العقد اللمفاوية في 43%، أعراض صدرية في 4%، 15، عصبية 46% و جلدية في 21.5% من الحالات.
لوحظ بيولوجيا: فقر في خليا الدم و الصفائح في 93% من الحالات، فقر في الكريات الشاملة بنسبة 79%، زيادة في الفريتين في 92%، في شحوم الدم في 50%، نقص في الفبرينوجين في 63% و انحلال خلوي في 90% من الحالات. يذكر أن صور لبلعمة الكريات تم إيجادها في 63% من اختبارات النخاع الشوكي المنجزة.

غالبية أسباب المتلازمة كانت متلازمة غريسييلي و الأورام.

استفاد جميع المرضى علاجا للأعراض، كما أستعمل دواء الميثيلبريدنزون لعلاج 13 حالة مع تعويضه في مرحلة ثانية بدواء البريدنيزون في 5 حالات. هذه الأدوية تم مزاجتها مع العلاج الكيميائي ايطوبوزيد في 7 حالات مع استعمال سيكلوسبورين في مرحلة ثانية في حالتين . يذكر أن مريضا واحدا استفاد من زراعة للنخاع الشوكي.

في 10 حالات لوحظ تحسن لحالة المرضى و انتهت 4 حالات بالوفاة.



Bibliographie

[1]. Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E.

Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation.

Réanimation 2005; 14:604-13

[2]. Henter JI, Horne A, Arico M, et al.

HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.

[3]. Moshous, G. Cros, S. Héritier, M. Chomton, B. Neven, C. Picard, G. de Saint Basile, A. Fischer, S. Blanche

Syndromes d'activation lymphohistiocytaire constitutionnels

Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2013) 1, 104—110

[4]. Claire Lastrucci

Polarisation et rôle des macrophages dans des contextes inflammatoires aigus et chroniques 2014

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

[5]. Langervoort HL, Cohn ZA, Hirsch JG et al.

The nomenclature of mononuclear phagocyte cells. In R Van Furth: Mononuclear phagocytes,

Blackwell Oxford, 1970

[6]. Vainchenker et al.

L'hématologie de B. Dreyfus.

Paris : Flammarion, 1992 : 3-41

[7]. Colombat Ph.

Hématologie pratique

Paris : Doin, 39-41.

[8]. Karras A, Hermine O.

Syndrome d'activation macrophagique.

Rev Med Inter 2002 ; 23 :768-78.

[9]. Encyclopædia Britannica, Inc. (2017).

[10]. SEBAHOUN G.

Hématologie clinique et biologique

Arnette. 1998, 125-127.202

[11]. Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC.

Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome.

Pathol Biol (Paris) 2004;52:407—14.

[12]. Marie-Nathalie Kolopp-Sarda,, Christophe Malcus

Perturbations biologiques et immunologiques au cours des syndromes hemophagocytaires

REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - DÉCEMBRE 2014 -
N°467.

[13]. O. Lambotte

Syndrome d'activation macrophagique

La Revue de médecine interne - 4749 (2014)

[14]. R. Berrady , W. Bono

Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH)

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33 (2014) 26–32

[15]. 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

[16]. Schulert.

Annu. Rev. Med. 2015

[17]. Weitzman S.

Approach to hemophagocytic syndromes.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:178–83.

[18]. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al.

Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan.

Int J Hematol 2007;86:58–65.

[19]. Schram AM, Berliner N.

How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient.

Blood. 2015;125(19):2908–14.

[20]. Imashuku S, Ikushima S, Hibi S, Todo S.

Langherans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan: epidemiological studies.

Int J Pediatr Hematol Oncol 1994; 1:241–6.

[21]. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H.

Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective populationbased analysis from a single center.

Leuk Lymphoma 2011;52:613–9.

[22]. Claire Larroche.

Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003.

Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ;15, n° 3 : 135–42.

[23]. Marie Meeths, AnnaCarin Horne, Magnus Sabel, Yenan T. Bryceson, and Jan-Inge Henter,

Incidence and Clinical Presentation of Primary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Sweden.

Pediatr Blood Cancer 2015;62:346–352.

[24]. Koh et al.,

Clinical features, genetics, and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in Korea: report of a nationwide survey from Korea Histiocytosis Working Party 2014.

European Journal of Haematology (51–59)

[25]. Lehmberg et al.

Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents

British Journal of Haematology, 2015, 170, 539–549

[26]. Qiong Bin & Jin-Hong Gao & Jian-Ming Luo

Prognostic factors of early outcome in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: an analysis of 116 cases.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

[27]. J. Allyson Niece, Zora R. Rogers, Naveed Ahmad, Anne-Marie Langevin, and Kenneth L. McClain,

Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Texas: Observations on Ethnicity and Race.

Pediatr Blood Cancer 2010;54:424–428

[28]. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, Rusca MP (1996) Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society.

Leukemia 10:197–203

[29]. Jana Pachlopnik Schmid, Zurich

Syndromes hémophagocytaires

Pediatrica Vol. 22 No. 4 2011

[30]. Larroche et al.

Atteinte hépatique au cours du syndrome d'activation macrophagique
Gastroenterol Clin Biol 2007;31:959-966

[31]. Lin et al. 2012

Clinical analysis of macrophage activation syndrome in pediatric patients
with autoimmune diseases
Clin Rheumatol (2012) 31:1223–1230

[32]. Flechaire A., Colle B., Bernard P., Dupuy O., Philippe P.

Les syndromes hémophagocytaires
Rev.Med.Interne, 1996 ;17 :157-162.

[33]. 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.

[34]. T Papo.

Syndromes hémophagocytaires. Encycl Méd Chir), AKOS
Encyclopédie Pratique de Médecine 2000 ; 4-0300.

[35]. Tali A, Addebbous A, Zougaghi L, et al.

Pathogenie, Interets diagnostique et pronostique de l'hypertriglyceridemie
dans les lymphohistiocytoses hemophagocytaires.
Rev Fr Lab 2012;42(444):75-8.

[36]. Fléchaire A, Colle B, Bernard P, Dupuy O, Philippe P.

Les syndromes hémophagocytaires.

Rev Med Interne 1996 ; 17 (2) : 157-62.

[37]. B. Lorcerie□, S. Audia , M. Samson , A. Millière , N. Falvo , V. Leguy-Seguin ,S. Berthier , B. Bonnotte

Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie

La Revue de médecine interne (2015)

[38]. Pediatr Blood Cancer 2008; 50:1227-35

[39]. Bouskraoui M.

Une observation exceptionnelle associant une hépatite aiguë virale à, une arthrite chronique juvénile et un syndrome d'activation macrophagique.

Méd Mal Infect 2003 ; 33 : 358–60.

[40]. Komp DM, McNamara J, Buckley P ;

Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes ;

Blood1989; 73:2128-32.

[41]. REDDY et al.

Soluble CD25 in serum: a potential marker for subclinical macrophage activation syndrome in patients with active systemic onset juvenile idiopathic arthritis

International Journal of Rheumatic Diseases 2014; 17: 261–267

[42]. Bleesing et al.

The Diagnostic Significance of Soluble CD163 and Soluble Interleukin-2 Receptor -Chain in Macrophage Activation Syndrome and Untreated New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 56, No. 3, March 2007, pp 965–971

[43]. Takada H, Ohga S, Mizuno Y, Suminoe A, Matsuzaki A, Ihara K, et al.

Oversecretion of IL-18 in haemophagocytic lymphohistiocytosis: a novel marker of disease activity.

Br J Haematol 1999;106:182-9.

[44]. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G.

Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Hematol Oncol Clin North Am 1998;12:417-33.

[45]. Marton PF.

Erythrophagocytosis in the human bone marrow as disclosed by iliacal bone biopsies.

Scand J Haematol 1975;14:153-9.

[46]. Papo T.

Syndromes hémophagocytaires, syndrome d'activation des macrophages.

EMC-AKOS (Traité de médecine); 2011;1–8 [Article 4-0300]

[47]. Laboratoire d'hématologie-Hopital d'Enfant de Rabat.

[48]. Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL.

Syndrome d'activation monocytemacrophagique.

Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie 1996; 13-012-G-10: 10.

[49]. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al.

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

Arthritis & Rheumatology. 2014 Sep;66(9):2613–20

[50]. Debaugnies et al.

Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients

American Journal of Clinical Pathology Advance Access published June 12, 2016

[51]. Nadine Nehme, Jana Pachlopnik-Schmid et Geneviève de Saint Basile

Syndromes hémophagocytaires d'origine génétique 2010

Rev Med Genet Hum, 1:34-44

[52]. Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat.

[53]. Sana Durrani , Michael Chicka , Bushra Afroze

Griscelli syndrome type 2 – A case report and clinical approach to silver blonde hair

The Egyptian Journal of Medical Human Genetics (2015)

[54]. C. Griscelli, A. Durandy, D. Guy-Grand, F. Daguillard, C. Herzog, et M. Prunieras. A

syndrome associating partial albinism and immunodeficiency.

Am J Med 1978; 65(4):691-702

[55]. Cetica V , Hackmann Y, Grieve S, Sieni E, Ciambotti B, Coniglio M L, Pende D, Gilmour K, Paolo R, Griffiths G.M, Arico M.

Patients with Griscelli syndrome and normal pigmentation identify RAB27A mutations that selectively disrupt MUNC13-4 binding

J ALLERGY CLIN IMMUNOL (may 2015) VOLUME 135, NUMBER 5

[56]. Nancy Grández , Tania Rios , Arturo Gonzales , Horacio Polo , Carla Meca

Síndrome de Chediak-Higashi: reporte de un caso

Folia dermatol. Peru 2009; 20 (1): 19-22

[57]. Quittrie Doué

Le syndrome d'activation macrophagique chez le chien : étude bibliographique, comparaison avec l'homme.

Université Claude-Bernard Lyon 1

[58]. J.-M. Michot,, M. Hiéc, L. Galicier d, O. Lambotte, M. Michel, C. Bloch-Queyratf, O. Herminef

Le syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte

La Revue de médecine interne 34 (2013) 85–93

[59]. Schwarz L, Bridoux V, Veber B, Oksenhendler E, et al.

Hemophagocytic syndrome: an unusual and underestimated complication of cytoreduction surgery with heated intraperitoneal oxaliplatin.

Ann Surg Oncol 2013;20:3919–26.

[60]. Zühre Kaya ; Ali Bay ; Meryem Albayrak ; Ulker Kocak, Idil Yenicesu, Turkiz Gursel,

Prognostic Factors and Long-Term Outcome in 52 Turkish Children With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Pediatric Critical Care Medicine, July 2015 • Volume 16 • Number 6

[61]. Díaz Dapena, C. Diaz de Heredia Rubio, P. Bastida Vila, A. Llorc ventes et al.

Le syndrome d'activation macrophagique: expression de différentes conditions médicales

Pediatric Annals, 2009

[62]. Cağdas, D, Ozgür TT, Asal GT, Tezcan I, Metin A, Lambert N, et al.

Griscelli syndrome types 1 and 3 : analysis of four new cases and long-term evaluation of previously diagnosed patients.

Eur J Pediatr 2012 ; 171 : 1527-31.

[63]. Manglani M, Adhvaryu K, Seth B.

Griscelli syndrome - a case report.

Indian Pediatr 2004 ; 41 : 734-7.

[64]. Xiao-Jun Xu, Hong-Sheng Wang, Xiu-Li Ju et al.

Clinical presentation and outcome of pediatric patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis in China: A retrospective multicenter study

Pediatr Blood Cancer 2016; 00: 1–6

[65]. Sailler L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, et al.

Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients.

Rev Med Interne 1997;18:855–64.

[66]. Risdall R.J., Brunning R.D., Hernandez J.I., Gordon D.H., (1984),

BACTERIA-ASSOCIATED HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME,

Cancer (54)2968-2972

[67]. N. El Khoury *, K. Lassoued, G. Pellé, A. Foucher, M.-A. Costa, E. Rondeau, J. D. Sraer

Syndrome d'activation macrophagique associé à une septicémie à *Escherichia coli* : à propos d'un cas

La revue de médecine interne 24 (2003) 688–691

[68]. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, et al.

Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Pediatr Blood Cancer 2008;50(6):1227–35.

[69]. 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

[70]. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al.

Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Intensive

Care Med 2010;36:1695–702.

[71]. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, et al.

How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Blood 2011;118(15):4041–52.

[72]. Manisha Madkaikar & Snehal Shabrish & Mukesh Desai

Current Updates on Classification, Diagnosis and Treatment of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)

Indian J Pediatr DOI 10.1007/s12098-016-2037-y

[73]. Henter JI, Elinder G, Ost A,

The FHL Study Group of the Histiocyte Society. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Semin Oncol 1991 ;18(1):29-33.

[74]. Afssaps.

Recommandations de bon usage des immunoglobulines

IV. 2009. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/Dossiersthematiques/>

Tarification-a-l-activite-T2Amedicaments/

Immunoglobulines/%28offset%29/8.

[75]. F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen

Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge

Réanimation médicochirurgicale, 2009 : 285-286

[76]. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R.

Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review.

J Infect 2008; 56:381—8.

[77]. Kontopoulou T, Tsaousis G, Vaidakis E, Fanourgiakis P, Michalakeas E, Trigoni E, et al.

Hemophagocytic syndrome in association with visceral leishmaniasis.

Am J Med 2002; 113:439—40.226

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.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

متلازمة تنشيط البلاعم:
دراسة قسم طب الأطفال لعلاج أمراض الدم والأورام

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: عدنان الكريمي

المولد في 27 ماي 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تنشيط البلاعم - ورم - معايير التشخيص.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: محمد خطاب
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: أمينة كيلي
أستاذة في طب الأطفال
السيدة: ليلى حسيين
أستاذة في طب الأطفال
السيد: محمد الخرساني
أستاذ في طب الأطفال
السيدة: نعيمة الحافظي
أستاذة في طب الأطفال