

Année: 2020

Thèse N°: 258

LES SYNDROMES HÉMOPHAGOCYTAIRES EN MÉDECINE INTERNE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2020

PAR :

Madame LBARRAH Fatima Zahra

Née le 28 Février 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hémophagocytose, activation macrophagique, fièvre, cytopénie, HLH-Score

Membres du Jury :

Monsieur ABOUZAHIR Ali

Professeur de Médecine Interne

Monsieur SEKKACH Youssef

Professeur de Médecine Interne

Monsieur JIRA Mohamed

Professeur de Médecine Interne

Madame AMMOURI Wafa

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة الآية 31



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION:

Doyen Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS.CHERCHEURS.MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR:

Décembre 1984

Pr. MMOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie .Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUIAYMANI Rachida	Pharmacologie <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALIAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELIAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*
EMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie -Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHIA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. IAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI
Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie

Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOUIANOUEAR Abdelkrim
Pr. EL AIAMI EL FARICHA EL
Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

*Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELIAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI Chafiq
Pr. TOUFIQJallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar.-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Ahdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZIMEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef
Chirurgie Générale

Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH.CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie • Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
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. KABIRI EL Hassane*
Pr. IAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie • Directeur Hôp Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad.
Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir. Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie

*Enseignants Militaires

Pr. ELAIAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. FILALIADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophthalmologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. OUIJAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie-Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELIAH El Hassan	Ophthalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. HACH Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOURIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardia-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *	Ophthalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophthalmologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie <i><u>Di recteur Hôp. AL Ayaché Salé</u></i>
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim *	Biophysique
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie <i><u>(mise en disponibilité)</u></i>
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
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. FELIAT Ibtiassam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire. Di recteur Hôpital Ibn Sina Mar
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne
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 *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardia vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

*Enseignants Militaires

Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. ELBEKKALI Youssef *
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. ELOMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra
 Pr. RABHI Moncef *
 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

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALJAbdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Di recteur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique

*Enseignants Militaires

Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamy	Pédiatrie
Pr. IAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne <i>Directeur ERSSM</i>
Pr. BEIAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie, Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
-------------------	-----------------------

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUEWAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation

*Enseignants Militaires

Pr. EL AIAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane *
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BEIAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSCHIR 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 KEITANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KEITANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid *
 Pr. ELKABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane *
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neure-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie

*Enseignants Militaires

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i><u>Vice-Doyen à la Pharmacie</u></i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
-------------------------------	---

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss *	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira *	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale *	Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JANANE Abdellah *	Urologie
Pr. JEA. IDI Anass *	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Génécologie-Obstétrique
Pr. LEMNOUER Abdelhay*	Microbiologie
Pr. MAKRAM Sanaa *	Pharmacologie
Pr. OUIAHYANE Rachid*	Chirurgie Pédiatrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Génécologie-Obstétrique

*Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELIAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. IAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI Nezha	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAIDIRISSI Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NTASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O. R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie

*Enseignants Militaires

Pr. TAHRI Rjae

Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

*Enseignants Militaires

2.ENSEIGNANTS-CHERCHEURSSCIENTIFIQUES

PROFEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. AIAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. AIAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. AIAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces

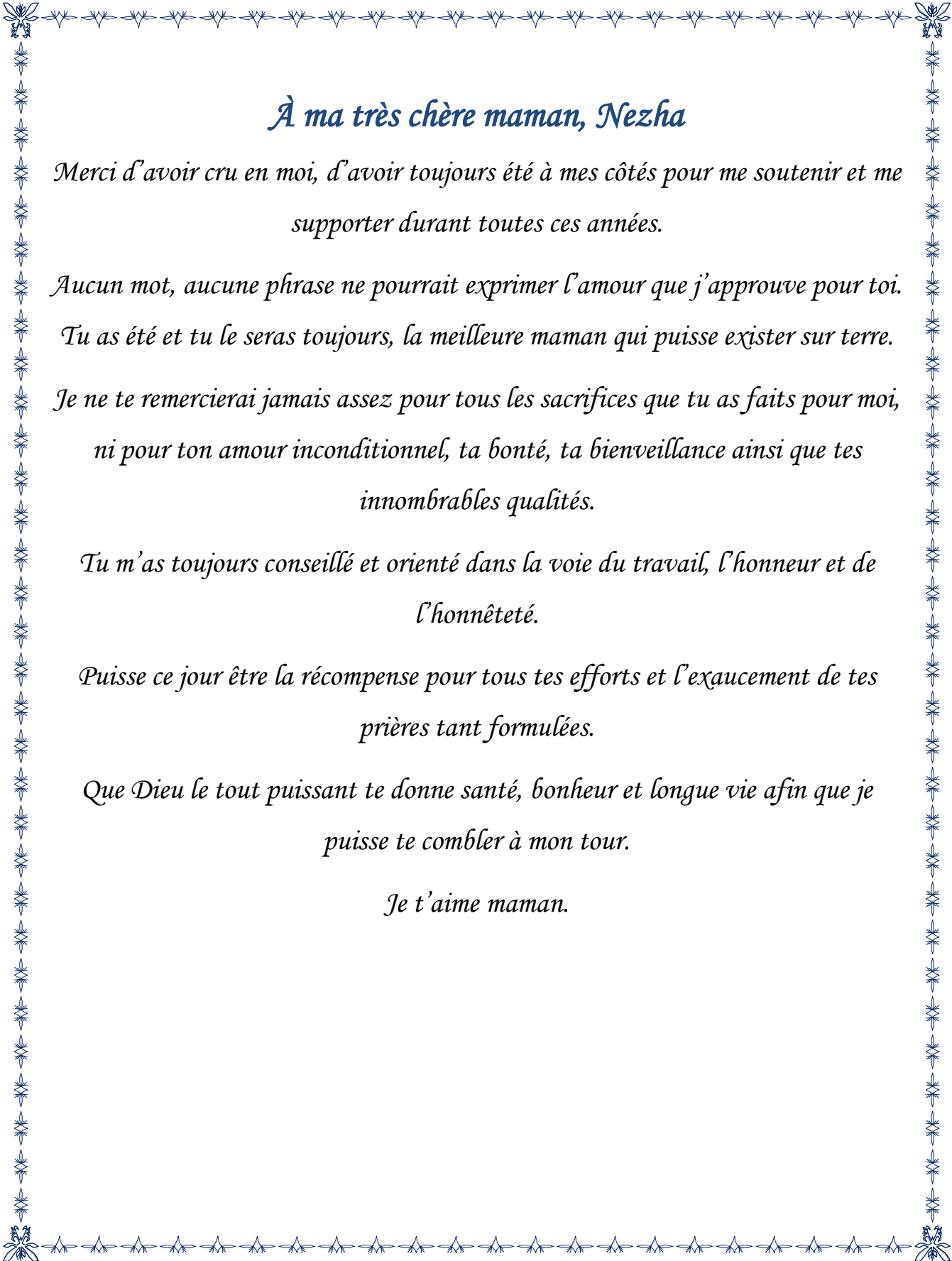


*Au nom d'Allah le tout puissant qui m'inspire et qui me guide
dans le bon chemin,*

Je vous dois ce que je suis devenue,

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde

اللهم لك الحمد حتى ترضى ولك الحمد اذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا



À ma très chère maman, Nezha

Merci d'avoir cru en moi, d'avoir toujours été à mes côtés pour me soutenir et me supporter durant toutes ces années.

Aucun mot, aucune phrase ne pourrait exprimer l'amour que j'approuve pour toi.

Tu as été et tu le seras toujours, la meilleure maman qui puisse exister sur terre.

Je ne te remercierai jamais assez pour tous les sacrifices que tu as faits pour moi, ni pour ton amour inconditionnel, ta bonté, ta bienveillance ainsi que tes innombrables qualités.

Tu m'as toujours conseillé et orienté dans la voie du travail, l'honneur et de l'honnêteté.

Puisse ce jour être la récompense pour tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées.

Que Dieu le tout puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

Je t'aime maman.

À mon très cher père, El Haj Mohamed

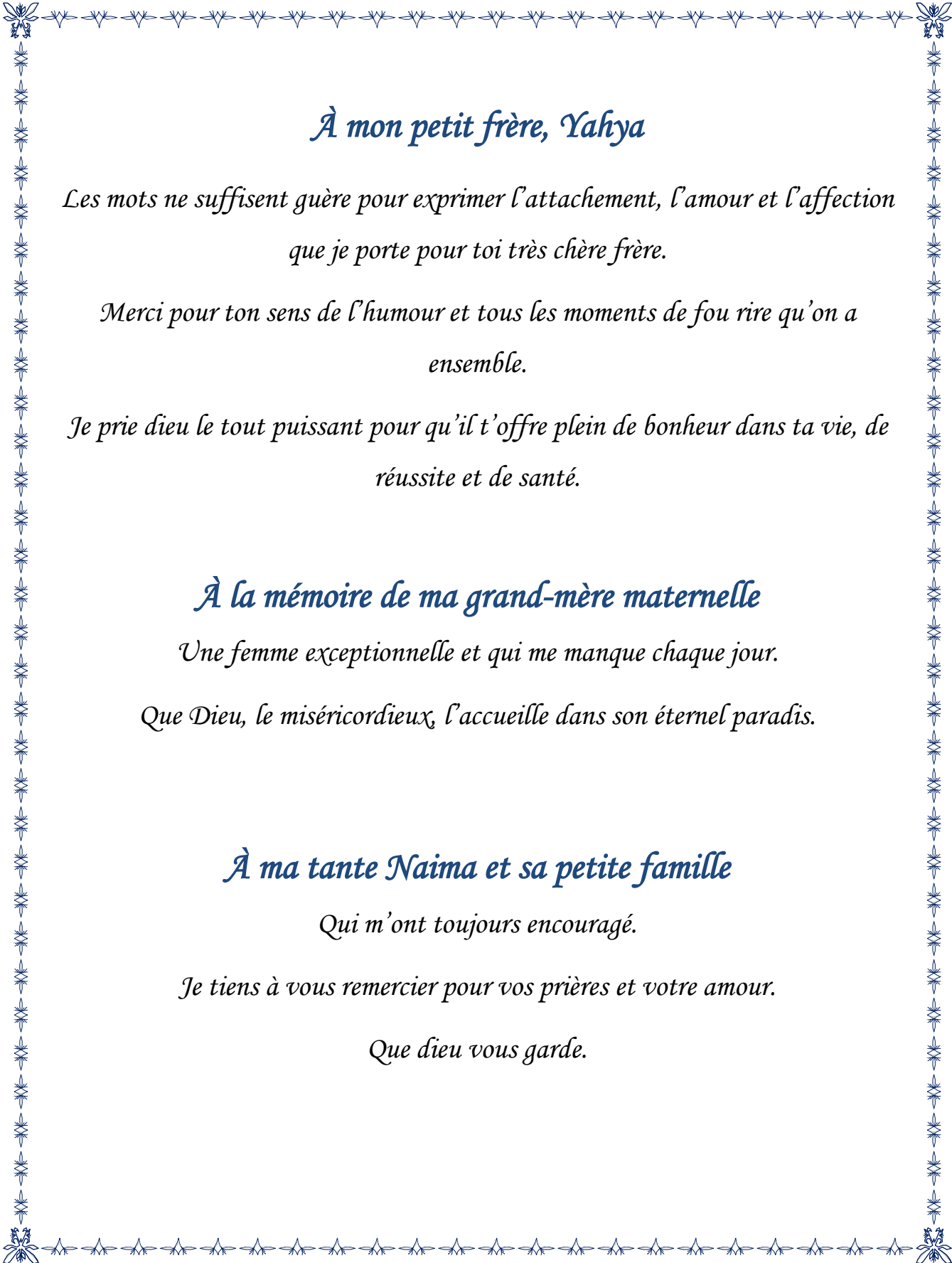
*Merci pour tes sacrifices tout le long de ces années. Tu as su être le père idéal
mais aussi mon ami tout aussi compréhensif que droit.*

*Grâce à toi, je suis devenue la personne forte, indépendante et responsable que je
suis aujourd'hui.*

*Tu m'a toujours entouré d'attention, et tu as su m'apprendre les valeurs nobles
de la vie, le sens du travail ainsi que la rigueur, l'organisation et le courage.*

*Permettez-moi cher père, de vous exprimer à travers ce travail l'expression de
mon grand amour, mon attachement et ma profonde reconnaissance.*

*Que Dieu le tout puissant t'accorde le bonheur dans ta vie, santé, et quiétude de
l'esprit.*



À mon petit frère, Yahya

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection
que je porte pour toi très chère frère.*

*Merci pour ton sens de l'humour et tous les moments de fou rire qu'on a
ensemble.*

*Je prie dieu le tout puissant pour qu'il t'offre plein de bonheur dans ta vie, de
réussite et de santé.*

À la mémoire de ma grand-mère maternelle

Une femme exceptionnelle et qui me manque chaque jour.

Que Dieu, le miséricordieux, l'accueille dans son éternel paradis.

À ma tante Naima et sa petite famille

Qui m'ont toujours encouragé.

Je tiens à vous remercier pour vos prières et votre amour.

Que dieu vous garde.

À ma grande tante, Haja Radia

Je tiens à vous remercier pour vos prières, votre affection et votre bonté.

Vous êtes un exemple pour toute la famille.

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et longue vie.

À ma famille maternelle, À ma famille paternelle

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus
sincères.*

*À la mémoire de mon grand-père maternel, la mémoire de mes
grands-parents paternels*

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A decorative border with a repeating floral motif surrounds the text. The border is composed of small, stylized flowers and leaves arranged in a continuous line.

Au Dr. AZIZI Fatima

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez offert à ma famille durant toutes ces années. Votre gentillesse, votre patience et bienveillance ainsi que votre générosité, ont toujours suscité mon admiration. Vous représentez pour moi un exemple, que se soit dans la cadre professionnel ou dans la vie quotidienne.

Permettez-moi aujourd'hui de vous présenter mes sincères remerciements et ma grande estime.

*À la famille BELGHAZI : Monsieur BELGHAZI Driss,
Madame DIDOUCHE Siham et leur adorables filles Samia et
Lilia*

*Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense
gratitude pour votre aide et votre générosité extrêmes. Ceci a été pour moi une
source de courage et de confiance.*

Je ne vous remercierai jamais assez pour vos encouragements permanents.

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

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur
et surtout pleine de réussite pour Samia et Lilia.*

À Monsieur Omar SKALLI et Monsieur Yasser GHALEB

*Permettez-moi de vous remercier tout d'abord pour votre gentillesse, votre
bienveillance et pour vos nombreux encouragements.*

*Que ce travail soit pour moi l'occasion pour exprimer mon profond respect et ma
grande admiration.*

À mes meilleurs amis,

*Meryem ABBOUCH, Zineb BERRADA et Walid CHARJ, ma
seconde famille (Tkatek)*

*Je ne peux trouver les mots justes pour exprimer mon amour envers vous. Merci
d'être là pour moi, en toutes circonstances. Vous êtes des personnes en or, sur qui
je peux compter à tous moments.*

*Merci pour tous les moments de fou rire qu'on a eu ensemble mais aussi pour tous
les moments où vous m'avez accueillie à bras ouverts quand je me sentais moins
bien.*

*Vous êtes mes amis, les vrais, les véritables, ceux qui durent, qui restent, ceux qui
soutiennent, qui font rire et qui consolent.*

Que notre amitié fusionnelle dure à jamais. #Admina

Hamza BOU TKHIL, Waeil AMGHAR

Je vous remercie pour votre amour et votre soutien inconditionnel. A tous les moments partagés avec vous, et nos appels vidéo qui duraient des heures.

Quelle chance de vous avoir à mes cotés chaque jour. Sachez que vous occuper une place spéciale dans mon cœur.

Je ne vous remercierai jamais assez pour vos précieux conseils, votre bienveillance et votre fidélité.

Je vous souhaite tous le bonheur du monde.

*Une spéciale dédicace à **Waeil**, qui m'a énormément aidé dans ce travail.*

*Imane RHAZZALI, Firdaous MAATOUK, Mohamed Salim
ZOUAOUI, Ikram ELBASRI, Yousra RAHIOUI, Hamza
BOKANOUF, Ghita*

En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Remerciements



À notre Maître et Président de thèse Monsieur

ABOUZAHIR Ali

Professeur de médecine interne

*Médecin chef du centre de diagnostic de l'hôpital militaire
d'instruction Mohamed V de Rabat*

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en
acceptant de présider notre jury de thèse.*

C'est avec grande joie que nous avons accueilli votre accord.

*Que ce travail soit pour nous, une occasion pour vous exprimer notre
gratitude et notre profond respect.*

À notre Maître et Rapporteur de thèse Monsieur SEKKACH

Youssef

Professeur de médecine interne

Chef de service de Médecine interne A à l'hôpital militaire

d'instruction Mohamed V de Rabat

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en nous confiant ce travail et nous espérons être à la hauteur.

Vous vous y êtes grandement impliqués par vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Nous avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, professionnelles et scientifiques qui ont toujours suscité notre admiration.

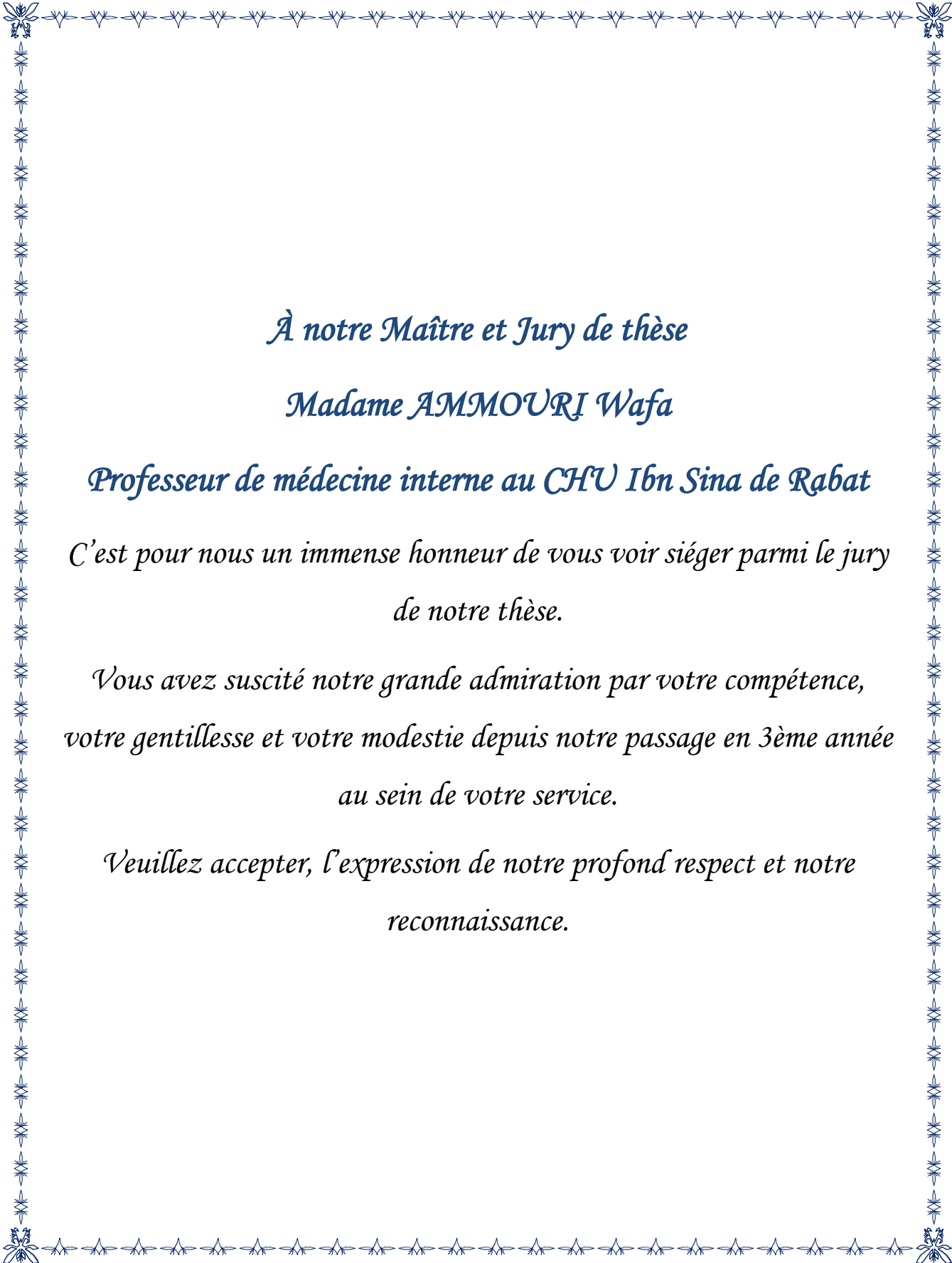
Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil très chaleureux, une gentillesse et une disponibilité permanente.

Veillez accepter, l'assurance de notre profonde estime et notre vive reconnaissance.



À notre Maître et Jury de thèse Monsieur JIRA Mohamed
Professeur de médecine interne à l'hôpital militaire
d'instruction Mohamed V de Rabat

*Nous sommes profondément touchés par la gentillesse et la
spontanéité de votre accueil. C'est un grand honneur pour nous de
vous voir siéger parmi le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici
l'expression de nos sincères remerciements.*



À notre Maître et Jury de thèse

Madame AMMOURI Wafa

Professeur de médecine interne au CHU Ibn Sina de Rabat

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

*Vous avez suscité notre grande admiration par votre compétence,
votre gentillesse et votre modestie depuis notre passage en 3ème année
au sein de votre service.*

*Veillez accepter, l'expression de notre profond respect et notre
reconnaissance.*



Liste des abréviations



2-CdA	: 2-chloro-2'désoxyadénosine
AAN	: Anticorps anti-nucléaires
Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AEG	: Alteration de l'état general
ALAT	: Alanine aminotransférases
ARN	: Acide ribonucléique
BGN	: Bacille gram negatif
BK	: Bacille de Koch
BOM	: Biopsie ostéomedullaire
C	: Complément
CAEBV	: Chronic active Epstein-Barr virus
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD	: Classe de différenciation
CFU-G	: Colony Forming Unit-Granulocytic
CFU-GM	: Colony Forming Unit Granulo-Monocyt
CFU-M	: Colony Forming Unit-Monocytic
CHS	: Syndrome de Chediak –Higashi
CIVD	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
CMV	: Cytomégalovirus
CRP	: Protéine C réactive
E.Coli	: Escherichia Coli
EA	: Early antigen
EBER	: Epstein Barr early RNA
EBNA	: Epstein- Barr Nuclear Antigen
EBV	: Epstein barr virus

ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EMG	: Electromyogramme
Fas	: Apoptosis stimulating fragment
Fas-L	: Fas ligand
FC	: <i>Fragment</i> cristallisable
FHL	: Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis
FLT3-L	: Fms-related tyrosine kinase 3 ligand
GB	: Globules blancs
G-CSF	: Granulocytic Colony Stimulating Factor
GGT	: Gamma glutamyl-transférase
GM-CSF	: Granulo- Monocytic Colony Stimulating Factor
H/F	: Hommes/Femmes
HAV	: Virus de l'hépatite A
Hb	: Hémoglobine
HHV	: Human herpes virus
HIV	: Virus de l'immunodéficience humaine
HLA	: Humain leucocyt antigen
HLH	: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
HLHF	: Lymphohistiocytose hemophagocytaire familiale
HMG	: Hépatomégalie
HSV	: Herpès simplex virus
HTLV	: Human T-Lymphotropic Virus
Ig	: Immunoglobulines
IgIV	: Immunoglobulines intraveineuses

IL	: Interleukine
INF	: Interféron
IPP	: Interphalangienne proximale
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LDH	: Lactate déshydrogénase
LHF	: Lymphohistiocytose familiale
LMP	: latent membran protein
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LPS	: Lipopolysaccharidiques
LV	: Leishmaniose viscérale
Lym	: Lymphocyte
MCP	: Métacarpophalangienne
M-CSF	: Macrophage Colony Stimulating Factor
MNP	: Mononuclé phagocytaire
NFS	: Numération formule sanguine
NK	: Natural killer
NSE	: Estérase non spécifique
PA	: Phosphatase acide
PAL	: Phosphatase alcaline
PCR	: Polymerase chain reaction
PDF	: Produits de dégradation de la fibrine
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor

PET-Scan	: Tomographie par émission de positrons
Plq	: Plaquettes
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
pp65	: Phosphoprotéine 65
SALH	: Syndrome d'activation lymphohistiocytaire
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
SAMI	: Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse
SAP	: SLAM associated protein
SCF	: Stem cell factor
SCID	: Syndrome d'immunodéficit combiné sévère
SDM	: Syndrome de défaillance multiviscérale
SH	: Syndrome hémophagocytaire
SHP	: Syndrome hémophagocytaire primaire
SHR	: Syndrome hémophagocytaire réactionnel
SI	: Synapse immunologique
sIL-2R	: Récepteur soluble de l'interleukine2
SMG	: Splénomégalie
Sn	: Sensibilité
SNC	: Système nerveux central
Sp	: Spécificité
SUV	: Standardized uptake value
TCA	: Temps céphaline activé
TDM-TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne

TGF	: Transforming growth factor
Th	: Lymphocytes T helper
TNF	: Tumor necrosis factor
TP	: Taux de prothrombine
VCA	: Viral capsid antigen
VGM	: Volume globulaire moyen
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	: Very low density lipoprotein
VP16	: Etoposide
VZV	: Virus varicelle zona
XLP	: X-linked lymphoprolifération



Liste des Illustrations



Liste des figures

Figure 1: Répartition des malades selon leur âge.....	10
Figure 2: Répartition des malades selon le sexe	11
Figure 3: Prévalence des anomalies de l'hémogramme chez nos patients.....	19
Figure 4: La cellularité de la moelle chez nos patients	22
Figure 5: la richesse en mégacaryocytes chez nos patients.....	23
Figure 6: Le profil érythroblastique chez nos patients	24
Figure 7: Le profil granulocytaire chez nos patients.....	25
Figure 8: Le profil monocyttaire chez nos patients	25
Figure 9: Le profil lymphoïde chez nos patients.....	26
Figure 10: Répartition des cellules anormales	27
Figure 11: Schéma montrant la formation du système des phagocytes mononuclés	44
Figure 12: Image d'un Promonocyte dans la moelle osseuse	45
Figure 13: Monocyte sanguin.....	46
Figure 14: une bactérie phagocytée par un macrophage	47
Figure 15: image d'Histiocytes/macrophage.....	47
Figure 16:Facteurs infectieux et environnementaux selon Larroche	52
Figure 17: Etiologies infectieuses selon Larroche	53
Figure 18: Boucle d'activation Th1	59
Figure 19: Syndrome d'hyperactivation macrophagique	64
Figure 20: Activation anormale par une infection ou un déficit de l'immunomodulation	65
Figure 21: Fréquence de l'atteinte hématologique selon les séries.....	77
Figure 22: Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme	84

Figure 24: Biopsie hépatique [51] (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, × 400) montrant des espaces sinusoides dilatés et infiltrés par de multiples histiocytes avec une érythrophagocytose active (Flèche). En bas (×1000) phagocytose d'un érythrocyte par un macrophage.	89
Figure 25: Etologies du SAM selon les huit grandes séries	110
Figure 26: Pourcentage des étiologies du SAM chez nos patients.....	111
Figure 27: Différence de la fréquence des étiologies du SAM entre les séries de Karras et notre série.	111

Liste des tableaux

Tableau I : La répartition annuelle des cas de SAM dans notre série.....	9
Tableau II : Motif de consultation des patients	12
Tableau III : Variation du délai de consultation chez nos patients	12
Tableau IV : Les signes généraux les plus fréquents.....	13
Tableau V : Les patients présentant une organomégalie.	14
Tableau VI :Tableau récapitulatif de la fréquence des signes cliniques.....	16
Tableau VII : Les valeurs de l'hémogramme chez les patients de notre série	18
Tableau VIII : Anomalies du bilan biologique complémentaire des patients de notre série.	21
Tableau IX : Données détaillées du myélogramme	28
Tableau X :Résultat de l'électrophorèse des protéines	29
Tableau XI :Resultat du HLH Score chez nos patients	35
Tableau XII : Cytokines intervenant dans la physiopathologie du SAM.....	54
Tableau XIII : Les effets cliniques et biologiques des cytokines.....	61
Tableau XIV : Les signes cliniques du SAM selon les séries	73
Tableau XV :Fréquence de l'atteinte hématologiques du SAM selon les séries	76
Tableau XVI : Signes biologiques du SAM selon les séries	82
Tableau XVII : Pourcentage des patients présentant une hémophagocytose selon les séries.	87
Tableau XVIII : Le HScore	94
Tableau XIX : Probabilité du syndrome hémophagocytaire selon le HScore	95
Tableau XX : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM.....	97
Tableau XXI : Etiologies des syndromes hémophagocytaires secondaires.....	101
Tableau XXII : Infections associées au syndrome d'activation macrophagique, d'après Karras et Hermine	102
Tableau XXIII :Récapitulatif de la démarche diagnostique devant un SAM :	114
Tableau XXIV : Mortalité du syndrome hémophagocytaire selon les séries.	131



Sommaire



Introduction	1
Matériels et Méthodes	4
I. Matériels d'étude.....	5
1. Présentation de l'étude	5
2. But de notre étude	5
II. Méthodes d'étude.....	6
1. Critères d'inclusion	6
2. Critères d'exclusion	6
3. Recueil des données	6
3.1. Données démographiques	6
3.2. Données cliniques	6
3.3. Bilan biologique	7
3.4. Médullogramme	7
3.5. Autres examens biologiques et cyto-histologiques selon le contexte clinique	7
3.6. Bilan radiologique	7
3.7. HLH-Score	7
3.8. Données thérapeutiques.....	7
3.9. Données évolutives	7
Résultats et analyse	8
I. Données épidémiologiques	9
1. Fréquence	9
2. Répartition selon l'âge et le sexe	10
2.1. Age	10
2.2. Sexe	10
II. Etude clinique	11
1. Les antécédents	11
2. Motif de consultation	11
3. Délai de prise en charge	12
4. Signes généraux	13
5. Examen physique	13
5.1. Organomégalie	13

5.2. Signes cutanéomuqueux.....	14
5.3. Atteinte neurologique	15
5.4. Atteinte pulmonaire.....	15
5.5. Atteinte articulaire.....	16
5.6. Signes cardiaques	16
5.7. Signes digestifs.....	16
III. Etude paraclinique	17
1. Bilan biologique.....	17
1.1. Hémogramme	17
1.2. Bilans biologiques complémentaires.....	19
1.2.1. Bilan dhémostase.....	19
1.2.2. Bilan hépatique	19
1.2.3. Bilan lipidique	20
1.3. Myélogramme	22
1.4. Bilan étiologique	29
1.4.1. Bilan biologique	29
1.4.2. Bilan radiologique	31
1.4.3. Etude cyto-histologique	33
IV. HLH Score.....	35
V. Etiologies	36
VI. Traitements reçus	37
1. Traitement symptomatique	37
2. Traitement étiologique	37
3. Traitement spécifique.....	37
VII. Evolution.....	38
Discussion.....	39
I. Historique	40
II. Epidémiologie	41
1. Fréquence	41
2. Age et sexe	42
III. Physiopathologie	42

1. Généralités sur les macrophages	42
1.1. Origine des macrophages	42
1.2. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques	45
1.2.1. Le monoblaste.....	45
1.2.2. Le promonocyte.....	45
1.2.3. Le monocyte	46
1.2.4. Les cellules tissulaires	46
1.3. Fonctions des macrophages	49
1.3.1. La phagocytose	49
1.3.2. La participation à la réponse immunitaire	49
1.3.3. La fonction sécrétoire	50
1.4. Activation des macrophages	50
2. Mécanisme du SAM	51
2.1. Les éléments étiologiques	51
2.1.1. Facteurs génétiques.....	51
2.1.2. Facteurs infectieux et environnementaux	51
2.2. Les mécanismes effecteurs.....	53
2.2.1. Les cytokines	53
2.2.2. Coopérations des cellules à médiation cellulaire.....	57
2.2.3. Conséquences de l'activation macrophagique=État d'hypersécrétion cytokinique	59
2.3. Anomalies immunitaires et syndrome d'activation macrophagique.	61
2.3.1. Le SAM primaire.....	62
2.3.1.1 La Lymphohistiocytose hemophagocytaire familiale(HLHF).....	62
2.3.1.2 Le syndrome de Chediak-Higashi.....	62
2.3.1.3 Le syndrome de Griscelli	62
2.3.1.4 XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome) ou syndrome de Purtillo.	63
2.3.2. Le SAM secondaire.	64
IV. Diagnostic positif	66
1. Clinique.....	66
1.1. Fièvre.....	66

1.2. AEG.....	67
1.3. Organomégalie	67
1.4. Atteinte cutanée.....	68
1.4.1. Manifestations non spécifiques	69
1.4.2. Manifestations spécifiques	69
1.5. Atteinte neurologique centrale ou périphérique	70
1.6. Atteinte pulmonaire.....	70
1.7. Atteinte cardiaque	71
1.8. Atteinte digestive.....	71
1.9. Atteinte hépatique	71
1.10. Atteinte rénale	72
1.11. Défaillance multi viscérale.....	72
2. Biologie.....	74
2.1. Bilan hématologique	74
2.1.1. Hémogramme	74
2.1.2. Troubles de l'hémostase	77
2.2. Bilan biochimique	78
2.2.1. Bilan hépatique	78
2.2.2. Bilan lipidique	79
2.2.3. L'hyperferritinémie	79
2.2.4. Bilan hydroélectrolytique	80
2.2.5. Autres.....	81
3. Cytologie/histologie	83
3.1. Myélogramme	83
3.2. Biopsie ostéo-medullaire.....	88
3.3. Autres	88
3.3.1. Biopsie ganglionnaire	88
3.3.2. Biopsie hépatique	88
3.3.3. Biopsie splénique.....	89
3.3.4. Autres localisations.....	89
V. Critères diagnostiques.....	91

1. Histiocyte Society (FHL study group) 1991/2004	91
2. Tsuda 1997 [38]	92
3. Critères d'Imashuku 1997.....	92
4. Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique d'après Henter et al. (2006) [66].	93
5. HLH Score	94
VI. Diagnostic étiologique.....	96
1. Syndromes hémophagocytaires primaires	96
1.1. La lymphohistiocytose familiale (LHF)	98
1.2. Le syndrome de Chediak-Higashi	98
1.3. Le syndrome de Griscelli	99
1.4. Syndrome X-linkedLymphoproliférative (XLP) ou syndrome de Purtilo ou maladie de Duncan	99
2. Syndromes hémophagocytaires secondaires (réactionnels).....	100
2.1. Syndromes hémophagocytaires post-infectieux.....	102
2.1.1. Infections virales.....	103
2.1.2. Infections bactériennes	105
2.1.3. Infections fongiques	105
2.1.4. Infections parasitaires	105
2.2. Syndromes hémohagocytaires et affections malignes.....	106
2.2.1. Syndrome hémophagocytaire associé aux hémopathies.....	106
2.2.2. Syndrome hémophagocytaire et cancers solides	107
2.3. Syndromes hémophagocytaires et maladies de système	107
2.4. Syndromes hémophagocytaires associés aux déficits immunitaires acquis.....	108
2.5. Syndromes hémophagocytaires secondaires à d'autres étiologies	109
VII. Bilan étiologique	112
VIII. Diagnostics différentiels	115
IX. Traitement	117
1. But.....	118
2. Moyens.....	118
2.1. Traitements symptomatiques.....	118
2.2. Traitements spécifiques.....	119

2.2.1. Moyens thérapeutiques contrôlant l'inflammation excessive du SAM.....	119
2.2.1.1 Corticoïdes	119
2.2.1.2 Les immunoglobulines.....	120
2.2.1.3 Etoposide (VP16).....	120
2.2.1.4 Ciclosporine A	121
2.2.1.5 Globulines anti-thymocytes	122
2.2.1.6 Traitement anti TNF α	122
2.2.1.7 Greffe allo-génique de la moelle osseuse	122
2.2.1.8 Echanges plasmatiques et plasmaphérèse	122
2.2.1.9 Autres.....	122
2.2.2. Moyens thérapeutiques supprimant la cause déclenchant le SAM.....	123
2.2.2.1 Traitement anti-infectieux.....	123
2.2.2.2 Traitement anti néoplasique	124
2.2.2.3 Traitement immunosuppresseur	124
3. Indications.....	124
3.1. Syndromes hémophagocytaires primaires.....	124
3.2. Syndromes hémophagocytaires secondaires	125
X. Evolution.....	128
XI. Pronostic.....	129
Conclusion.....	132
Résumés.....	138
Bibliographie.....	142



Introduction



Le syndrome hémophagocytaire est aussi connu sous les dénominations du syndrome d'activation lymphohistiocytaire, ou d'activation macrophagique (SAM).

Il se définit comme une association clinique et biologique complexe qui résulte de l'activation anormale et de la prolifération des cellules de la lignée lymphohistiocytaires, système cellulaire jouant un rôle capital dans les mécanismes de protection de l'organisme. Il demeure encore mal connu vu sa présentation atypique de son tableau et le polymorphisme de ses manifestations. En effet, son diagnostic est souvent posé en retard chez plusieurs patients.

Il s'agit d'une atteinte rare, touchant à la fois l'adulte et l'enfant, dont les étiologies et les mécanismes physiopathologiques sont multiples, ce qui explique les difficultés diagnostiques et thérapeutiques actuelles.

La première description date de l'année 1952, et depuis, plusieurs études ont permis la compréhension de cette pathologie notamment sur le plan physiopathologique.

Il existe deux principaux cadres nosologiques :

- Les syndromes hémophagocytaires dits « primaires », qui regroupent les pathologies du système immunitaire transmises de façon héréditaires, avec activation des lymphocytes T et des macrophages. Ils sont observés principalement chez les patients à un âge très bas, avec des antécédents familiaux, citons : la lymphohistiocytose familiale (LHF), le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli et le syndrome de Purtilo.
- Les syndromes hémophagocytaires « secondaires », qui touchent des enfants plus âgés ou des adultes sans antécédents familiaux. Ils sont souvent déclenchés par une infection, une maladie auto-immune ou au cours d'affections néoplasiques [1].

Dernièrement, il y a eu une avancée dans les techniques de diagnostic par contribution des nouvelles données d'immunologie et de biologie moléculaire [1]

Le syndrome hémophagocytaire est une maladie grave potentiellement fatale. Jusqu'à présent, il n'y a pas de consensus concernant le protocole thérapeutique. Le pronostic est sombre et dépend des maladies sous-jacentes, du délai diagnostic et de ses possibilités de guérison.

Cette étude a pour objectif de rapporter les cas de syndromes hémophagocytaires, en détaillant les contextes cliniques dans lesquels ils surviennent, les méthodes diagnostiques employées, les moyens thérapeutiques mis en œuvre et le pronostic.



Matériels et Méthodes



I. Matériels d'étude

1. Présentation de l'étude

Notre étude est de type rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période de 4ans, à partir du mois de Janvier 2016 au mois de janvier 2020, à propos de 10 cas de syndromes hémophagocytaires, colligés au service de médecine interne A de l'hôpital d'instruction militaire Mohamed V de Rabat.

2. But de notre étude

- Rapporter les cas de syndromes hémophagocytaires pris en charge au service de médecine interne A de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.
- Décrire les différentes manifestations cliniques en rapport avec les syndromes hémophagocytaires.
- Définir les principales étiologies impliquées et évaluer l'intérêt d'un bilan exhaustif systématique.
- Déterminer l'intérêt du HLH-Score dans la confirmation du diagnostic des syndromes hémophagocytaires.
- Montrer les difficultés de prise en charge diagnostique et thérapeutique.
- Décrire l'évolution des syndromes hémophagocytaires sous traitement.

II. Méthodes d'étude

1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude les patients adulte (âge ≥ 16 ans) admis au service et ayant présenté un syndrome hémophagocytaire suspecté par un tableau clinique et biologique suggestif.

Le diagnostic a été orienté par un HLH-Score significatif qui comporte des éléments cliniques, biologiques et cytologiques incluant la mise en évidence des signes d'hémophagocytose à l'étude du myélogramme.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclus de notre étude les patients ayant un HLH-Score non significatif c'est-à-dire avec un nombre de points ≤ 169 pts.

3. Recueil des données

Pour chaque patient, nous avons collecté les données nécessaires par exploitation du dossier médical.

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

3.1. Données démographiques

Comprennent : l'âge et le sexe.

3.2. Données cliniques

Elles comprennent : les antécédents (médicaux, chirurgicaux et habitudes toxiques) et le motif d'hospitalisation.

Nous avons noté sur notre fiche les données de l'examen clinique qui a révélé la présence ou l'absence de signes cliniques en rapport avec le syndrome hémophagocytaire en particulier : les anomalies de la température (hypo ou hyperthermie), l'état général, l'existence éventuelle d'une splénomégalie, d'une hépatomégalie, d'adénopathie

périphériques, de troubles neurologiques et/ou de lésions cutanéomuqueuses évocatrices.

3.3. Bilan biologique

Comprenant les données hématologiques et biochimiques entrant dans le cadre du syndrome d'activation macrophagique.

3.4. Médullogramme

On a noté les résultats de l'étude cytologique de la ponction sternale.

3.5. Autres examens biologiques et cyto-histologiques selon le contexte clinique

Bilan immunologique, sérologies (HIV, HVB, HVC, EBV, CMV), recherche de la tuberculose dans les crachats, biopsies.

3.6. Bilan radiologique

Comporte :

Radiographie du thorax, échographie, TDM, autres...

3.7. HLH-Score

3.8. Données thérapeutiques

-Traitement spécifique.

-Traitement non spécifique.

3.9. Données évolutives

Survie ou décès.



Résultats et analyse



I. Données épidémiologiques

1. Fréquence

Le nombre de patients hospitalisés pour un syndrome hémophagocytaire au sein du service de médecine interne A à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V durant la période de notre étude est de 10 patients ce qui représente une incidence de 0.37% de l'ensemble des hospitalisations du service, soit une moyenne de 2 cas par an.

La répartition des cas selon l'année d'hospitalisation est schématisée dans le tableau I

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

Année	Nombre de cas	Pourcentage (%)
2016	1	10
2017	1	10
2018	2	20
2019	3	30
2020	3	30
Total	10	100

2. Répartition selon l'âge et le sexe

2.1. Age

Cette série a comporté des patients avec un âge moyen de 32.30 ans. (Figure 1)

- Age minimum = 17ans.
- Age maximum = 54ans.

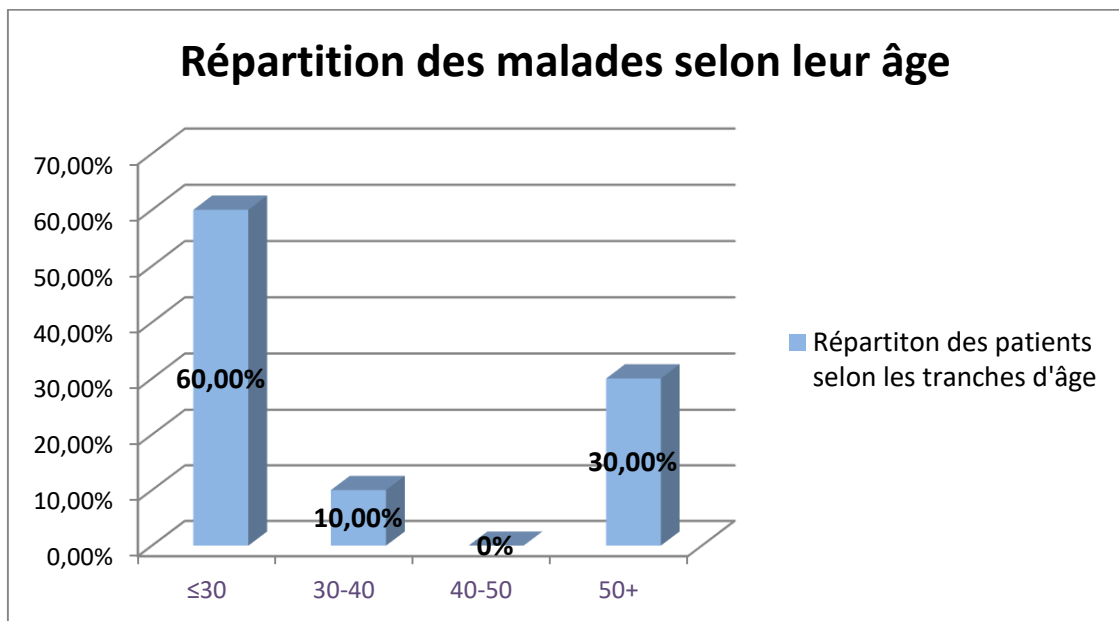


Figure 1: Répartition des malades selon leur âge

2.2. Sexe

Notre série a comporté sept patients de sexe masculin (70%) et trois patientes de sexe féminin (30%), soit un sexe ratio (H/F) de 2.3. (Figure 2)

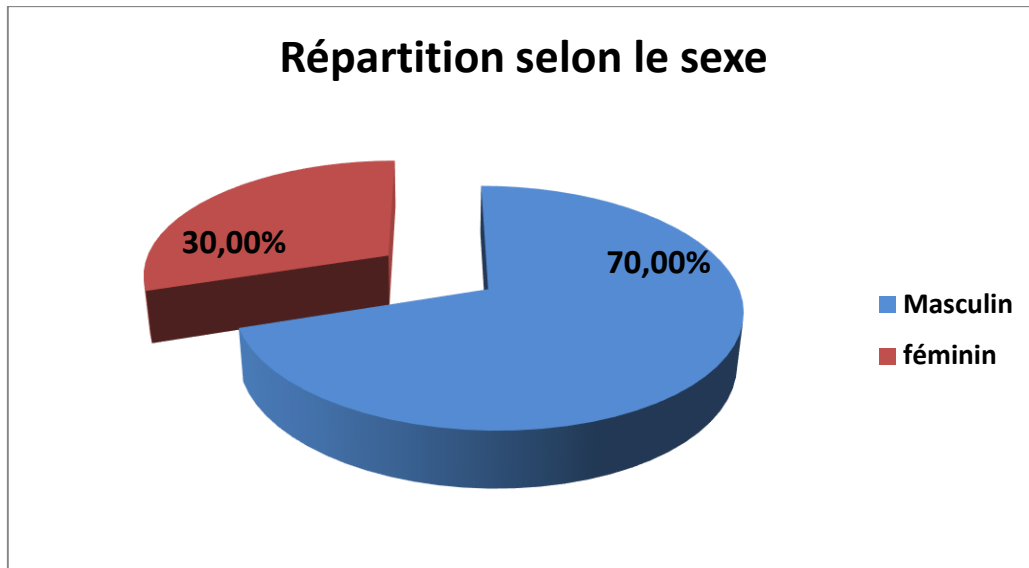


Figure 2: Répartition des malades selon le sexe

II. Etude clinique

1. Les antécédents

5 de nos patients avaient des antécédents de maladies sous-jacentes, soit 50% des cas, à savoir :

- 1 cas de tuberculose pulmonaire.
- 1 cas de syndrome myélodysplasique.
- 1 cas de stérilité primaire.
- 1 cas de zona intercostal.
- 1 cas de cervicotomie pour des adénopathies cervicales.

2. Motif de consultation

Les motifs de consultation les plus fréquents chez nos patients étaient la fièvre et l'altération de l'état général. (Tableau II)

Tableau II : Motif de consultation des patients

Les symptômes	Nombre de cas	Pourcentage %
Fièvre	9	90
Altération de l'état général	7	70
Eruptions cutanées	5	50
Polyarthralgies	4	40
Dyspnée	4	40
Ictère	1	10
Douleurs abdominales	1	10
Douleur thoracique	1	10

3. Délai de prise en charge

Il correspond au temps écoulé entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation. Il a été variable avec une moyenne de 63.6 jours, un minimum de 6 jours et un maximum de 5 mois (Tableau III).

Tableau III : Délai de prise en charge chez nos patients

Cas	Délai de prise en charge
1	4mois
2	6jours
3	1mois
4	5mois
5	2mois
6	1mois
7	3mois
8	4mois
9	15jours
10	15jours

4. Signes généraux

Nos patients présentaient essentiellement une fièvre et une altération de l'état général.
(Tableau IV)

Tableau IV : Les signes généraux les plus fréquents.

Signes généraux	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Fièvre	9	90
Altération de l'état général	7	70
Dyspnée	4	40
Pâleur cutanéomuqueuse	1	10

5. Examen physique

5.1. Organomégalie

Présente chez 6 de nos patients, soit 60% et faite de :

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Adénopathies

Tableau V : Les patients présentant une organomégalie.

Organomégalie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Splénomégalie	5	50
Hépatomégalie	4	40
Adénopathie	3	30

5.2. Signes cutanéomuqueux

Présents chez 7 de nos patients, soit 70% des cas et représentés par :

- Eruption cutanée érythémato-squameuse (3 patients, 30% des cas)
- Erythème malaire (3 patients, 30% des cas)
- Ulcérations buccales (2 patients, 20% des cas)
- Œdème périorbitaire (2 patients, 20% des cas)
- Ictère conjonctival (1 patient, 10% des cas)
- Nouures des faces antéro-externes des jambes (1 patient, 10% des cas)
- Télangiectasies de la face (1 patient, 10% des cas)
- Œdèmes des membres inférieurs (1 patient, 10% des cas)
- Purpura infiltré des membres inférieurs (1 patient, 10% des cas)
- Gingivorragie (1 patient, 10% des cas)
- Papules de Gottron (1 patient, 10% des cas)
- Erythème péri-unguéal (1 patient, 10% des cas)
- Œdème labial (1 patient, 10% des cas)
- Muguet buccal (1 patient, 10% des cas)

5.3. Atteinte neurologique

Présente chez un seul patient, soit 10% des cas et faite de :

- Parésthésies des membres inférieurs
- Mouvements choréo-athétosiques intermittents
- Tremblement des extrémités supérieures
- Crises d'agitation avec mouvements anormaux involontaires (durée 25 à 30 min)
- Troubles du comportement, agressivité physique

5.4. Atteinte pulmonaire

Présente chez 4 de nos patients, soit 40% et faite de :

- Dyspnée stade **III (4 patients, 40% des cas)**
- Syndrome d'épanchement pleural (1 patient, 10% des cas)
- Râles crépitants au niveau des bases pulmonaires (1patient, 10% des cas)
- Détresse respiratoire (1 patient, 10% des cas)
- Expectorations claires de moyenne abondance (1 patient, 10% des cas)
- Toux productive (1 patient, 10% des cas)

5.5. Atteinte articulaire

Présente chez 4 de nos patients, soit 40% des cas faite de :

- Polyarthralgie d'allure inflammatoire chez 3 de nos patients, soit 30% des cas.
- Polyarthralgie d'allure mécanique chez 1 patient, soit 10% des cas.
- Gonflement au niveau des MCP ainsi que des IPP chez 1 patient, soit 10% des cas.

5.6. Signes cardiaques

Présent chez 1 seul patient soit 10% des cas, qui a présenté un syndrome d'épanchement péricardique et qui a évolué par la suite vers une tamponnade.

5.7. Signes digestifs

Retrouvés chez 2 patients, soit 20% des cas et qui ont présenté :

- Une ascite chez 1 patient (10% des cas)
- Des vomissements avec une défense au niveau épigastrique chez 1 patient (10% des cas)

Tableau VI : Tableau récapitulatif de la fréquence des signes cliniques.

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Signes cutanés	7	70
Organomégalie	6	60
Signes pulmonaires	4	40
Signes articulaires	4	40
Signes digestifs	2	20
Signes neurologiques	1	10
Signes cardiaques	1	10

III. Etude paraclinique

1. Bilan biologique

1.1. Hémogramme

L'hémogramme qui a été réalisé au moment du myélogramme, chez tous nos patients, a révélé : (Tableau VII)

- Une pancytopenie chez 7 de nos patients, soit 70% et une bicytopenie chez 3 patients soit 30% des cas.
- Une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez 8 de nos patients, soit 80 % des cas et une anémie inflammatoire chez 2 patients, soit 20%. Le taux moyen d'hémoglobine était de 9.34 g/dl avec des extrêmes allant de 7.7 g/dl à 11.9 g/dl.
- Une leucopénie chez 8 de nos patients, soit 80% avec une moyenne de $2.03 \times 10^3/\text{mm}^3$ et des extrêmes allant de $0.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ et $3.4 \times 10^3/\text{mm}^3$. Un taux normal de leucocytes est observé chez un seul autre patient, soit 10% et une hyperlymphocytose est observée chez un seul patient, soit 10% des cas.
- Une neutropénie chez 6 patients, soit 60% avec une moyenne de $0.99 \times 10^3/\text{mm}^3$ et des extrêmes allant de $0.52 \times 10^3/\text{mm}^3$ à $1.39 \times 10^3/\text{mm}^3$. Un taux normal de polynucléaires neutrophiles chez 3 patients, soit 30% des cas et une moyenne de $2.72 \times 10^3/\text{mm}^3$. Un taux de PNN augmenté chez 1 seul patient, soit 10% des cas.
- Une lymphopénie chez 9 patients, soit 90% avec une moyenne de $0.50 \times 10^3/\text{mm}^3$ et des extrêmes allant de $0.15 \times 10^3/\text{mm}^3$ et $0.96 \times 10^3/\text{mm}^3$. Un taux normal de lymphocytes est observé chez un seul patient soit 10% des cas.
- Une thrombopénie chez 9 des patients de notre série, soit 90% des cas avec une moyenne de $73 \times 10^3/\text{mm}^3$ et des extrêmes allant de $16 \times 10^3/\text{mm}^3$ à $130 \times 10^3/\text{mm}^3$. Un taux normal de plaquettes chez 1 seul patient, soit 10% des cas.

Tableau VII : Le résultat de l'hémogramme chez les patients de notre série

Cas	Hb	VGM	CCMH	GB	PNN	Lym	Plq	Réticulocytes
	(g/dl)	(μ^3)	(g/dl)	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Cas1	11.7	75.5	34.8	2	1.1	0.7	67	-
Cas2	7.9	87	33.8	1.9	1.39	0.34	130	0.033
Cas3	7.9	83.9	34.1	0.7	0.52	0.15	16	0.037
Cas4	11.9	81.8	34.6	5.8	4.81	0.7	52	0.031
Cas5	7.7	94	59.1	2.9	1.86	0.17	59	0.11
Cas6	10.1	84.8	34.7	1.8	1.04	0.45	46	-
Cas7	11.2	83	33	3.4	1	2.2	56	0.57
Cas8	8	83.7	35.4	1.6	0.9	0.6	180	0.038
Cas9	8	<80	<30	32	31.04	0.96	130	-
Cas10	9	85	34.2	2	1.5	0.5	105	0.045

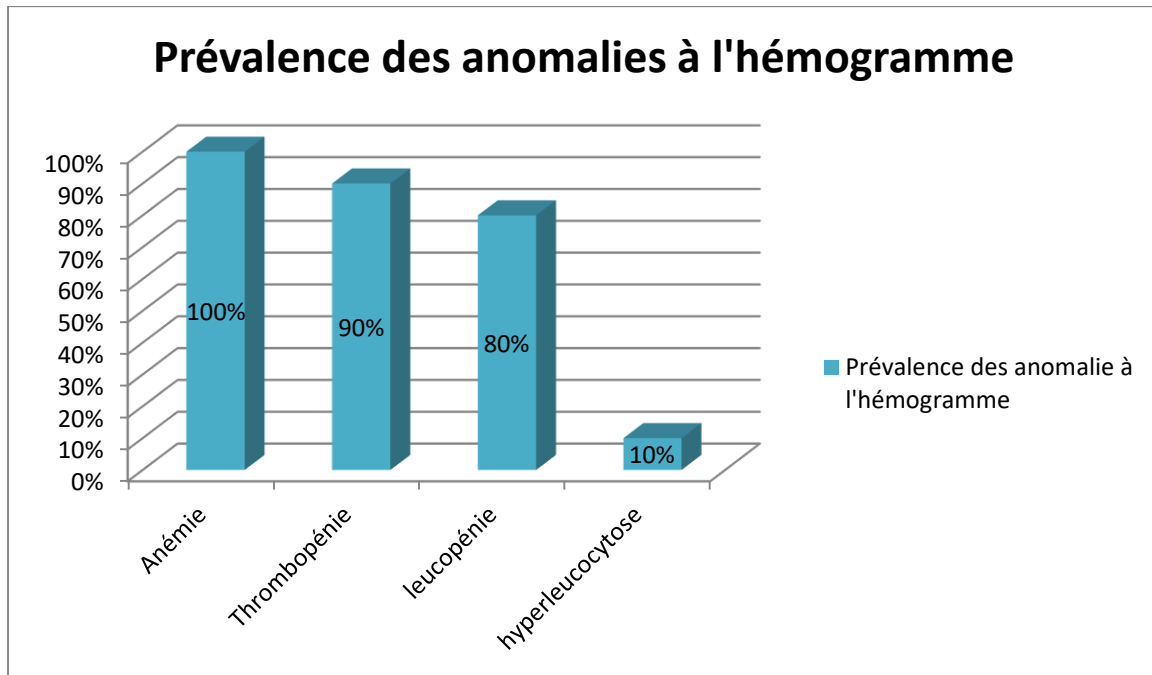


Figure 3: Prévalence des anomalies de l'hémogramme chez nos patients

1.2. Bilans biologiques complémentaires

1.2.1. Bilan d'hémostase

- Le taux de prothrombine était bas chez 4 de nos patients soit 40% des cas.
- Temps céphaline activée : allongé chez 2 patients soit 20% des cas.
- Hypofibrinogène : chez 4 patients, soit 40% des cas.

1.2.2. Bilan hépatique

- Transaminases :
 - Une cytolysse plus ou moins importante chez 9 patients soit 90% des cas.
 - Normales chez un seul patient soit 10% des cas

- Bilan de cholestase :
- PAL et/ou GGT élevées chez 6 de nos patients soit 60% des cas.
- Dosage des LDH :
- Réalisé chez 8 de nos patients et retrouvé élevé dans 7 cas, soit 87.5% des cas.

1.2.3. Bilan lipidique

- Une hypertriglycémie a été retrouvée chez 7 de nos patients soit 70% des cas.
- Pour les taux du cholestérol, on a noté :
- Une hypercholestérolémie chez 1 seul patient soit 10% des cas.
- Une hypocholestérolémie chez 2 patients, soit 20% des cas.

1.1.1. Bilan inflammatoire

- La CRP s'est révélée positive chez 8 de nos patients soit 80% des cas.

1.1.2. La ferritinémie

- Une hyperferritinémie a été retrouvée chez tous les patients soit 100% des cas avec des valeurs allant de 1977 ng/ml à 40 000 ng/ml et une moyenne de 9699.5 ng/ml.

1.1.3. Ionogramme sanguin

- Protidémie : réalisée chez 7 patients
- Une hypoprotidémie est notée chez 4 de nos patients, soit 57.14% des cas.
- La natrémie :
- Une hyponatrémie est retrouvée chez 2 patients soit 20% des cas.
- La natrémie était normale chez 8 malades
- La fonction rénale était normale chez tous nos patients.

Tableau VIII : Anomalies du bilan biologique complémentaire des patients de notre série

Bilan	Nombre de cas	Pourcentage (%)
TP bas	4	40
TCA allongé	2	20
Hypofibrinogénémie	4	40
Transaminases élevées	9	90
PAL et/ou GGT élevées	6	60
LDH augmentés	8	87.5
Hypertriglycémie	7	70
Hypercholestérolémie	1	10
Hypocholestérolémie	2	20
CRP élevée	8	80
Hyperferritinémie	10	100
Hypoprotidémie	4	57.14
Hyponatrémie	2	20

1.3. Myélogramme

- Tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme et ont présenté de plusieurs images d'hémophagocytose avec des signes d'activation macrophagique.
- Nous avons réussi à obtenir des données détaillées du myélogramme que chez 7 patients.
- Cellularité
 - La moelle a été considérée comme riche chez 6 de nos patients soit 85.71% des cas.
 - Elle a été considérée comme légèrement diluée chez 1 patient soit 14.28% des cas.

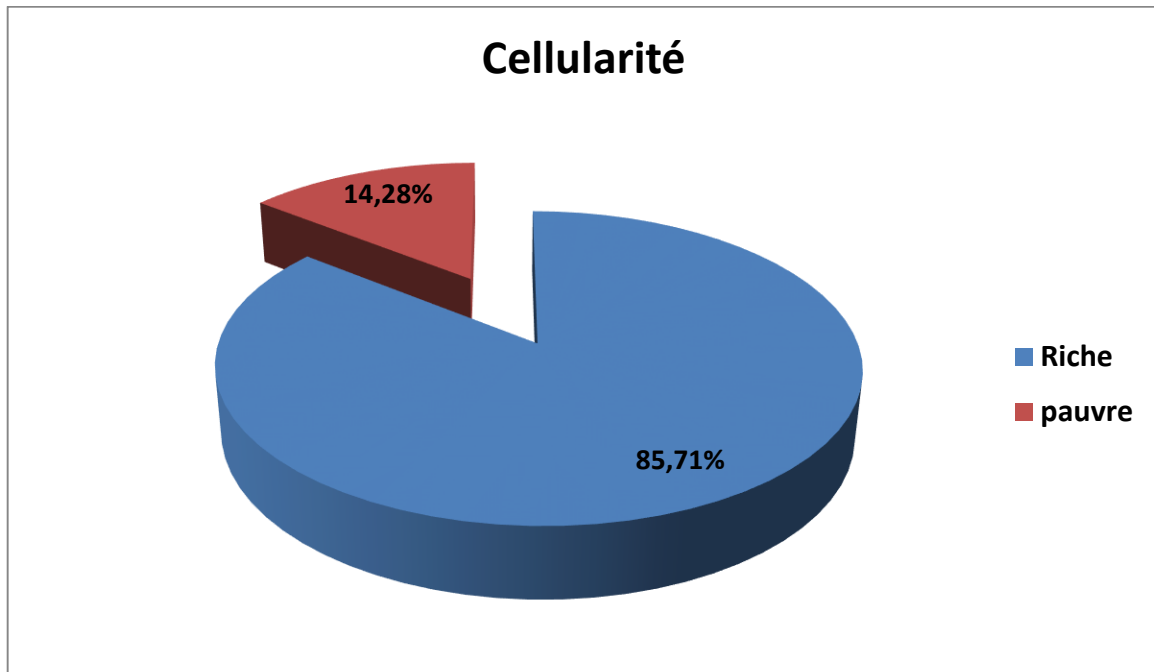


Figure 4: La cellularité de la moelle chez nos patients

- Lignée mégacaryocytaire
 - Les mégacaryocytes sont présents en nombre important dans deux cas (4 croix), soit 28.57% des cas.

- En nombre moyen dans quatre cas (3 croix) soit 42.85% des cas.
- Rare dans un cas, soit 14.28% des cas.

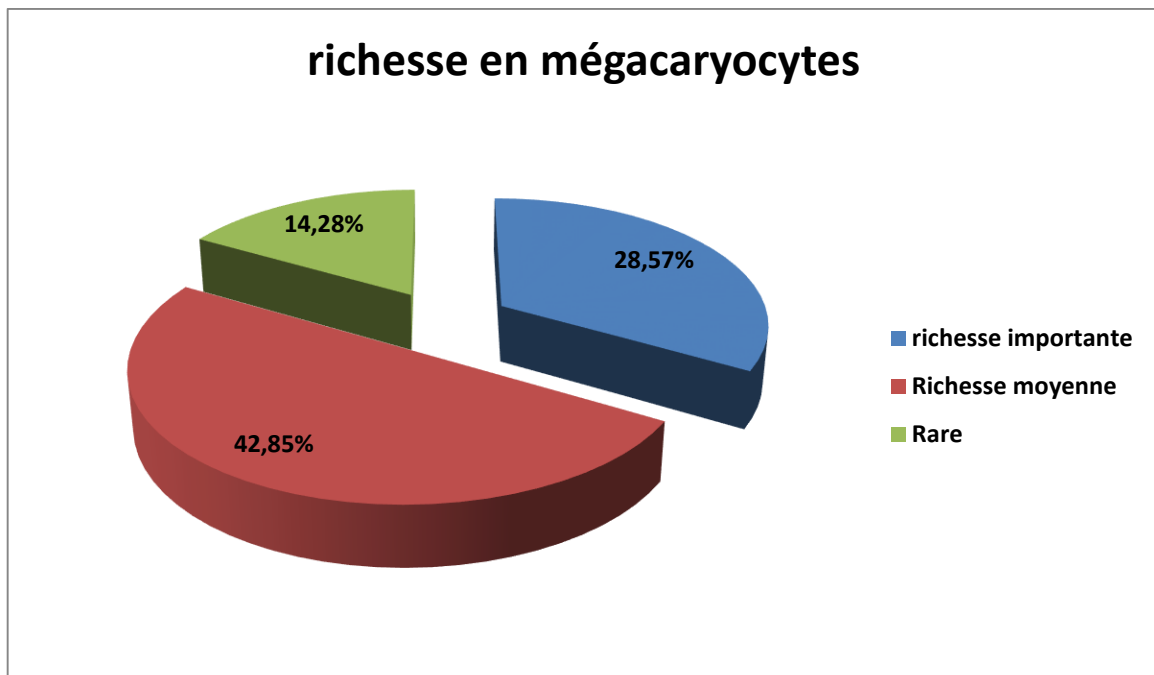


Figure 5: la richesse en mégacaryocytes chez nos patients

- Lignée érythroblastique :
 - Hyperplasie de la lignée érythroblastique chez deux patients soit 28.57% des cas.
 - Normale chez les autres patients, soit 71.42% des cas.

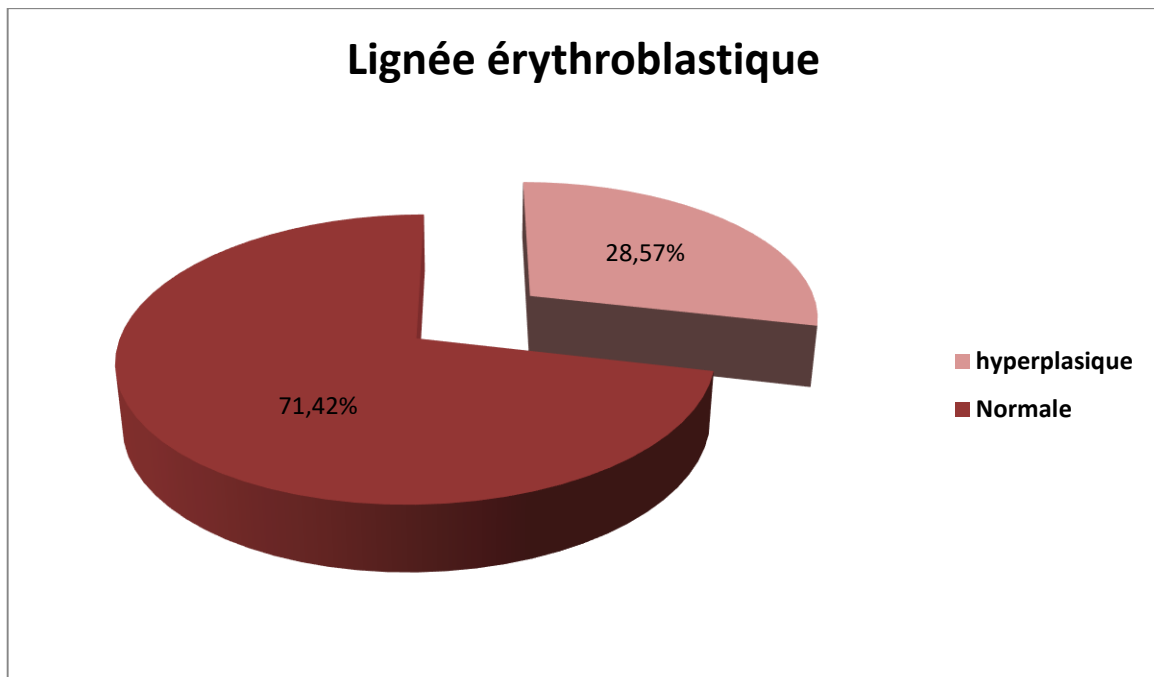


Figure 6: Le profil érythroblastique chez nos patients

- Lignée granulocytaire :
 - Hyperplasie chez un cas soit 14.28%.
 - Hypoplasie chez un cas soit 14.28%.
 - Normale chez les patients restants soit 71.45%.

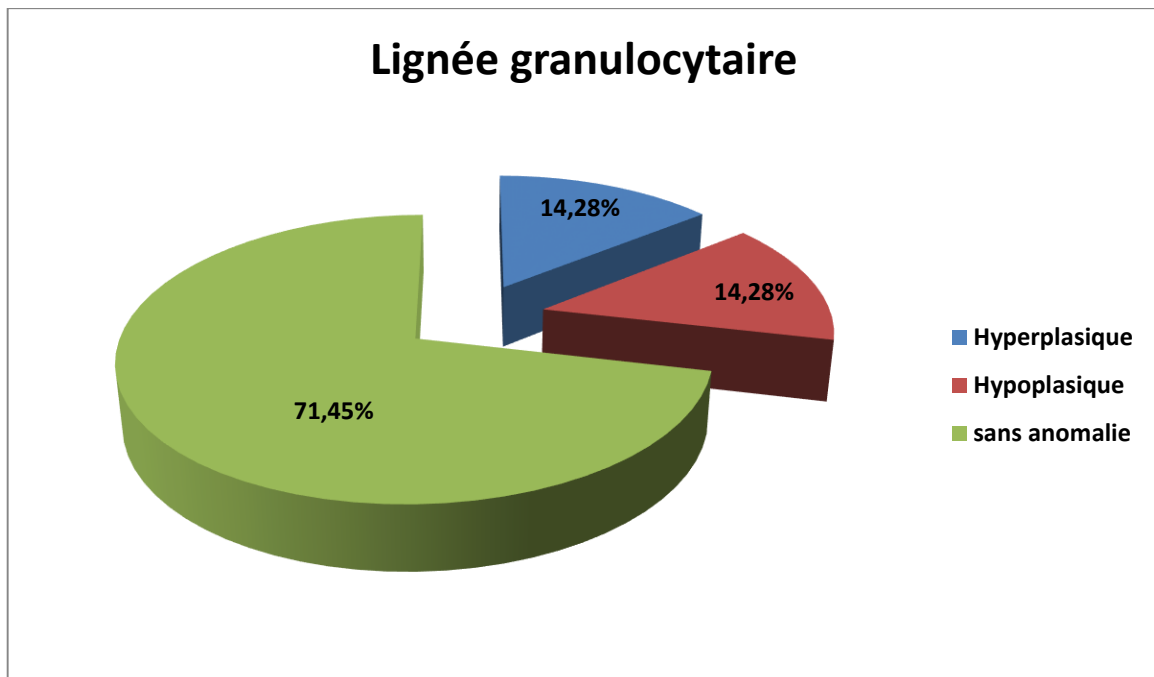


Figure 7: Le profil granulocytaire chez nos patients

- Monocytes :
 - Absence de monocytes chez cinq patients soit 71.45% des cas.
 - Normal chez deux patients soit 28.57% des cas.

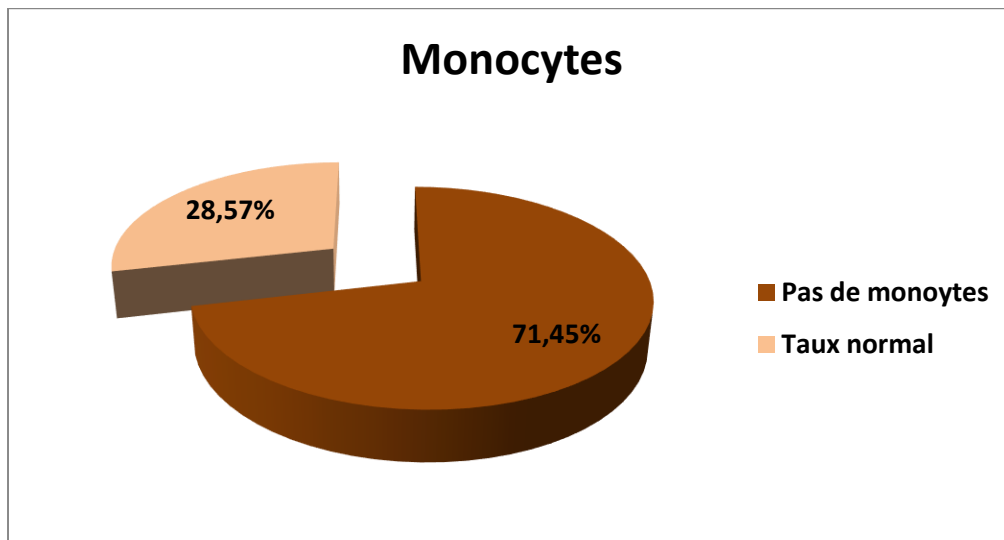


Figure 8: Le profil monocyttaire chez nos patients

- Lignée lymphoïde :
 - Lymphoplasmocytose chez 2 cas soit 28.57%
 - Normale chez le reste des patients soit 71.45% des cas.

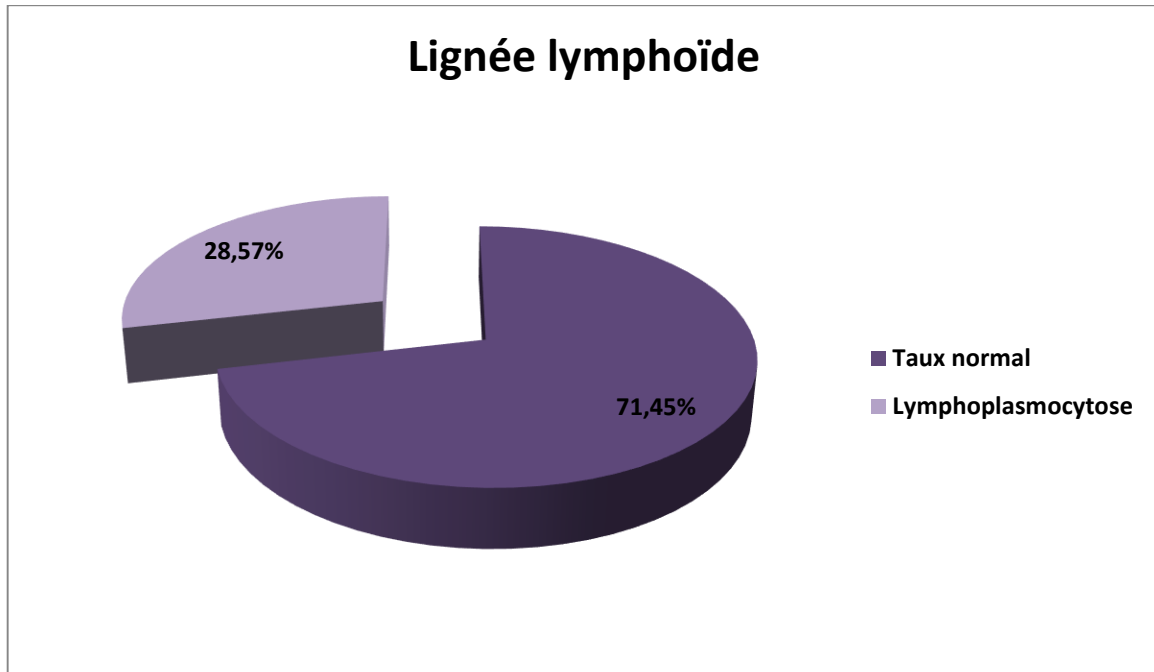


Figure 9: Le profil lymphoïde chez nos patients

- Des cellules anormales étaient présentes chez 5 patients, soit 71.42% des cas faites de :
 - Cellules plasmocytaires dystrophiques chez 4 cas.
 - Dysplasie multilignée chez 2 cas.
 - Blastés chez 2 cas.
 - Cellules lymphomateuses chez 1 cas.

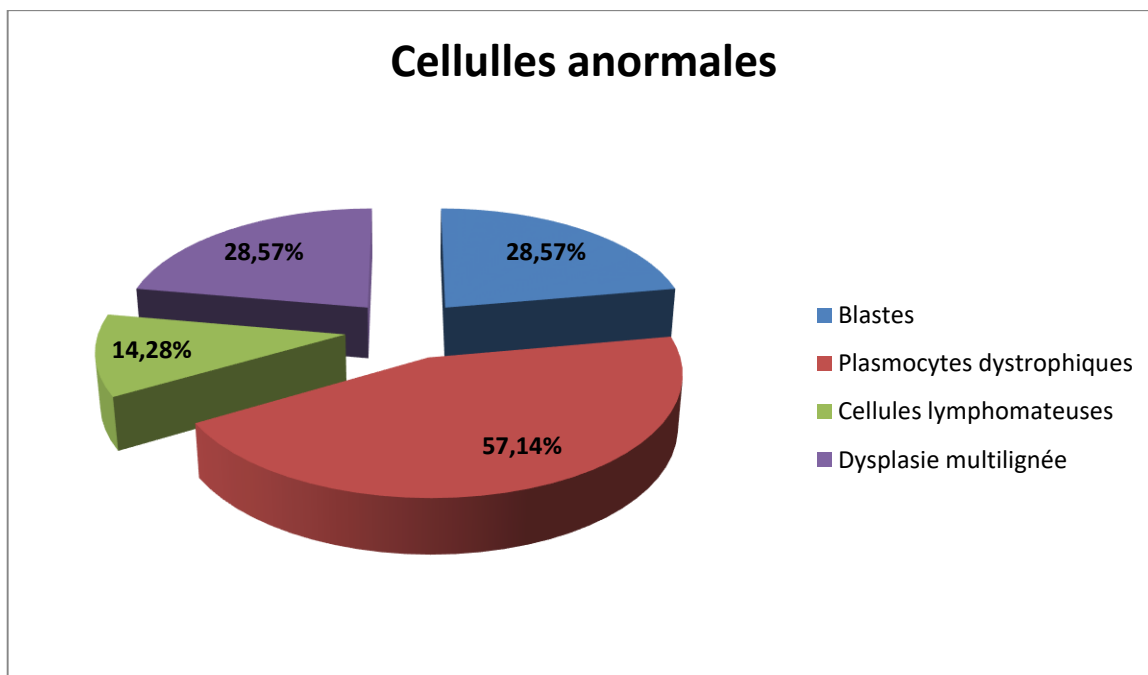


Figure 10: Répartition des cellules anormales

Tableau IX : données détaillées du myélogramme

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6	Cas7
Erythroblastique	22	36	17	16	35	30	23
• Proérythroblastes	2	4	1	1	1	3	1
• Erythroblastes basophiles	1	4	2	1	4	7	1
• Erythroblastes polychromatophiles	14	18	12	10	20	19	17
• Erythroblastes acidophiles	5	10	2	4	10	1	4
Granulocytaire	68	50	76	76	61	46	53
• Myéloblastes	1	5	3	0	4	14	1
• Promyélocytes	12	11	16	12	22	11	12
• Myélocytes	1	1	6	2	1	6	2
• Métamyélocytes	3	3	15	6	1	1	4
• Granulocytes neutrophiles	48	26	30	56	29	8	30
• Granulocytes éosinophiles	3	4	6	0	4	6	4
• Granulocytes basophiles	0	0	0	0	0	0	0
Monocytes	0	0	0	0	1	1	0
Lymphoïde	10	14	7	8	4	23	21
• Lymphocytes	7	9	3	6	0	13	12
• Plasmocytes	3	5	4	2	4	10	9
Cellules anormales	Plasmocytes dystrophiques Dysplasie multilignée	Plasmocytes dystrophiques	-	-	Blastes (4%) Dysplasie multilignée	Plasmocytes dystrophiques Blastes (14%)	Plasmocytes dystrophiques Cellules lymphomateuses
Mégacaryocytes	+	++++	+++	+++	+++	+++++	+++

1.4. Bilan étiologique

1.4.1. Bilan biologique

- **Bilan immunologique**

Réalisé chez 8 patients et revenu :

- Négatif chez 3 cas
- Positif chez 5 patients, fait de :
 - ✓ AAN +
 - ✓ Ac anti mitochondrie
 - ✓ Ac anti MDA-5
 - ✓ Ac anti SSA et SSB
 - ✓ Ac anti DNA

- **Electrophorèse de protéines sériques**

Réalisée chez 6 patients, avec les résultats suivants :

Tableau X : Résultat de l'électrophorèse des protéines

	Résultats
Cas1	Hypoprotidémie avec augmentation polyclonale des gammaglobulines associée à un syndrome inflammatoire.
Cas2	Hypoprotidémie associée à un syndrome inflammatoire.
Cas3	Normal
Cas4	Normal
Cas5	Pic migrant dans la zone des gammaglobulines associé à un syndrome inflammatoire important.
Cas6	Normal
Cas7	aspect oligoclonal des gammaglobulines associé à un syndrome inflammatoire.
Cas8	Augmentation polyclonale modérée des gammaglobulines associée à un syndrome inflammatoire modéré.
Cas9	Normal
Cas10	Normal

- **Protéinurie de 24H**

Positive chez un seul patient = 3.77 g/l.

- **Amylasémie et lipasémie**

Positives chez un seul patient :

- Amylasémie = 1060UI/L
- Lipasémie = 6216UI/L

- **Immunophénotypage**

Réalisé chez 2 patients :

- L'immunophénotypage médullaire montre la présence d'une population de lymphocytes NK à 34% de phénotype CD2+, CD7+, CD56+ et CD45+ chez le cas6.
- L'immunophénotypage lymphocytaire : diminution des populations NK et présence d'une population T CD3+ double négative CD4- CD8- (670/mm3 pour une norme <150/mm3) chez le cas7.

- **Sérologies**

Tous les patients ont pu bénéficier d'une sérologie de l'HVB, L'HVC, HIV, Syphilis, CMV et EBV avec les résultats suivants :

- Toutes les sérologies étaient négatives chez 9 patients.
- Pour le cas 7 : La sérologie de l'EBV est positive (IgM anti VCA, IgG anti VCA, IgG anti EA, IgG anti EBNA) avec une Charge virale EBV à 34900 copies/ml.

- **Recherche de BK dans les crachats**

Négative chez tous les patients

- **Le reste du bilan biologique est sans particularités.**

1.4.2. Bilan radiologique

- **Echographie abdominale**

Réalisée chez 7 patients et a montré :

- Aucune anomalie chez 2 cas.
- Une hépatomégalie chez 2 cas.
- Un foie dysmorphique sans lésion focale suspecte chez 1 cas.
- Nodules hépatiques hétérogènes chez 1 cas.
- Splénomégalie chez 4 cas.
- Signes de HTP chez 1 cas.
- Epanchement péritonéal de moyenne abondance chez 1 cas.
- Masses rénales isoéchogène chez 1 cas.
- Ectasie pyélique gauche de 9mm chez 1 cas.

- **Radio du thorax**

Réalisée chez 7 patients et a montré :

- Aucune anomalie chez 3 cas
- Elargissement des opacités périhilaires chez 1 cas.
- Syndrome bronchique chez 1 cas.
- Pneumopathie interstitielle bilatérale plus marquée sur le coté droit chez 1 cas.
- 2 opacités bien limitées au niveau latéro-basale droit et au niveau du poumon gauche chez 1 cas.

- **TDM thoraco-abdomino-pelvienne**

Réalisée chez 9 de nos patients et a montré :

- Aucune anomalie chez 1 cas.
- ADP sus et sous diaphragmatiques chez 3 cas.
- Epanchement péricardique chez 3 cas.
- Epanchement pleural chez 1 cas
- Splénomégalie chez 5 cas.
- Hépatomégalie chez 4 cas.
- Masses pulmonaires et rénales bilatérales chez 1 cas.
- Pneumopathie alvéolaire basale bilatérale chez 1 cas.
- Hypertrophie prostatique avec infiltration macronodulaire testiculaire chez 1 cas
- Formation hypodense de l'oreillette droite chez 1 cas.
- Pancréatite aigue stade Baltazar E chez 1 cas.

- **PET-Scan :**

Réalisé chez 2 patients, a montré :

- Chez le cas6 : un hypermétabolisme splénique diffus et hétérogénéité de fixation hépatique, hypermétabolisme surrenalien bilatéral. Hypermétabolisme ganglionnaire pathologique inter-pectoral droit, axillaire bilatéral et latéro-aortique de SUVmax allant de 3 à 4.4. Hypermétabolisme ganglionnaire inguinal bilatéral, renforcement de la fixation ostéo-médullaire intéressant l'ensemble du squelette exploré et un hypermétabolisme corticale inhomogène contrastant avec un hypermétabolisme bilatéral et symétrique des noyaux gris centraux.

- Chez le cas 7 : un hyper métabolisme striatal contrastant avec un hypo métabolisme sur les structures corticales et thalamiques ; hypermétabolisme en foyer bien localisé sur un épaissement du grêle au niveau de la fosse iliaque gauche (SUV max = 22,4)

- **Autres**

- Bili-IRM réalisée chez 1 seul patient ; a montré une hépatosplénomégalie avec dilatation du TP et une lame d'ascite évoquant une hépatopathie chronique.
- Capillaroscopie réalisée chez 1 seul patient, a montré une micro-angiopathie organique sans mégacapillaires.
- Echo-doppler des bourses chez 1 seul patient, a montré une infiltration macronodulaire droite compatible avec une hémopathie.
- Echocardiographie chez 1 seul patient, a montré un épanchement péricardique en prétamponnade.
- IRM cérébrale réalisée chez 3 patients et a montré :

Des anomalies de signal pariétal gauche d'allure vasculaire chez 1 patient.

Aspect en faveur d'une anomalie de signal punctiforme pontique latéralisé à droite d'allure ischémique, absence de signal au niveau du système limbique chez 1 patient.

Normale chez 1 patient.

- EMG normal chez 1 patient.
- TDM de la hanche droite, réalisée chez 1 seul patient, a montré une ostéo-condensation du bord antérieur du cotyle droit d'allure suspecte.

1.4.3. Etude cyto-histologique

- Biopsie ostéo-médullaire

Réalisée chez 4 patients et a montré :

- Chez le cas1 : Une moelle de richesse normale présentant une dysmyélopoïèse intéressant la lignée granuleuse et mégacaryocytaire.
- Chez le cas2 : BOM siège d'un processus inflammatoire granulomateux épithéloïde sans nécrose visible.
- Chez le cas6 : Aspect de moelle réactionnelle.

- Chez le cas7 : Moelle osseuse discrètement hypoplasique avec absence d'infiltration lymphomateuse et absence de signes histologiques de malignité.

- **Biopsie ganglionnaire**

Réalisée chez 3 patients et a montré :

- Chez le cas1 : Adénite granulomateuse spécifique sans nécrose caséuse devant rechercher en premier lieu une tuberculose.
- Chez le cas2 : Lymphadénite chronique réactionnelle.
- Chez le cas7 : Lymphadénite chronique non spécifique avec hyperplasie des centres germinatifs et présence de quelques cellules histiocytaires avec corps tingibles.
- Chez le cas8 : Ganglion lymphatique siège d'une hyperplasie folliculaire d'allure réactionnelle.

- **Biopsie cutanée**

Réalisée chez 2 patients et a montré :

- Chez le cas1 : Aspect microscopique en faveur d'un érythème pigmenté.
- Chez le cas4 : Revêtement cutané siège d'une fibrose collagénique associé à une néogénèse capillaire et surtout présence de thrombi fibrinoides au niveau de la lumière des vaisseaux de moyen calibre avec nécrose fibrinoïde de la paroi (endartérite nécrosante).

- **Biopsie des glandes salivaires accessoires**

Réalisée chez 4 patients et a montrée :

- Chez le cas1 : Sialadénite chronique grade I de Schisholm et Masson.
- Chez le cas2, 4 et 8 : pas d'anomalie.
- Chez le cas7 : Remaniements fibro-inflammatoires chroniques non spécifiques.

- **Autres**

- Biopsie osseuse chez le cas 4 a montré des petits fragments de tissu osseux parfois dystrophique sans lésion tumorale évidente visible.
- Biopsie de la masse pulmonaire chez le cas 5 a montré un aspect morphologique et profil immunohistochimique faisant suspecter un lymphome B à petites cellules.
- Biopsie hépatique chez le cas7 a montré des espaces portes élargis par une fibrose stellaire et comportent un infiltrat inflammatoire lymphocytaire qui réalise une nécrose parcellaire sévère ; cytolyse diffuse au niveau des lobules hépatiques. Les hépatocytes présentent des lésions à type de clarification et de ballonnisation.
- Biopsie rénale chez le cas 8 a montré une néphropathie lupique classe II.

IV. HLH Score

Tableau XI : Resultat du HLH Score chez nos patients

Cas	H Score	Probabilité d'un HLH
Cas1	258	99.63%
Cas2	213	94.35%
Cas3	216	95.26%
Cas4	236	98.58%
Cas5	257	99.61%
Cas6	289	99.94%
Cas7	200	88.18%
Cas8	191	81.03%
Cas9	254	99.50%
Cas10	254	99.50%

Tous les patients de notre série ont eu un H-Score significatif, variant entre 191 et 289 points, avec une probabilité moyenne de 95.55% permettant ainsi de confirmer le diagnostic de syndrome hémophagocytaire chez tous les patients.

V. Etiologies

L'enquête étiologique a retrouvé :

- Cas 1 : Tuberculose ganglionnaire
- Cas 2 : Cirrhose biliaire primitive
- Cas 3 : Lupus érythémateux systémique
- Cas 4 : Dermatomyosite amyopathique à Ac anti MDA-5+
- Cas 5 : LNH
- Cas 6 : Leucémie à NK
- Cas 7 : CAEBV
- Cas 8 : Lupus érythémateux systémique
- Cas 9 : Maladie de Still
- Cas 10 : Pancréatite aigue dans le cadre d'un lupus érythémateux systémique.

VI. Traitements reçus

1. Traitement symptomatique

- Une antibiothérapie empirique a été administrée chez 8 patients.
- Dans tous les cas, un traitement antipyrétique a été associé.

2. Traitement étiologique

- Antibacillaire chez 1 patient.
- Acide ursodésoxycholique chez 1 patient.
- Hydroxychloroquine chez 4 patients.
- Tocilizumab chez 1 patient.
- L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques était programmée chez 1 patient.

3. Traitement spécifique

- Etoposide chez 1 patient.
- La cyclophosphamide chez 1 patient.
- La cyclosporine chez 1 patient.
- La methotrexate chez 1 patient.
- Une corticothérapie a été administrée chez tous les patients avec un traitement adjuvant associé.

VII. Evolution

- L'évolution a été favorable chez 5 de nos patients, soit 50% des cas.
- Les patients ayant présenté un SAM associé à une hémopathie maligne ont été transféré au service d'hématologie clinique.
- Nous avons déploré 3 décès soit 30% des cas :
 - Lupus érythémateux systémique.
 - CAEBV.
 - Leucémie à NK.



Discussion



I. Historique[2–6]

- En **1939**, la « réticulose médullaire histiocytaire » a été décrite pour la première fois par Scott et Robb-Smith. La symptomatologie associe la présence d'une fièvre, un syndrome tumoral, une pancytopenie et une prolifération histiocytaire médullaire. A l'époque, le syndrome hémophagocytaire a été présenté comme une pathologie sporadique liée à la prolifération néoplasique des histiocytes.
- En **1952**, les premières formes familiales du syndrome hémophagocytaires ont été décrites pour la première fois par Farquhar et Claireaux.
- En **1965**, l'hypothèse d'une cause infectieuse a été avancée après les décès simultanés d'un père et son fils suite au développement d'un syndrome hémophagocytaire.
- En **1979**, l'existence d'un « syndrome hémophagocytaire réactionnel » est mise en évidence par Risdall. Il s'agit d'une réponse immunitaire inadéquate au cours de laquelle se produit une prolifération histiocytaire bénigne mais incontrôlée. Des capacités élevées d'hémophagocytose sont alors acquises par ces histiocytes.
- En **1987**, l'« Histiocyte society » classe le syndrome hémophagocytaire parmi les histiocytoses non Langerhansienne (cellules histiocytaires bénignes).
- En **1991**, Hanter et al ont proposé d'autres critères de diagnostic qui sont désormais retenus par l'Histiocyte Society pour le syndrome hémophagocytaire primaire.
- En **1997**, Imashuki et al ont défini les critères de diagnostic pour le syndrome hémophagocytaire primaire. Ces critères paraissent transposables dans le SAM de l'adulte où ils sont largement utilisés.
- En **2002**, une revue de la littérature publiée par Karras et Hermine a permis de chiffrer la fréquence des signes clinico-biologiques observés au cours du syndrome hémophagocytaire.

II. Epidémiologie

1. Fréquence

L'incidence du SAM de l'adulte est très vraisemblablement sous estimée. En effet, dans la série de Stephan, 20 patients immunocompétents, hospitalisés en service de réanimation pour un tableau choc septique avec une thrombopénie inexpliquée, ont bénéficié d'un myélogramme systématique, et a permis diagnostiquer un syndrome hémophagocytaire chez 12 d'entre eux (60 %)[7].

Au Japon, l'incidence du syndrome hémophagocytaire a été estimée à 51,7 cas par an par Imashuki. Ce chiffre inclue les formes pédiatriques et ceux de l'adulte[8].

Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées parce que leur diagnostic est beaucoup plus maîtrisé. Pour ce qui est des syndromes hémophagocytaires secondaires, dans une étude portant sur 2634 prélèvements médullaires effectués entre 1982 et 1987 à l'hôpital Johns Hopkins à Baltimore aux États-Unis, 22 malades (0,8 %), âgés en moyenne de 47,9 ans (22-77 ans), avaient une activation macrophagique [9]. Dans cette étude Reiner et al évaluent, l'incidence annuelle, à environ quatre cas par an[10].

Nous ne disposons pas des données concernant le Maroc. Un questionnaire aux médecins internistes, infectiologues et réanimateurs marocains pour évaluer l'incidence de patients atteints de SAM de l'adulte est nécessaire. Au cours de l'année 2000, en France, une étude similaire a été réalisée par Larroche. Ce dernier a rapporté que le nombre de syndromes hémophagocytaires de l'adulte, s'élevait à 85, dont 55 d'étiologie infectieuse dans les 39 centres qui ont répondu aux questionnaires [9].

Dans notre série :

Le nombre de patients admis pour un syndrome hémophagocytaire durant la période de notre étude est de 10 patients ce qui représente une incidence de 0.37% de l'ensemble des hospitalisations du service soit 2 cas par an. Ceci témoigne de la rareté de cette atteinte selon la littérature.

2. Age et sexe

Le syndrome hémophagocytaire peut survenir à tout âge. Toutes les populations peuvent être touchées, mais avec une fréquence variable des affections le déclenchant selon la population considérée[11].

Le sexe ratio est différents selon les études, on observe une prédominance féminine pour Albert et coll et une prédominance masculine pour Reiner et coll[10].

Dans notre série :

L'âge moyen de nos patients était de 32.30 ans et variait entre 17 et 54 ans comme extrêmes.

Une prédominance masculine a été notée, avec un sexe ratio (H/F) de 2.3 ce qui est en concordance avec l'étude de la série de Reiner et coll[10].

III. Physiopathologie

1. Généralités sur les macrophages :[12]

1.1. Origine des macrophages

Il s'agit d'une cellule tissulaire qui appartient au système mononuclé phagocytaire et qui comprend :

- Les monoblastes et les promonocytes au niveau la moelle osseuse ;
- Les monocytes au niveau le sang ;
- Les macrophages et les cellules accessoires de l'immunité au niveau des tissus.

La monocytopoïèse se passe au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique à partir de cellules souches pluripotentes appelées CFU-GEMM, qui vont donner naissance à des progéniteurs médullaires plus différenciés sous l'influence de différentes cytokines (SCF, FLT3-L, GM-CSF, IL-3). Il s'agit de : CFU-GM (cellule souche engagée : Granulocytaire et monocytaire), qui vont proliférer en présence d'IL-3 et de GM-CSF (Granulocyte Monocyte - CSF). Ensuite, l'orientation vers les CFU-G est stimulée par la présence supplémentaire de G-

CSF, qui donneront naissance à la lignée neutrophile, alors que la présence supplémentaire de MCSF (Monocytic-ColonyStimulating Factor) différencie vers les progéniteurs CFU-M puis vers les précurseurs monocytaires.

Les monocytes se fixent en position tissulaire irréversible après avoir quitté le sang, Le pool tissulaire est mal connu mais il est le plus important car il constitue le compartiment fonctionnel dont le macrophage est la cellule effectrice.

Il faut savoir que l'histiocyte et le macrophage sont les mêmes cellules mais c'est le terme de macrophage qui s'emploie dès qu'il y a une phagocytose et présence de particules phagocytées intracytoplasmiques.

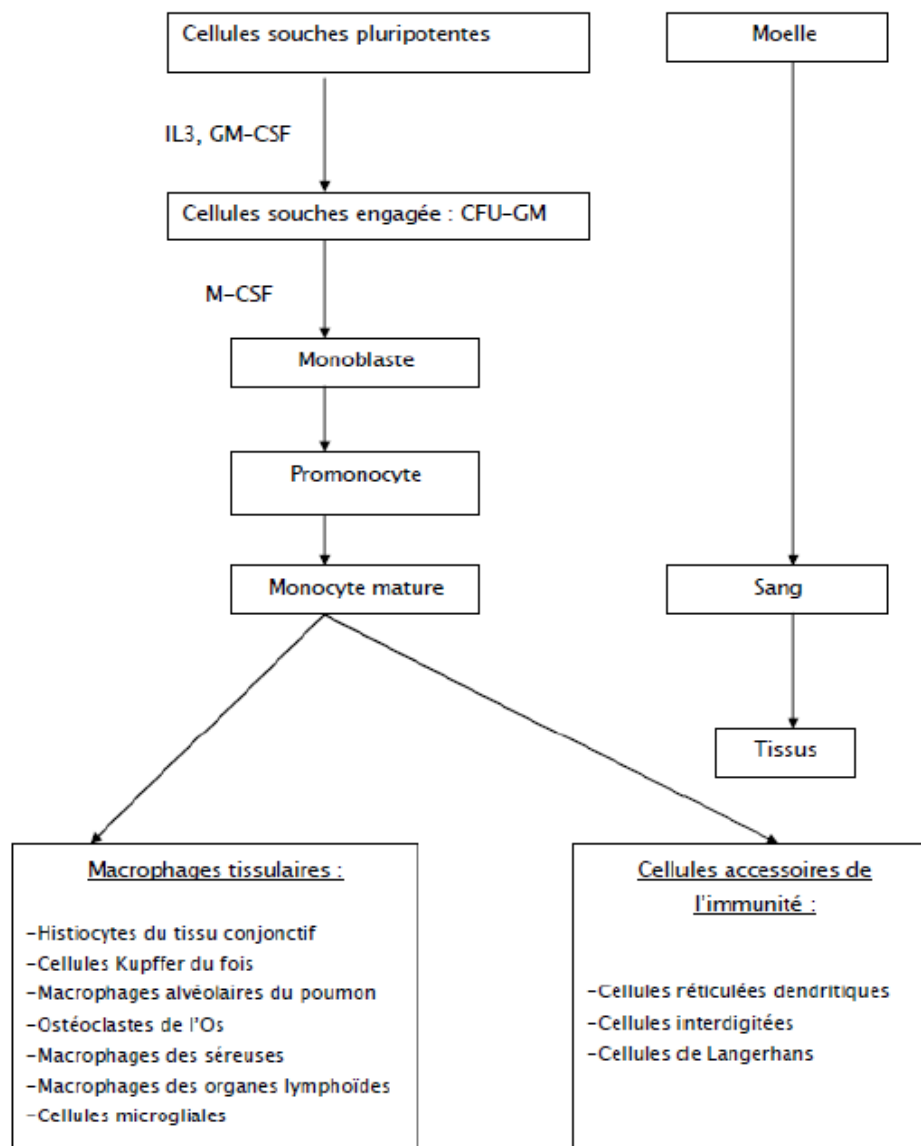


Figure 11: Schéma montrant la formation du système des phagocytes mononuclés[13].

1.2. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques :[14]

1.2.1. Le monoblaste

C'est une cellule de grande taille (25-40 μ), avec un noyau arrondi et une chromatine finement réticulée, nucléolée. Elle possède un cytoplasme basophile. Il se différencie en Promonocyte.

1.2.2. Le promonocyte

Il s'agit d'une cellule qui a un noyau ovoïde, replié sur lui-même ou réniforme, elle possède un cytoplasme qui est faiblement basophile (Figure12).

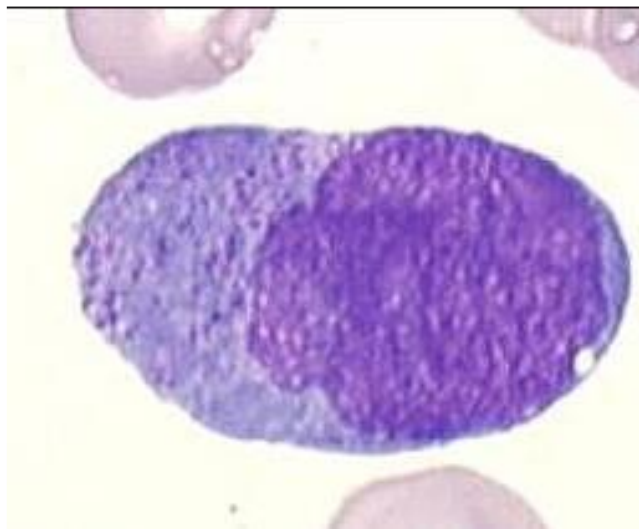


Figure 12: Image d'un Promonocyte dans la moelle osseuse

1.2.3. Le monocyte

Il s'agit d'une cellule mononuclée de grande taille (15-20 μ) avec un noyau est irrégulier sans véritable segmentation, ou réniforme, et une chromatine différente de celle du polynucléaire par sa densité moins grande et sa structure filamenteuse. Son cytoplasme est gris-bleu, semé de fines granulations azurophiles peu visibles (Figure 13).

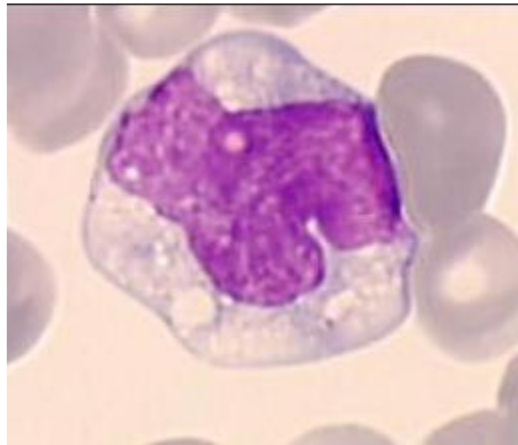


Figure 13: Monocyte sanguin.

1.2.4. Les cellules tissulaires

On peut séparer les cellules matures intratissulaires en deux compartiments : les cellules phagocytaires et les cellules accessoires de l'immunité.

*** Les cellules phagocytaires ou macrophages : (Figures 14,15)**

Le macrophage est une cellule qui se présente avec une taille plus grande que celle des monocytes (dediamètre >70 μ) et un cytoplasme étendu, à contours irréguliers avec des expansions cytoplasmiques formant de véritables pseudopodes. Son aspect diffère selon sa localisation.



Figure 14: une bactérie phagocytée par un macrophage

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

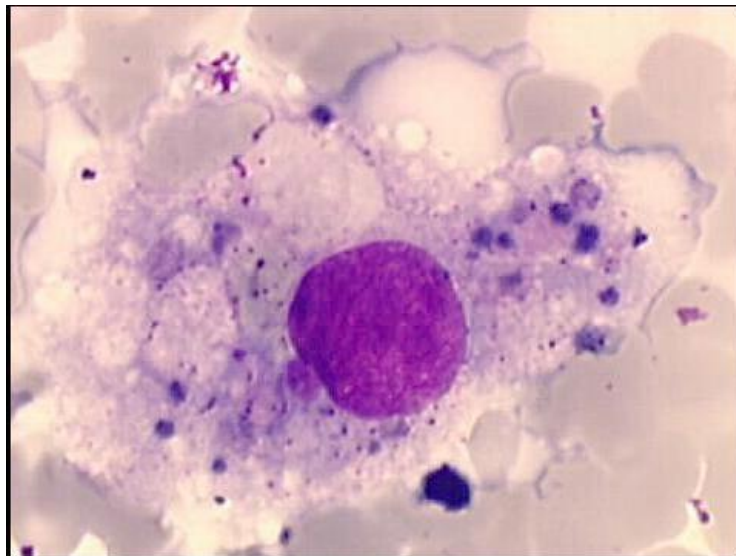


Figure 15: image d'Histiocytes/macrophage.

***Les cellules accessoires de l'immunité :**

Ces cellules se trouvent dans les muqueuses, le ganglion, la peau et la rate avec une concentration élevée et sont représentés par :

- Les cellules réticulaires dendritiques,
- Les cellules réticulaires interdigitées,
- Les cellules de Langerhans.

1.3. Fonctions des macrophages :[15]

Les macrophages possèdent trois grandes actions :

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

1.3.1. La phagocytose

Il s'agit de l'épuration et la désintoxication en qui débarrasse l'organisme de débris des cellules, des agents étrangers, de particules chimiques ainsi que des cellules apoptotiques.

1.3.2. La participation à la réponse immunitaire

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

- Présentation de l'antigène :

Le macrophage capte l'antigène, le dégrade et l'associe ensuite avec les molécules HLA de classe II. Ce complexe antigène-HLA classe II va être exprimé à la surface du macrophage ce qui permettra la reconnaissance spécifique de l'antigène par le LT CD4. Le macrophage exprime également une IL-1 membranaire qui joue un rôle dans l'expression des récepteurs solubles à l'IL2 (sIL-2R) par le lymphocyte TCD4 activé ce qui résulte en sécrétion de l'IL2 par les lymphocytes CD4+ responsable de leur prolifération.[15]

- Contrôle de la prolifération tumorale:

Le macrophage possède un effet cytotoxique contre les cellules infectées et les cellules tumorales. L'IFN γ en est son support principal. La sécrétion de TNF- α est un autre mécanisme de cytotoxicité anti-tumorale.

1.3.3. La fonction sécrétoire

Le macrophage sécrète différents éléments dont :

- IL1, IL6 ;
- $\text{INF}\alpha$;
- $\text{TNF}\alpha$;
- Facteur de croissance dérivé des plaquettes;
- Facteur de croissance des colonies granuleuses ;
- Facteur de croissance transformant (TGF) ;
- Composés du complément (C1, C2, C3, C4, C5) ;
- Enzymes et inhibiteurs enzymatiques,
- Facteurs V, VII, IX, X ;
- Transcobalamine, transferrine.

Ces fonctions nécessitent une activation préalable des monocytes.

1.4. Activation des macrophages :[15]

L'accentuation des caractéristiques physiologiques qui sont attribuées aux macrophages indique de manière générale leur activation. Plus précisément, l'activation peut être appréciée par les taux augmentés de la sécrétion des métabolites de l'oxygène, de l'IL-1 ou du $\text{TNF-}\alpha$, ou alors de la densité membranaire des récepteurs FC et des déterminants HLA de classe II.

- Les cellules monocytaires s'activent grâce à la présence de facteurs suivants :
- $\text{TNF-}\alpha$ sécrété par les macrophages ;
 - Les toxines bactériennes lipopolysaccharidiques (LPS) et parasitaires ;
 - $\text{INF}\gamma$: Il a été démontré que l' $\text{INF}\gamma$ pouvait exacerber la phagocytose et la lyse de certains micro-organismes et stimuler la sécrétion d'IL6 et de $\text{TNF-}\alpha$ par les monocytes.

- Le M-CSF permet la survie, la croissance, la différenciation des monocytes et active les fonctions monocytaires. Récemment, il a été rapporté, que des taux de M-CSF et d'INF γ dans des syndromes hémophagocytaires, sont corrélés aux phases de l'évolution de la maladie. Il semblerait donc logique d'évaluer la sécrétion de ces cytokines (M-CSF, INF γ , GM-CSF) dans les syndromes hémophagocytaires.

➤ A l'inverse l'activation monocyttaire semble être inhibée par l'IL4 et l'IL10.

2. Mécanisme du SAM

La physiopathologie du syndrome hémophagocyttaire n'est pas encore bien démontrée. Actuellement, toutes les études penchent vers une coopération cellulaire exagérée et inadéquate suite à une agression variée, le plus souvent dans un contexte immunologique favorable, aboutissant à un orage cytokinique responsable ainsi de la plupart des signes clinico-biologiques.

2.1. Les éléments étiologiques

2.1.1. Facteurs génétiques

Le syndrome hémophagocyttaire primaire est transmis selon un mode autosomique récessif ou lié à l'X.

Ces formes primaires sont remarquées chez des enfants de moins d'un an dans 70 à 80% des cas [16].

2.1.2. Facteurs infectieux et environnementaux

On constate que les syndromes hémophagocytaires d'étiologie infectieuse (figure 16) sont les plus fréquents (47 %) selon les principales études. Les infections virales sont majoritaires (environ 60 %) essentiellement à virus du groupe herpès (figure 17), suivies par les infections bactériennes (30 %) puis par les infections fongiques et parasitaires (10 %). Le deuxième groupe étiologique est celui des hémopathies malignes (25 %) essentiellement représentées par les lymphomes non hodgkiniens. Le reste des étiologies concerne les maladies inflammatoires et autoimmunes, les médicaments, ainsi que les syndromes hémophagocytaires pour lesquels aucune étiologie n'a été mise en évidence. Il se peut que le

syndrome hémophagocytaire soit déclenché par plusieurs étiologies associées, par exemple plusieurs virus (EBV+ parvovirus B19, VIH + Herpèsvirus humain type 6 et 8 (HHV-6, HHV-8) + CMV) ou une infection compliquant une lymphoprolifération ou une maladie auto-immune. La liste des étiologies du SAM est loin d'être exhaustive. [9].

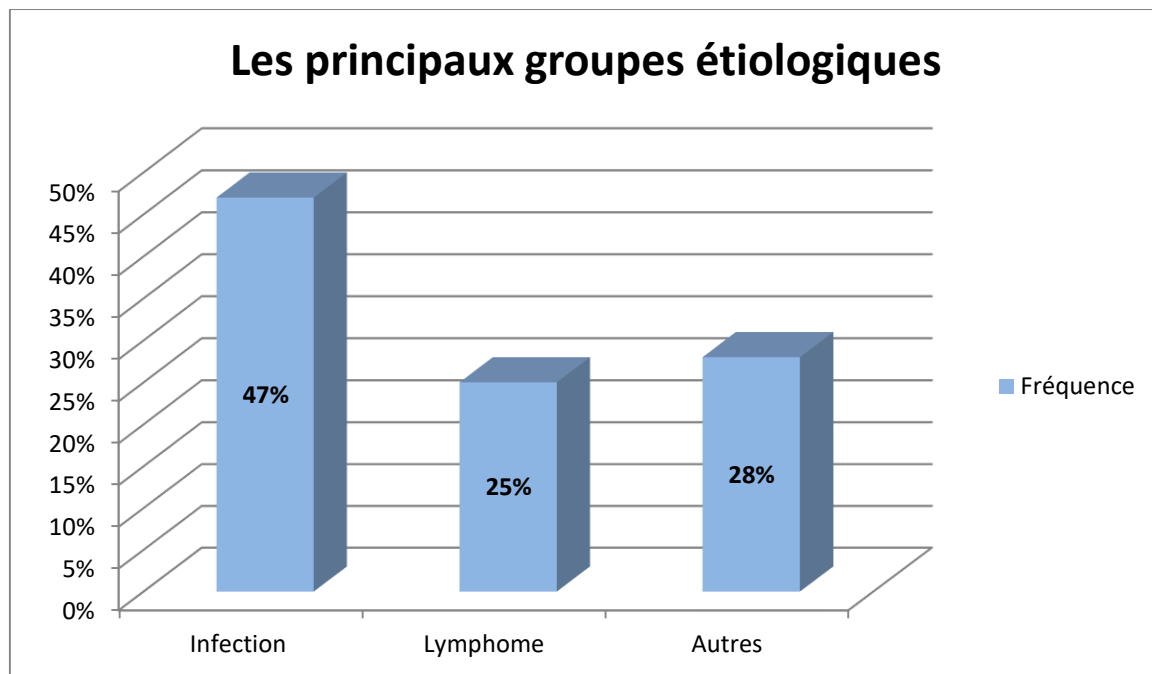


Figure 16:Facteurs infectieux et environnementaux selon Larroche[9].

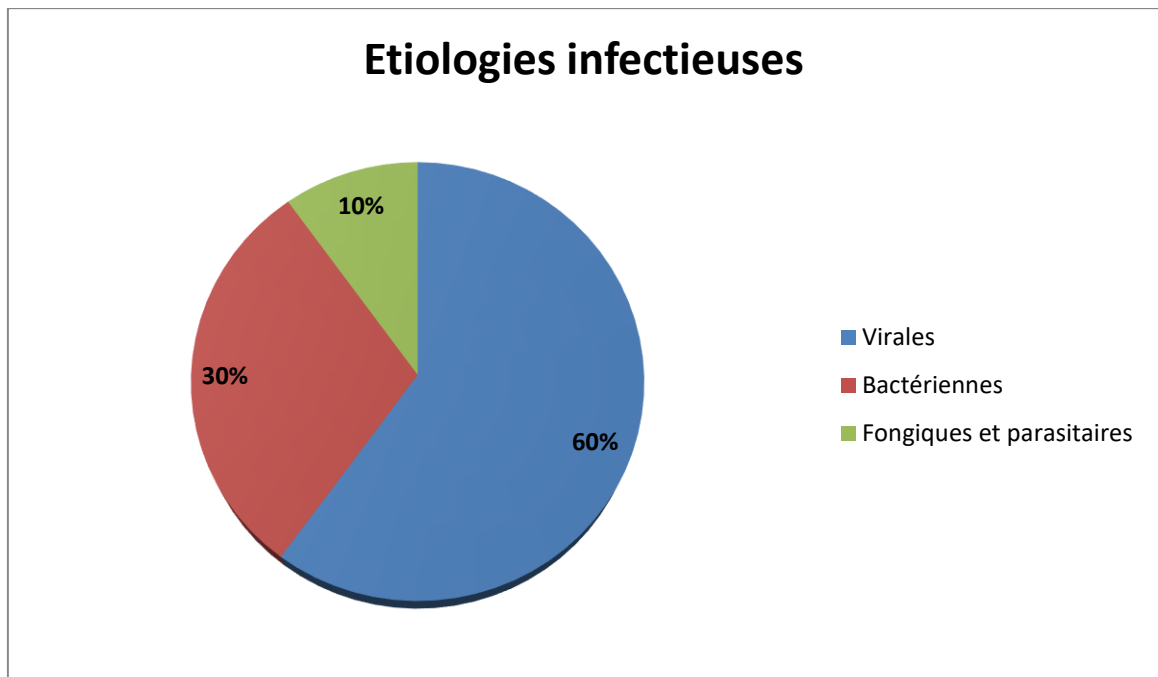


Figure 17: Etiologies infectieuses selon Larroche[9].

2.2. Les mécanismes effecteurs

2.2.1. Les cytokines

Les différentes études publiées soulignent le rôle des cytokines dans la genèse et la pérennisation du syndrome hémophagocytaire [3,17,18]. En effet, la libération de certaines cytokines par les macrophages activés et les lymphocytes paraît significative, ce qui en ferait un élément central de la physiopathologie du SAM (Tableau XII). Le SAM est caractérisé par l'élévation du taux sériques de cytokines de Profil Th1 (IL1, IL6, IL12, IL2 et de son récepteur soluble (sIL2), IL18, IL8, IL10, l'interféron γ (INF γ), du tumor necrosis factor alpha (TNF α) et du macrophage colony stimulating factor (MCSF) [3,5,19-22]. Parallèlement on assiste à l'effondrement des cytokines de type Th2 comme IL4 [3].

Tableau XII : Cytokines intervenant dans la physiopathologie du SAM.

Cytokines	Sources
IL-6	Monocytes macrophages, cellules T (Th2), lymphocytes B, fibroblastes, cellules endothéliales, kératinocytes.
IL-8	Monocytes-macrophages, cellules endothéliales, fibroblastes.
IL-18	Macrophages activés, cellules de Kuppfer, cellules dendritiques, kératinocytes.
TNF-α	Macrophages et lymphocytes T (Th1) et NK.
INFγ	Lymphocytes T (Th1) et NK.
sIL-2R	Lymphocytes T activés.
M-CSF	Macrophages, lymphocytes T activés, fibroblastes, cellules endothéliales.
IL-1	Monocytes macrophages Cellules endothéliales, les astrocytes, les kératinocytes
IL-12	Monocytes macrophages
IL-10	Les lymphocytes T, les macrophages, les mastocytes et les cellules NK.
IL-2	Lymphocytes T activés seulement.
IL-4	Les mastocytes, les basophiles et les eosinophiles.

Le rôle de l'interleukine1 dans la physiopathologie du syndrome hémophagocytaire a été cité dans plusieurs études [3,5,17,23] et paraît important dans la réaction inflammatoire et dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques qui caractérise le SAM [24]. Effectivement, l'IL1 est un puissant inducteur de la sécrétion des plusieurs cytokines par les cellules de l'immunité [24,25] particulièrement les lymphocytes CD8 qui se voient leurs sécrétions de cytokines nettement augmentées en présence de l'IL1 [24].

L'IL-6 stimule la production de facteur de croissance hépatique [26]. Cette action semble participer à l'apparition de l'hépatomégalie observée parfois dans le syndrome hémophagocytaire. La synthèse accrue d'IL-6 pourrait expliquer aussi l'hyperferritinémie [26] et le risque de néphrotoxicité à des doses supraphysiologiques [5].

Des taux très élevés d'IL-18 sont mis en évidence dans le syndrome hémophagocytaire qui sont en corrélation avec les taux de certains marqueurs comme l'IFN γ et les récepteurs solubles du TNF α . Il existe aussi une association inverse entre les taux d'IL-18 circulante et ceux des plaquettes ou des leucocytes. Les taux d'IL-18 évoluent par contre simultanément aux concentrations de LDH ou de la ferritinémie [27].

De plus, l'IFN γ , dont la sécrétion est augmentée sous l'action de l'IL-18, augmente l'expression de Fas sur les hépatocytes. Ainsi l'IL-18 pourrait rendre compte de la cytolysse retrouvée au cours du SAM, qui résulte d'une apoptose induite par l'interaction Fas–Fas-l.

L'IFN- γ semble jouer elle-même un rôle dans la pathogénie qui est important, dans un modèle animal récemment décrit, puisque seule la neutralisation de cette cytokine permet d'inhiber l'apparition du SAM [23], il inhibe la production d'IL4, la prolifération et la différenciation des lymphocytes T en Th2, influençant ainsi le cours de la réponse immune vers une réponse de type Th1 [24]. L'IFN γ concourt aussi à la libération de facteurs vasculaires procoagulants par les cellules endothéliales [5,17,23,26].

Des taux sériques élevés des TNF- α sont présents par rapport aux contrôles [22] qui est un indicateur pronostique de la maladie [23]. Ces taux interviennent dans la genèse de la fièvre et participeraient aussi dans l'hémophagocytose à l'origine de la pancytopenie [5]. Par ailleurs, le TNF- α est responsable de l'accumulation de monocytes au lieu d'inflammation [28]. Il est prouvé que les infections virales à herpès virus, et plus précisément à CMV et à

EBV peuvent amener à une dysrégulation de la production de TNF α par les cellules mononucléées infectées, expliquant ainsi la fréquence accrue de syndromes hémophagocytaires dans ce type d'infection [17,23].

Des forts taux d'IL2 existent dans le SAM témoignant de son rôle majeur dans la pathogenie [5]. L'IL-2 est requise pour la différenciation des cellules T helper et favorise la production de cytokines [28]. Elle favorise l'expansion clonale des cellules T CD8⁺ et est connue également comme un facteur de croissance pour les cellules NK.

Des concentrations accrues du sIL-2R à plus de 10 000 U / ml ont été rapportées au cours des poussées de syndromes hémophagocytaires et correspondent à un mauvais pronostic [22] et paraissent également être en corrélation avec la ferritinémie [26]. L'expression de ce récepteur est induite par l'activation lymphocytaire T. Le récepteur a une forte affinité pour la molécule de l'IL2, ce qui permet après fixation de l'IL2 sur celui-ci la prolifération et donc l'amplification des clones réactifs sans laquelle il n'y a pas de réponse possible. Or, l'expression de ce récepteur est temporaire à la surface du lymphocyte ce qui permet une régulation fine de l'amplification clonale [24]. Au cours du syndrome hémophagocytaire son induction ne semble pas diminuer ce qui maintient la population des clones réactifs déjà recrutée dans un état d'activation permanente [29]. Les sIL-2R font partis désormais des critères de diagnostic [21].

Des forts taux de M-CSF circulant existent en cas de syndrome hémophagocytaire [30] qui semblent jouer un rôle déterminant dans la genèse de l'hémophagocytose [18]. L'hyperproduction de M-CSF et des cytokines proinflammatoires indique le fait que toute réaction inflammatoire systémique majeure puisse être à l'origine d'un SAM. Ces mécanismes pourraient expliquer la relation existant entre le syndrome hémophagocytaire et le syndrome de défaillance multiviscérale (SDM) et le fait qu'un SAM puisse être soit une complication d'un SDM ou soit en être une des complications [18].

L'IL-8 exerce une action chimiotactique et permet de recruter les polynucléaires neutrophiles dans les tissus [26]. Cela pourrait favoriser l'installation d'une neutropénie périphérique et à l'apparition de l'organomégalie même si peu de travaux décrivent l'implication des neutrophiles dans le syndrome hémophagocytaire.

L'IL12 a été associée à la croissance des cellules T CD4⁺ et à la différenciation des lymphocytes Th naïfs en cellules Th1 ce qui révèle son rôle dans l'induction d'IFN γ et dans l'augmentation de la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8⁺ et des cellules NK. Egalement, L'IL12 inhibe non seulement la sécrétion d'IL4 qui est importante à la différenciation des cellules Th CD4 en lymphocytes Th2 mais aussi celle d'IL10 dont l'effet est l'inhibition de la production d'IFN- γ et d'IL-12, deux cytokines de type Th1 [28]. Certainement, les taux sériques d'IL10 sont augmentés chez les patients ayant un syndrome hémophagocytaire et reviennent aux valeurs normales au cours de la phase de rémission de la maladie. Pourtant, les taux d'IL-10 produits ne sont pas suffisants pour influencer la production de cytokines Th1 [22].

2.2.2. Coopérations des cellules à médiation cellulaire.

La coopération lymphocytaire à médiation cellulaire met en jeu les macrophages, les lymphocytes Th1, les cellules NK et les lymphocytes CD8.

Une hyperactivation macrophagique existe chez les patients atteints de syndrome hémophagocytaire comme le prouve les taux sériques très augmentés de toutes les cytokines produites par les macrophages : l'IL-1, l'IL-6, le TNF γ , et le G-CSF [5] en particulier l'IL18 [21]. Cette activation macrophagique est le résultat de la libération des cytokines proinflammatoires par les lymphocytes [17]. Un rétrocontrôle négatif est exercé par les cytokines produites par les macrophages sur les lymphocytes T, tout en conservant une suractivation délétère du système immunitaire [23].

Les lymphocytes Th1 activés représentent pour de nombreux auteurs l'origine du syndrome hémophagocytaire[23]. Au cours d'une infection particulière (par exemple pour les syndromes hémophagocytaires secondaires), ou favorisée par un déficit héréditaire (pour les syndromes hémophagocytaires primitifs), apparaît une activation anormale lymphocytaire, avant tout de type Th1 [3]. Celle-ci se manifeste par la mise en évidence, dans le plasma, d'une élévation de la bêta-2-microglobuline, de l'INF γ , du taux des sIL2R et à l'INF γ , de IL-12, IL-2, M-CSF, GM-CSF, Fas-L qui traduisent cette activation [3,5,23]. Inversement, on a un effondrement de l'IL4 qui est le marqueur de l'activation des lymphocytes Th2 montrant un déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit de Th1 [17]. La libération de plusieurs

lymphokines proinflammatoires produits par les lymphocytes Th1 conduit, au moins en partie, à la stimulation des macrophages [3,31] avec accroissement du nombre des molécules de HLA de classe I et de classe II à leur surface membranaire afin d'augmenter leur aptitude de présentation aux lymphocytes CD4 et aux lymphocytes CD8.

Les cellules CD8 présentent aussi des marqueurs d'une activation qui sont retrouvés dans le syndrome hémophagocytaire tel qu'une surexpression du CD8 soluble [23], de Fas [3,5,23], de L'INF γ [21], de l'HLA DR [5], de la chaîne alpha du récepteur à l'IL2 [5]. L'accroissement de l'expression de cette dernière chaîne augmente les taux des sIL2R et engendre donc de façon indirecte une meilleure sensibilité de CD8 à l'action de l'IL2 qui favorise leur prolifération. Les taux plasmatiques du sIL2R sont, en effet, corrélés avec l'évolution de la maladie [23]. A l'état normal, les CD8 exercent un rétrocontrôle négatif sur les lymphocytes Th1 dans le but de réguler la réponse immunitaire. Dans le syndrome hémophagocytaire, on retrouve la suppression de ce rétrocontrôle négatif ce qui contribue au recrutement d'une population de ces cellules et à l'entretien de la réponse immunitaire. Paradoxalement, il existe une tendance à une lymphopénie T8 périphérique à cause de leur infiltration au niveau des tissus[5].

Des signes d'hyperactivation des cellules NK ont été observés aussi dans le syndrome hémophagocytaire[5]. D'après Briand et al, l'activation des NK participe à la persistance de la boucle d'activation réciproque (figure 18), avec les lymphocytes et les macrophages, responsable du syndrome hémophagocytaire, sur le plan physiopathologique [2].

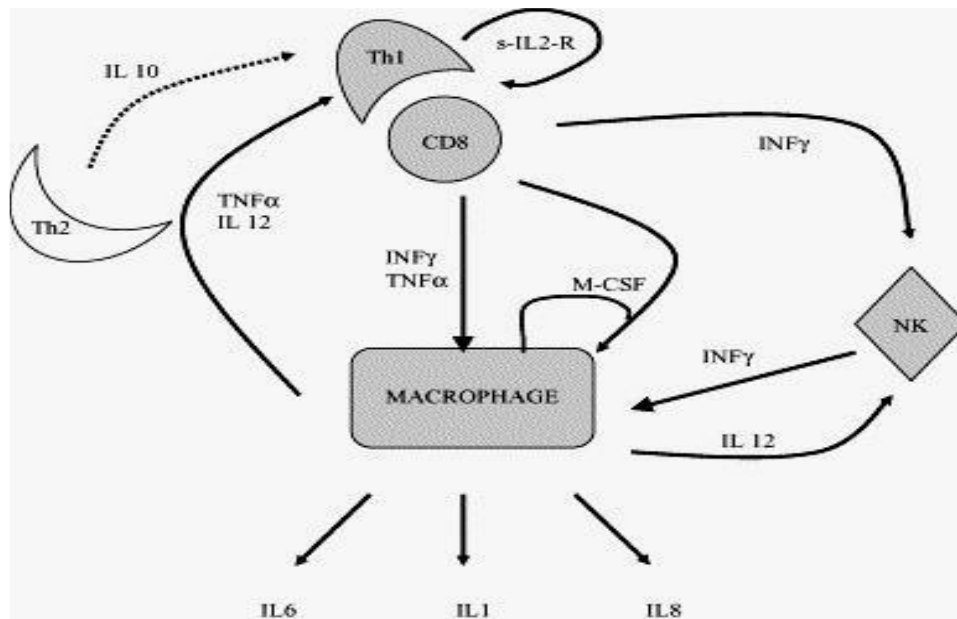


Figure 18: Boucle d'activation Th1 [5].

2.2.3. Conséquences de l'activation macrophagique=État d'hypersécrétion cytokinique

Au cours du syndrome hémophagocytaire, le système s'active de façon normale mais reste inefficace et aboutit à la persistance de l'agent pathogène et des macrophages. Celles-ci jouent normalement leur rôle en continuant à favoriser l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK. Par ailleurs, les cellules cytotoxiques amplifient leur sécrétion de cytokine[3].

La physiopathologie du syndrome hémophagocytaire reste hypothétique [32] bien que tous les symptômes qui en découlent semblent être expliqués par les fortes concentrations de cytokines proinflammatoires (Tableau XIII) et par l'infiltration tissulaire des lymphocytes et des macrophages activés [16].

Ainsi l'activation des macrophages (Figure18) est responsable de l'état d'inflammation général et de la fièvre par production d'IL-1, d'IL-6 et de TNFα [17]. Elle est aussi responsable de l'amplification de la réponse lymphocytaire par production d'IL-12, d'IL-1 et de TNFα [17].

Cette activation macrophagique pourrait expliquer aussi les signes de CIVD retrouvées chez des patients par la production des facteurs tissulaires qui activent la voie extrinsèque de la coagulation [33]. La conséquence la plus grave de cette activation macrophagique est l'hémophagocytose, principalement médullaire, mais également splénique et ganglionnaire, responsable du tableau hématologique de pancytopenie [32]. Pourtant, le phénomène d'hémophagocytose paraît jouer du point de vue quantitatif un rôle qui n'est peut être pas essentiel dans ces cytopénies, qui sont plus liées à la sécrétion des TNF α et d'INF γ [21]. D'ailleurs, en ce qui concerne les plaquettes, il a été mis en évidence in vitro que des cellules dendritiques qui sont développées en présence de thrombopoïétines et de TNF- α ont la capacité de phagocyter des mégacaryocytes codéveloppés en cultures [21]. Le rôle de l'INF γ dans cette pancytopenie peut s'expliquer par son action myélo-suppressive[17]. Le mécanisme de ces cytopénies est alors à la fois périphérique et central, ce qui explique le caractère peu ou pas régénérative de l'anémie malgré sa composante hémolytique [21].

L'organomégalie est expliquée par l'infiltration tissulaire par des macrophages activés et phagocytant les éléments figurés du sang.

L'activation macrophagique intrahépatique entraîne des perturbations au niveau du bilan hépatique avec cytolysse, ceci est aussi le résultat de l'induction, par l'INF γ , de la molécule Fas sur les hépatocytes [3]. De plus, le CSF conduit à des nécroses hépatiques et à la fibrose portale [5].

L'hyperferritinémie semble être le résultat de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique provoqué[3].

L'hypertriglycéridémie classique est, dans le syndrome hémophagocytaire, associée à l'inhibition de la lipoprotéine lipase par TNF α et IL-1.

L'hypofibrinogénémie a pu être expliqué par la capture de fibrine par les macrophages activés, et surtout par la rate. Un autre mécanisme logique est la sécrétion de plasminogène par les macrophages activés, ce qui engendre des hauts niveaux de plasmine clivant le fibrinogène.

Tableau XIII : Les effets cliniques et biologiques des cytokines.[5]

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

2.3. Anomalies immunitaires et syndrome d'activation macrophagique.

La fonction cytotoxique des lymphocytes (CD8 et NK) est un des mécanismes de régulation du système immunitaire. Son défaut amène à un « syndrome hémophagocytaire » [34]. Au contact de la cellule cible, Les CTL et les NK sécrètent dans la synapse immunologique le contenu de leurs granules cytotoxiques essentiellement la perforine. Cette dernière va se polymériser dans la membrane de la cellule cible et y créer un canal perméable aux ions. Lorsqu'un nombre suffisant de ces pores existe, la cellule ne peut plus réguler ses échanges ioniques, elle gonfle et se lyse [24].

2.3.1. Le SAM primaire

Dans le syndrome hémophagocytaire primaire, l'anomalie génétique intéresse les granules de cytotoxicité[23]. Ce déficit altère la cytotoxicité des LT CD8 et NK sans pour autant modifier leur capacité d'activation ni leur sécrétion de cytokines. Les progrès de la génétique moléculaire ont permis de caractériser les gènes mis en jeu dans ce SAM primaire.

2.3.1.1 La Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale(HLHF)

Il s'agit d'une maladie autosomale récessive. De nombreux types d'anomalies moléculaires ont été mis en évidence : Le gène codant pour la perforine (HLHF2) et celui de Munc13-4 (HLHF3) [5].

Récemment, une autre forme héréditaire du syndrome hémophagocytaire, la lymphohistiocytose familiale de type 4 (HLHF4), a été attachée à une anomalie moléculaire, touchant le gène STX11, qui code pour la syntaxine 11[35]. Cette dernière est une protéine qui régule la fusion membranaire entre les différents compartiments intracellulaires [35].

2.3.1.2 Le syndrome de Chediak-Higashi

Il s'agit d'une pathologie rare autosomale récessive due à des mutations du gène CHS1 codant pour le lysosomal trafficking factor [5]. Une anomalie de la protéine CHS (syndrome de Chediak-Higashi) est correspond à la présence de granules cytotoxiques géants, aptes d'être transportés vers la synapse immunologique (SI) au contact de la cellule cible, mais incapables de libérer leur contenu lytique. Une expression de CHS est retrouvée dans de nombreux autres tissus : fibroblastes, mélanocytes, cellules tubulaires rénales, mais aussi cellules de Schwann et neurones. Son défaut rend compte de l'hypopigmentation qui spécifie ce syndrome, et peut-être également d'autres défauts fonctionnels, essentiellement neurologiques, qui apparaissent au cours du temps [35].

2.3.1.3 Le syndrome de Griscelli

Il s'agit d'une pathologie rare autosomale récessive qui atteint uniquement les enfants, comporte des infections récidivantes, des anomalies de pigmentation des cheveux et dans de rare ces, une atteinte neurologique. Le syndrome hémophagocytaire permet de révéler la

maladie dans un peu plus de deux tiers des cas [9]. Deux gènes responsables situés sur le bras long du chromosome 15 (15q21-22) ont été retrouvés. Ce sont les gènes myosine Va et Rab27a. Ces derniers codent pour des protéines impliquées dans le transport intracellulaire [5] ou l'exocytose des granules cytotoxiques[21].

Des auteurs ont pu démontrer que les lymphocytes cytotoxiques déficients en Rab27a n'étaient pas dans la mesure de libérer le contenu de leurs granules lytiques. Comme celle de la protéine CHS, l'expression de Rab27a n'est pas limitée aux lymphocytes. Au niveau des mélanocytes de la peau, Rab27a guide le transport des mélanosomes qui contiennent le pigment en périphérie de la cellule, et son déficit rend compte de l'hypopigmentation qui caractérise le syndrome de Griscelli. Des anomalies de la mélanophiline, l'effecteur de Rab27a dans le mélanocyte, ou de son partenaire la myosine Va, conduisent à un même défaut de transport des mélanosomes en périphérie des mélanocytes vers les kératinocytes adjacents, et donc à une hypopigmentation de la peau [35]. Dans certains tissus, comme dans le système nerveux, la fonction de Rab27a semble pouvoir être équilibrée par celle d'une isoforme très proche, Rab27b. Cela permet d'expliquer que l'expression de la pathologie soit principalement immunitaire et mélanocytaire [35].

2.3.1.4 XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome) ou syndrome de Purtillo

Il s'agit d'un déficit immunitaire rare dont de nombreux phénotypes sont mis en évidence. Le plus courant est une mononucléose infectieuse presque toujours mortelle avec un syndrome hémophagocytaire et touchant les garçons âgés en moyenne de 5 ans. Les autres phénotypes fréquents sont la dysgammaglobulinémie et le lymphome [9]. C'est une pathologie héréditaire rare, liée à l'X due à des mutations du gène codant pour SAP (*SLAM associated protein*).

Il s'agit, en effet, dans tous les cas, de déficit de cytotoxicité asymptomatique jusqu'à ce que le système soit stimulé, il s'exprime alors par une « hyperactivation » paradoxale du système immunitaire [5,23].

2.3.2. Le SAM secondaire.

Le syndrome hémophagocytaire secondaire serait attaché aussi à un déficit acquis et souvent transitoire de la réponse cytotoxique CD8 et NK, ne laissant pas de contrôler une agression d'origine infectieuse ou tumorale [21].

La cytotoxicité CD8 semble déficitaire quoiqu'elle n'ait jamais été étudiée dans le syndrome hémophagocytaire secondaire et la cytotoxicité NK ne l'a été que rarement. Le déficit de la fonction cytotoxique NK noté au cours du syndrome hémophagocytaire secondaire semble être un facteur prédisposant le plus souvent et non pas une conséquence du SAM [21]. Vraisemblablement, à travers ce déficit de la cytotoxicité NK, qui leur est fréquemment lié, que les états d'immunodépresseions soient des situations à risque de syndrome hémophagocytaire secondaire.

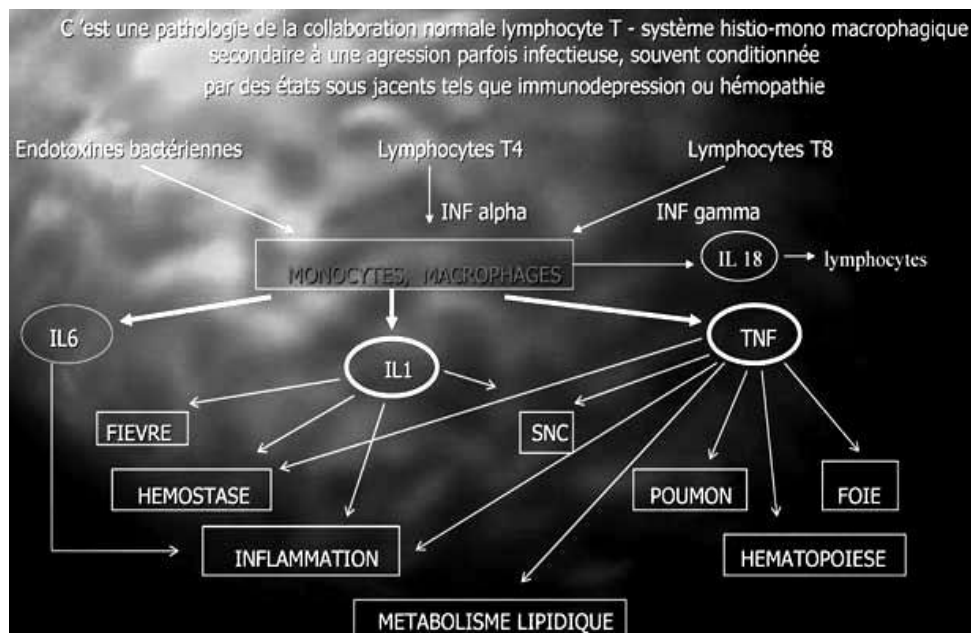


Figure 19: Syndrome d'hyperactivation macrophagique [3].

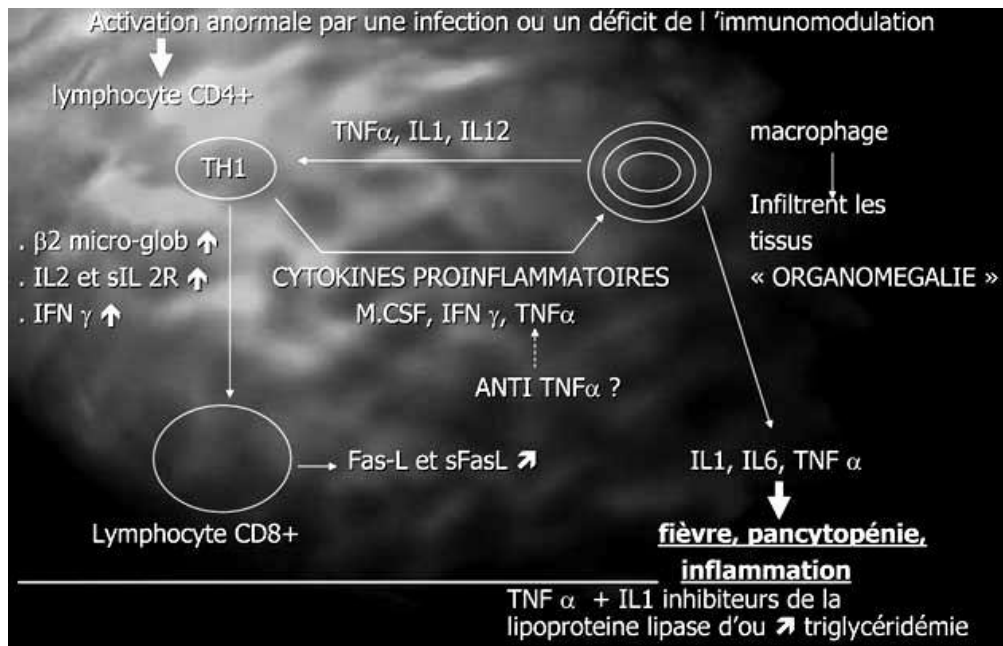


Figure 20: Activation anormale par une infection ou un déficit de l'immunomodulation [3].

IV. Diagnostic positif

Le diagnostic des syndromes hémophagocytaires repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques. Le tableau clinique ainsi que les anomalies biologiques sont non spécifiques et se confondent presque toujours avec ceux de la maladie causale.

Le syndrome hémophagocytaire doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multiviscérale atypique et inexplicée [7,36].

1. Clinique

1.1. Fièvre

La fièvre est le premier signe clinique, souvent révélatrice, intense à 39-40°C, parfois oscillante, ne répondant pas aux antibiotiques. Il s'agit d'un paramètre constant, parfois associé à des sueurs et frissons. Son absence doit faire remettre en question le diagnostic.

Dans l'étude de Karras et Hermine, cette fièvre est retrouvée chez 81.4% des patients[2], elle est présente dans 100% des cas dans l'étude de Larroche[9] ainsi que dans les séries de Tiab[37], Tsuda[38] et Diaz[39].

Dans une série tunisienne[40], à propos de 10 cas, la fièvre était retrouvée chez 8 patients, soit 80% des cas.

Une étude réalisée à l'hôpital Avicenne de Marrakech à propos de 6 cas, la présentation clinique des patients a été dominée par la fièvre, soit 100% des cas[41].

Dans notre série :

Nos observations sont en accord avec ces études. En effet, une fièvre d'au moins 39°C, ayant un caractère persistant en plateau a été retrouvée chez 90% des cas.

La concordance des résultats de nos observations avec ceux de la littérature confirme une fois de plus la constance de cette fièvre et surtout son importance en tant que critère clinique clé de diagnostic du syndrome hémophagocytaire. D'ailleurs, certains auteurs suggèrent que son absence permet d'éliminer d'emblée le diagnostic [2].

1.2. AEG

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

L'amaigrissement fréquent conduit parfois à des tableaux de cachexie fébrile.

L'AEG est retrouvée chez 70% des cas dans la série tunisienne[40] et chez 83.3% des cas selon l'étude de l'hôpital Avicenne à Marrakech[41].

Dans notre série :

70% des cas étudiés dans notre série présentaient une altération de l'état général.

1.3. Organomégalie

L'organomégalie est le témoin de l'infiltration tissulaire par le contingent histiocyttaire [42] ou les lymphocytes et les macrophages[21]: il s'agit d'une splénomégalie, hépatomégalie et plus rarement des polyadénopathies superficielles[21]. Cette organomégalie est d'expression différente, prenant parfois un aspect pseudotumoral dans les formes infantiles[5,42].

Elle manque rarement au tableau clinique:

- L'hépatomégalie et/ou la splénomégalie sont souvent notés dès le début ou peuvent apparaître secondairement et devenir monstrueuses.
- l'hépatomégalie est présente dans 55.6 % des cas dans l'étude de Larroche[9], dans 52% des cas dans la série de Tiab[37], et dans 61% des cas dans la série d'Emmeneger[43].
- Dans la série tunisienne, l'hépatomégalie représentait 20%[40], alors qu'elle était de 50% dans la série de Marrakech[41].
- La splénomégalie représentait un nombre de 73% à 89% dans les séries de Tiab, Emmenger et Diaz contre 34% pour la série de Tsuda.

- L'étude de Larroche rapporte un résultat de 48.5% des cas avec une splénomégalie, 30% des cas dans l'étude tunisienne et 50% des cas dans l'étude de Marrakech.

- L'hépatosplénomégalie, d'importance variable, est beaucoup plus fréquente dans l'étude de Karras et Hermine (40 à 70% des cas) par rapport aux adénopathies périphériques qui existent dans 30 à 70% des cas.

-Les adénopathies profondes et/ou périphériques qui peuvent être volumineuses et sensibles mais non inflammatoires et présentent 41.3% dans la série de Larroche[9], et 20% dans la série tunisienne[40].

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

Dans notre série :

La splénomégalie était présente chez 50% des cas, l'hépatomégalie chez 40% des cas et 30% des patients présentaient des adénopathies rejoignant ainsi les données de la littérature.

1.4. Atteinte cutanée

Les manifestations cutanées sont rarement observées dans la littérature. Elles sont présentes seulement chez 22% patients dans l'étude de Larroche[9] et chez 10 à 20% selon Karras et Hermine[17].

On retrouve un pourcentage de 21% et 26% dans les séries de Tiab et Tsuda respectivement et 14% dans l'étude de Diaz.

L'étude tunisienne[40] a rapporté 40% des cas, tandis que celle de Marrakech a rapporté la présence de 50% des cas avec des manifestations cutanées.

Il peut s'agir de:

1.4.1. Manifestations non spécifiques

Elles ne sont pas constantes et leur fréquence ne semble pas être influencée par la nature de l'affection sous-jacente, on peut avoir:[2,5,9,21,42]

- Une atteinte cutanée à type de rash+++.
- Une éruption maculeuse ou érythémateuse.
- Des érosions muqueuses
- Un ictère est souvent présent lié à l'atteinte hépatique.
- Des signes hémorragiques (purpura, hématome...) extrêmement fréquents au cours de l'évolution de syndromes hémophagocytaires.
- Les lésions peuvent aussi être morbiliformes, nodulaires (nodules hypodermiques), ulcérées ou croûteuses.
- On retrouve parfois un oedème localisé ou généralisé (anasarque dans certaines formes de syndrome hémophagocytaire chez l'enfant)

1.4.2. Manifestations spécifiques

La panniculite histiocyttaire cytophagique correspond à une manifestation cutanée spécifique du syndrome hémophagocytaire[42]. Elle atteint électivement l'adulte entre 30 et 60 ans mais quelques cas ont été rapportés chez l'enfant. Il s'agit de nodules hypodermiques subaigus très inflammatoires, confluant parfois en placards infiltrés et ecchymotiques; pouvant évoluer vers des ulcérations profondes parfois de grande taille et de topographie ubiquitaire (membres, tronc, face, cou). Les lésions sont le plus souvent multiples. Son aspect histologique est assez caractéristique: il s'agit d'une infiltration des lobules graisseux par des histiocytes d'aspect bénin avec des images de macrophages cytophagiques.

Dans notre série :

Chez nos patients, l'atteinte cutanée a été observée dans 70% des cas et faite majoritairement d'éruptions cutanées érythémateuses et d'ulcérations buccales ce qui concordait avec les résultats de l'étude d'Emmenger, soit 64%[43].

1.5. Atteinte neurologique centrale ou périphérique

Elles sont plus rares dans les syndromes hémophagocytaires réactionnels, évalués à 5.7% dans l'étude de Larroche [9] et 4.2% dans l'étude de Karras [17]. Elles sont à type de : méningo-encéphalite, leptoméningite, névrite optique, neuropathie sensitivomotrice [44]. Ces atteintes neurologiques doivent être recherchées à cause de leur répercussion grave pour les formes centrales qui se manifestent sous forme : d'irritabilité, ataxie, confusion, troubles visuels, raideur de la nuque avec vomissements, crises convulsives, hémiplégie ou tétraplégie et des signes non spécifiques d'hypertension intracrânienne [42]. Une hypercellularité à type de lymphocytose polymorphe et/ou d'hyperprotéinorachie est retrouvée lors de l'analyse du LCR, même chez des patients sans signes neurologiques. La ponction lombaire est parfois difficile à réaliser en raison des troubles de l'hémostase. L'IRM cérébrale peut montrer des anomalies à type d'atrophie parenchymateuse, d'images de démyélinisation, de calcifications parenchymateuses allant jusqu'à la nécrose encéphalique [21].

Dans notre série :

Seulement 1 patient, soit 10% des cas, présentait une atteinte neurologique, témoignant ainsi de la rareté de ces manifestations selon la littérature.

1.6. Atteinte pulmonaire

Plus rares, à type d'infiltrats interstitiels diffus (20 à 30 % des cas), une dyspnée avec une toux sèche, ou même un syndrome de détresse respiratoire aigu ont été rapportés. [42]

Dans notre série :

Les signes pulmonaires ont été retrouvée chez 40% de nos patients, dont la symptomatologie était essentiellement faite de dyspnée, ce qui rejoint les données de la série de Marrakech [41] avec 50% des cas.

1.7. Atteinte cardiaque

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

Dans notre série :

Seul 1 patient, soit 10% des cas, a présenté un syndrome d'épanchement péricardique qui a évolué vers une tamponnade.

1.8. Atteinte digestive

La principale manifestation est une hémorragie digestive qui peut être parfois très grave, témoin de la thrombopénie et de la coagulopathie. Des troubles du transit à type de diarrhée ont également été rapportés [42]. Ces signes digestifs sont inconstants et non spécifiques. Il peut s'ajouter au tableau clinique des nausées, vomissements et douleurs abdominales [17].

Dans notre série :

Les manifestations digestives étaient à type de vomissements, douleur abdominale et d'ascite retrouvés chez 20% des patients.

1.9. Atteinte hépatique

Les manifestations hépatiques sont très fréquemment retrouvées au cours du syndrome hémophagocytaire. Il faut évoquer ce diagnostic devant un tableau d'ictère fébrile avec une hépatomégalie homogène ou d'insuffisance hépatique fulminante inexpliquée. Les biopsies médullaires et hépatiques sont indispensables au diagnostic du syndrome hémophagocytaire et de la maladie sous-jacente et doivent être réalisés le plus tôt possible. La mise en route précoce d'un traitement spécifique peut parfois éviter une évolution vers un état grave [45].

1.10. Atteinte rénale

L'atteinte rénale lors du syndrome hémophagocytaire est assez mal étudiée dans la plupart des grandes études rétrospectives. Cependant, l'insuffisance rénale aiguë est une complication qui est fréquemment retrouvée et observée dans 30 à 50 % des cas de SAM [10].

1.11. Défaillance multi viscérale

L'évolution peut se faire assez vite vers une défaillance multi viscérale fébrile, conséquence d'une coagulation intravasculaire disséminée secondaire au syndrome hémophagocytaire, et qui peut conduire à un arrêt cardio-respiratoire, une embolie pulmonaire, ou une insuffisance hépatique, hématologique et rénale [46].

Tableau XIV : Les manifestations cliniques du syndrome hémophagocytaire selon les séries [9,17,37–41,43]

Série	Tiab [37] 1996	Tsuda [38] 1997	Emmen- ger[43] 2002	Karras et Hermi- ne [17] 2002	Larroc- he [9] 2003	Diaz [39] 2009	Série Marrak- ech[41] 2015	Série Tunis[40] 2019	Notre série
Nombre de cas	23	23	57	306	393	22	6	10	10
Fièvre	100%	100%	89%	81.4%	95%	100%	100%	80%	90%
AEG	NM	NM	NM	NM	NM	NM	83.3%	70%	70%
HMG	52%	34%	61%	44.8%	55.6%	85%	50%	20%	40%
SMG	73%	34%	89%	42.8%	48.5%	85%	50%	30%	50%
ADP	34%	69%	44%	34.9%	41.3%	31%	50%	NM	30%
Sg cutanés	21%	26%	64%	8.2%	22%	14%	50%	40%	70%
Sg neuro	NM	NM	NM	4.2%	5.7%	NM	NM	NM	10%
Sg pulm	0	0	NM	1%	NM	NM	50%	NM	40%
Sg cardiaques	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	10%
Sg digestifs	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	20%

NM : Non mentionné

2. Biologie

Les perturbations du bilan biologiques sont très fréquente, souvent majeures, mais non spécifiques de la maladie. C'est leur association qui amène à évoquer le diagnostic du syndrome hémophagocytaire[17,23,47].

2.1. Bilan hématologique

2.1.1. Hémogramme

Sur l'hémogramme, on retrouve une cytopénie, qui implique au moins deux lignées cellulaires en début de l'évolution, principalement les globules rouges et les plaquettes. Celle-ci est un paramètre constant dans le syndrome hémophagocytaire. Elle est de degré variable et évolue le plus souvent vers la pancytopénie, observée chez 75 % des patients[42] dans l'ensemble des études. La cytopénie relèverait d'un mécanisme mixte : infiltration tissulaire avec hémophagocytose, essentiellement des précurseurs hématopoïétiques, et libération de facteurs plasmatiques qui inhibent l'hématopoïèse.

Un pourcentage de 89.4% est retrouvé dans l'étude de Larroche[9], 80% dans la série tunisienne[40] et 100% dans l'étude réalisée à Marrakech[41].

Dans notre série :

La pancytopénie et la bicytopenie ont été retrouvées respectivement dans 70% et 30% des cas ce qui correspond parfaitement aux données rapportées par la littérature. En effet, la cytopénie était le signe cardinal au niveau de l'hémogramme chez 100% de nos patients.

➤ La lignée plaquettaire est la première à être touchée. La thrombopénie est souvent précoce et sévère, notée dans plus de 86.8% des cas[17].

Sa valeur est habituellement inférieure à 50 000 plaquettes/mm³[42]. Son mécanisme est central, mais aussi parfois périphérique[47], surtout par le biais d'une CIVD compliquant ainsi la prise en charge transfusionnelle. La présence d'anticorps antiplaquettes a été rapportée dans des cas très rares.

Dans notre série :

La thrombopénie a été rapportée chez 90% de nos patients, ce qui correspond aux résultats de la littérature. Dans les plus grandes séries, elle a été représentée par un pourcentage de 95.65% dans les séries de Tiab[37] et Tsuda[38], et 100% dans celle de Diaz[39], Tunis[40] et Marrakech[41].

➤ L'anémie est constatée dans 80 % à 100 % des cas[42]. Son évolution est assez rapide avec une perte de 4 à 6 points d'hémoglobine en quelques jours[42]. Celle-ci est à la fois d'origine centrale, par avortement intramédullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques, et périphérique par érythrophagocytose extra hématopoïétique. L'anémie représente caractère particulier : elle est normocytaire, normochrome et arégénérative, avec des stigmates d'hémolyse intratissulaire. Le test de Coombs érythrocytaire est souvent négatif.

Les données de la littérature rapportent un pourcentage de 86.96%, 82.6%, 81.4% et 100% d'après les séries de Tiab[37], Tsuda[38], Karras[17] et Diaz[39] respectivement. La série de Tunis[40] rapporte 90% des cas d'anémie et 83.3% des cas selon la série de Marrakech[41].

Dans notre série :

Une anémie a été retrouvée chez tous les patients, soit 100% des cas, avec un taux moyen de 9.34g/dl. Dans 80% des cas, elle était normochrome normocytaire arégénérative, ce qui rejoignait les résultats de la littérature.

➤ La leucocytose est de degré variable. La leucopénie est observée beaucoup plus tardivement, apparaissant dans 67.7% des cas dans l'étude de Karras[48]. Elle est marquée par une lymphopénie et par une neutropénie profonde dans certains cas. Le taux de leucocytes est normal chez environ 25 % des patients[42].

Da la série de Tiab[37], la leucopénie représentait 78.2%, et 65.2% dans la série de Tsuda[38]. Tandis que l'étude tunisienne a rapporté un chiffre de 80% [40] contre 50% rapportée par celle de Marrakech[41].

Dans notre série :

La leucopénie était présente chez 80% de nos patients, marquée par une neutropénie chez 6 patients et une lymphopénie chez la majorité des cas. Le chiffre de leucocytes était normal chez 1 seul patient, tandis qu'une hyperleucocytose est présente chez 1 cas.

Tableau XV :Fréquence de l'atteinte hématologiques du SAM selon les séries[17,37–41]

Série	Tiab[37] 1996	Tsuda[38] 1997	Karras[17] 2002	Diaz[39] 2009	Série Marrakech[41] 2015	Série Tunis[40] 2019	Notre série
Nombre de patients	23	23	306	22	6	10	10
Anémie	86.96%	82.6%	81.4%	100%	83.3%	90%	100%
Thrombopénie	95.65%	95.65%	86.8%	100%	67.67%	100%	90%
Leucopénie	78.26%	65.2%	67.7%	NM	50%	80%	80%

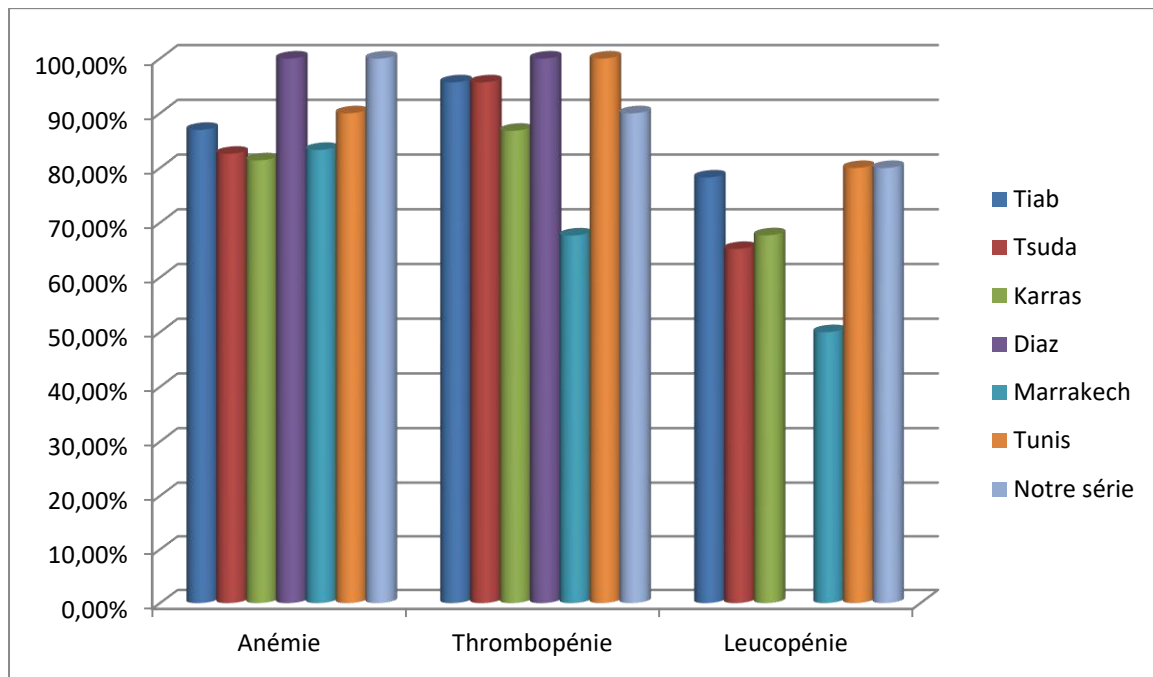


Figure 21: Fréquence de l'atteinte hématologique selon les séries[17,37–41]

2.1.2. Troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase sont notés dans 50 à 70 % des cas[9,17,23]. On observe principalement une hypofibrinogénémie inférieure à 0.5g/dl, dans la plupart des cas, estimée à 42.7% selon Larroche[9] et 34.9% des cas selon Karras[17]. Ces troubles sont soit isolée, soit associée à des chiffres bas de thrombine, de prothrombine et à l'allongement de TCA. Ces trouble témoignent d'une activation de la coagulation, voire d'une réelle coagulation intravasculaire disséminée, constituant ainsi un facteur de mauvais pronostic.[17] On note également la présence de stigmates de CIVD avec des taux augmentés de D-dimères et de PDF.[3]

L'hypofibrinogénémie peut être expliquée par la sécrétion d'un activateur de plasminogène par les macrophages activées, ce qui aboutit à de hauts niveaux de plasmine clivant le fibrinogène[11]. La production excessive d'IFN et de TNF- α est responsable du tableau de coagulation intravasculaire disséminée [5,49].

La diminution modérée des facteurs II, VII et X, peut être justifiée par l'installation d'une insuffisance hépato-cellulaire. [50]

Dans notre série :

Le taux de prothrombine et de fibrinogène était bas chez 40% des cas.

Le TCA était allongé chez 20% des cas.

Ces résultats concordaient avec les données des séries étudiées.

2.2. Bilan biochimique

2.2.1. Bilan hépatique

Les anomalies du bilan hépatique sont fréquentes: une cytolyse, précoce et parfois grave, observée dans 67.1% à 81.4% des cas selon les études[9,17]. Le taux de transaminases est en moyenne de 5 à 10 fois la normale, parfois majeure avec des chiffres supérieurs à 100 fois la valeur normale[42], et qui prédomine sur les ALAT, accompagnée d'une hypoalbuminémie et de diminution du facteur V qui sont des signes d'insuffisance hépatocellulaire.

La cholestase, est observée plus tardivement, avec une hyperbilirubinémie. Elle paraît plus fréquente et s'associe à un pronostic plus sombre[17,23].

L'augmentation presque constante des LDH plasmatiques exprime la lyse cellulaire. [17,51]

On retrouve également une atteinte hépatique de 50% dans l'étude tunisienne, 47.82% dans celle de Tsuda, contre 100% dans la série de Tiab.

Dans notre série :

L'élévation des transaminases était modérée, et rencontré chez 90% des cas, ainsi que la cholestase qui était présente chez 60% des cas.

Nous avons réalisé le dosage des LDH chez 8 de nos patients. Il est revenu élevé chez 7 d'entre eux, soit chez 70% des cas.

2.2.2. Bilan lipidique

L'hypertriglycémie peut atteindre des taux à plus de dix fois la valeur normale. Elle est habituellement précoce[23] et s'observe dans 20% des cas[3]. Dans l'étude de Larroche, l'hypertriglycémie est rapportée chez 68.4% des patients contre 93% des cas dans celle de Diaz. Dans la plupart des cas, elle est supérieure à 2g/dl. Très typique, elle est souvent accompagnée d'une élévation des VLDL. [5] Son dosage permet de suivre l'évolution de la maladie et redevient normale lors de la guérison. [23,52]

Dans la série de Marrakech, l'hypertriglycémie représente 50% et dans celle de Tunis 60%.

Le taux du cholestérol peut avoir des valeurs normales[52], ou diminuées[53]. Cependant, des cas d'hypercholestérolémie ont été rapportés dans la littérature [54].

Dans notre série :

La perturbation du bilan lipidique a été constatée chez 70% de nos patients, et répartie comme suit : une hypertriglycémie chez 7 cas, une hypocholestérolémie chez 2 cas et une hypercholestérolémie chez 1 cas, représentant ainsi des pourcentages de 70%, 20% et 10% des cas respectivement.

2.2.3. L'hyperferritinémie

L'hyperferritinémie est pratiquement constante avec des valeurs qui dépassent 3000 µg/l dans la plupart des cas. Elle est élevée chez 91.5% des patients dans la méta-analyse de Larroche[9] et chez 86% dans la série de Diaz[39]. Les taux de ferritinémie semblent être corrélés avec l'évolution de la pathologie, et surtout au cours du traitement. [55]

La physiopathologie des taux augmentés de ferritine sérique n'est pas totalement mise en évidence, mais quelques hypothèses ont été considérées [56] :

- Un relargage accru par les macrophages après érythrophagocytose,
- Une diminution de la clairance de la ferritine liée à la diminution de ses récepteurs,
- Ou un relargage accru par les organes riches en fer, comme le foie et la rate.

Il faut noter que l'élévation du taux de la ferritine n'est pas toujours aussi importante comme l'a suggéré Emmenegger[18]. Certains critères diagnostics, proposent un seuil de ferritine de 500 µg/l [21].

Dans la série de Marrakech on retrouve un pourcentage de 83.33 % des cas et de 80% dans celle de Tunis.

Dans notre série :

L'hyperferritinémie a été retrouvée chez tous les patients, soit 100% des cas avec des taux qui variaient entre 1977 ng/l et 40 000 ng/l.

2.2.4. Bilan hydroélectrolytique

L'anomalie retrouvée est une hyponatrémie avec natriurèse conservée et une hypoprotidémie liées à l'hémodilution. Ceci est expliqué par l'existence d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique[3,17].

Une insuffisance rénale aigue est également observée, avec une augmentation des chiffres de l'urée et de la créatinine plasmatiques[5,6]. Effectivement, au cours des stades évolués de syndrome hémophagocytaire, l'insuffisance rénale est souvent notée, parfois en rapport soit avec l'élévation des protéines lors de l'atteinte aiguë du foie, soit en rapport avec un syndrome hépatorénal, ou encore en rapport avec une toxicité directe de l'IL-6 qui a été clairement montrée comme étant néphrotoxique à doses supra physiologiques. L'IL-6 peut induire une protéinurie dans 45 % des cas et une élévation des taux de la créatinine dans 65 % des cas [57]. Des lésions glomérulaires minimales sont souvent retrouvées à l'histologie[58].

Dans notre série :

En accord avec les données de la littérature, une hyponatrémie est observée chez 20% des cas et une hypoprotidémie chez 57.14% des cas. La fonction rénale était correcte chez tous nos patients.

2.2.5. Autres

Plusieurs autres anomalies biologiques non spécifiques peuvent se voir au cours du syndrome hémophagocytaire. Il peut s'agir d'une hypo ou hypergammaglobulinémie polyclonale, d'un test de Coombs positif ou encore des antinucléaires positifs.

Le sCD25 est synthétisé par les lymphocytes T activés. C'est un marqueur très sensible du syndrome hémophagocytaire étant donné son augmentation constante au cours de cette atteinte[59,60]. Les taux élevés notés dans le syndrome hémophagocytaire ne sont en général pas notés lors d'affections bénignes mais semblent être observés dans des hémopathies lymphoïdes telles que les leucémies aiguës lymphoblastiques, les leucémies liées au virus HTLV ou encore les leucémies à tricholeucocytes [59]. Lors d'une évolution favorable du syndrome hémophagocytaire, le taux du sCD25 diminue [59].

L'activité NK est rarement mesurée. Elle est diminuée au cours du syndrome hémophagocytaire[60,61].

Dans notre série :

La CRP s'est révélée positive chez 80% des cas, se rapprochant ainsi de la série de Tunis avec 70% des cas.

Tableau XVI : Signes biologiques du SAM selon les séries

Series	Tiab [37] 1996	Tsuda [38] 1997	Karras[17] 2002	Larroche [9]2003	Diaz [39] 2009	Marrakech [41] 2015	Tunis[40] 2019	Notre série
Nombre de patients	23	99	306	393	22	6	10	10
Atteinte hépatique	100%	47.82%	67.1%	81.4%	78%	50%	50%	90%
hypofibrinogénémie	65.2%	19.2%	34.9%	42.7%	40%	NF	10%	40%
Hyperferritinémie	NM	NM	NM	91.5%	86%	83.33%	80%	100%
Hypertriglycérémie	NM	NM	NM	68.4%	93%	50%	60%	70%
Hyponatrémie	NM	NM	NM	NM	NM	33.33%	NM	20%
Hypoprotidémie	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	57.14 %
Sd inflammatoire biologique	NM	NM	NM	N M	NM	NM	70%	80%

NM : non mentionné

NF : non fait

3. Cytologie/histologie

L'aspect spécifique rencontré à l'étude histologique est celui d'une prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose [5]. Il est vrai que l'hémophagocytose cytologique est importante au diagnostic du syndrome hémophagocytaire mais pas toujours obligatoire.

Effectivement, il existe souvent des images de phagocytose qui peuvent être observées au cours de leucémies lymphoïdes ou myéloïdes, lors d'une infection par le VIH, chez les polytransfusés ou encore lors de syndromes hémolytiques congénitale ou acquis [5,11].

Les signes d'activation macrophagique sont le plus souvent mis en évidence lors de la réalisation du myélogramme mais de façon beaucoup plus rare dans les ganglions ou la rate, étant donné que la réalisation d'une biopsie ganglionnaire ou encore d'une splénectomie ne fait pas partie du bilan systématique du syndrome hémophagocytaire, sauf en cas de complications[21].

3.1. Myélogramme

Le myélogramme met en évidence les critères morphologiques du diagnostic du syndrome hémophagocytaire. [5]Il s'agit de l'examen de référence.

L'aspect retrouvé est celui d'une moelle riche avec une infiltration médullaire par des cellules histiocytaires et un aspect cytologique bénin : il s'agit d'un aspect différent des histiocytoses malignes. Ce sont des histiocytes matures, bien différenciés, sans atypie cytologique[11]. Ces histiocytes médullaires présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement digérés (Figure 22et 23). [17]

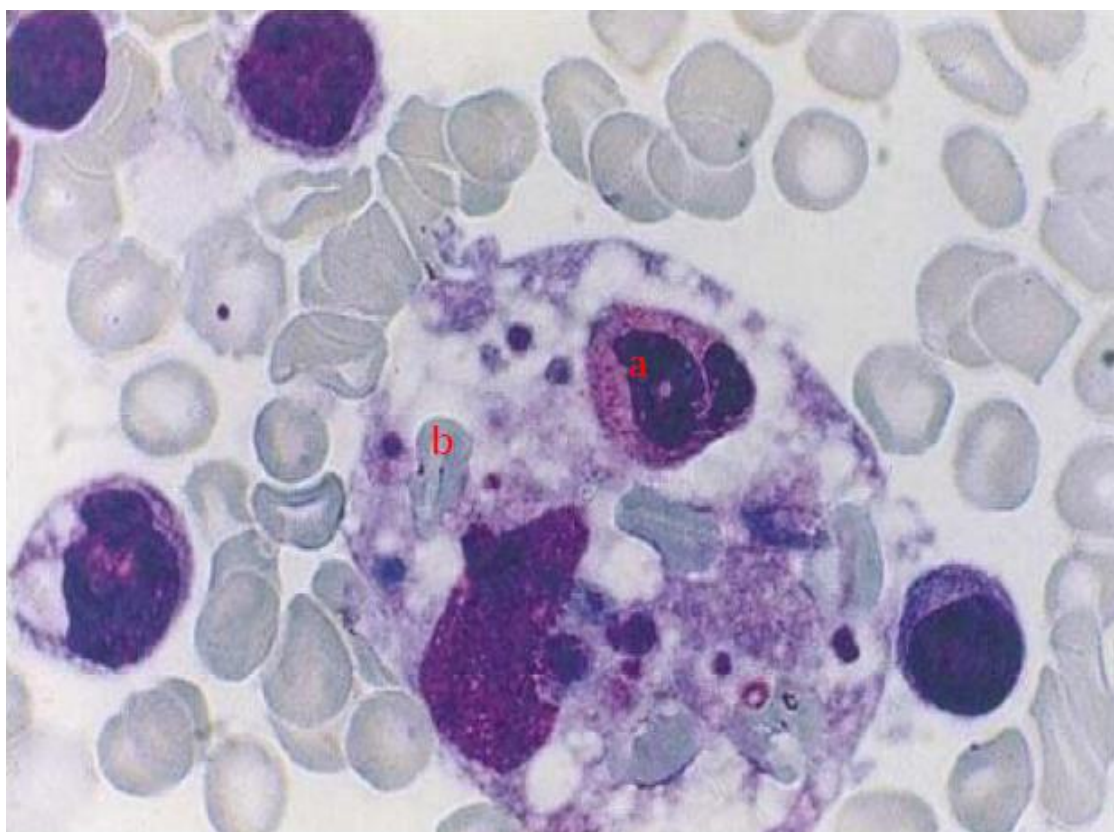


Figure 22: Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme [17]

Cette image représente un polynucléaire neutrophile(a) et plusieurs hématies (b) phagocytés par un macrophage

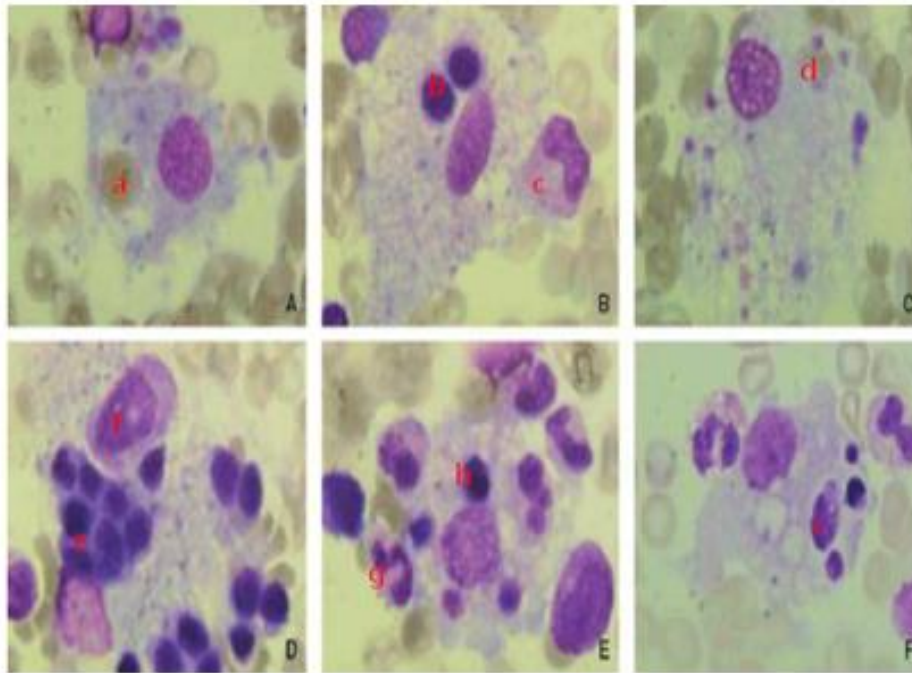


Figure 23: Exemples d'hémophagocytose sur le myélogramme. [21]

- A. Macrophage phagocytant deux hématies (a).
- B. Macrophage contenant deux érythroblastes (b) et un métamyélocyte (c).
- C. Présence de plaquettes et d'une hématie dans le macrophage. (d)
- D. Phagocytose d'érythroblastes (e) et d'un myélocyte (f).
- E. Hémophagocytose de plusieurs types cellulaires : des polynucléaires (g) un érythroblaste (h).
- F. Image d'un lymphocyte (i) phagocyté par un macrophage.

Pour certains auteurs, le pourcentage des histiocytes-macrophages hémophages est un critère diagnostic considérable (ils doivent représenter plus de 2% des cellules nucléées pour Wong KF et al [62] et plus de 3% pour Tsuda et al. [38]).

Pourtant, aucune étude n'a encore prouvée qu'il existe une corrélation entre le nombre d'histiocytes médullaire et le pronostic de la pathologie[17].

Une érythroblastose est fréquemment observée. Elle témoigne de l'érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire [17]. La lignée mégacaryocytaire est pratiquement toujours hyperplasique au début et sa maturation qui s'effectue normalement[5]. La lignée érythroblastique est dysplasique dans quelque cas. La lignée granuleuse est préservée à la phase précoce de la pathologie et peut devenir déplétive plus tard[52]. La présence de lymphocytes activés, semblables à ceux du sang périphérique, peut être observée[11].

Sur le myélogramme, le contexte étiologique peut être parfois révélé lorsqu'on retrouve un infiltrat hémopathique lymphomateux. De plus, si le myélogramme retrouve des signes d'activation lymphoïdes, une pathologie virale ou une lymphohistiocytose familiale peuvent être évoquées[52].

Tableau XVII : Pourcentage des patients présentant une hémophagocytose selon les séries.

Serie	Janka[63] 2007	Chan[64] 2008	Diaz[39] 2009	Marrakech[41] 2015	Tunis [40]2019	Notre série
Hémophagocytose	35%	100%	100%	100%	90%	100%

Dans notre série :

Les ponctions médullaires montraient de nombreux macrophages activés avec des images d'hémophagocytose. Le pourcentage n'a pas été indiqué sur les résultats du myélogramme.

Dans notre série, on a observé plusieurs de nombreuses anomalies qui intéressent les différentes lignées et on a constaté une moelle hyperplasique chez 6 de nos patients, ce qui rejoint en partie les données de la littérature où la moelle a été presque toujours hyperplasique.

La lignée megacaryocytaire, a été considérée hyperplasique chez 6 de nos patients soit 60% des cas ceci était presque en accord avec les données de la littérature. L'érythroblastose fréquemment retrouvée dans les données littérature, était présente chez 2 de nos patients.

La lignée granuleuse s'est révélée hyperplasique chez 1 patient, hypoplasique chez un autre, et normale chez les 4 patients. Ceci peut être expliqué par les stades évolutifs de la pathologie.

La monocytose n'a été observé chez aucun de nos patients.

La plupart des patients ont présenté une lignée lymphoïde sans anomalie, cependant elle était hyperplasique chez 2 cas.

3.2. Biopsie ostéo-médullaire

La BOM n'est pas assez efficace pour objectiver des images d'histiocytose médullaire et de macrophages activés. Sa réalisation peut, cependant, contribuer pour déterminer l'étiologie en mettant en évidence notamment un lymphome sous-jacent au syndrome hémophagocytaire, ou encore un processus infectieux [5].

Les techniques immunomarquages peuvent faciliter la recherche d'un syndrome hémophagocytaire: l'anticorps monoclonal anti-CD68 permet d'identifier les macrophages. [11]

3.3. Autres

3.3.1. Biopsie ganglionnaire

La biopsie des adénopathies peut être réalisée, surtout lorsque ceux-ci sont périphériques et accessibles. Les images retrouvées en plus des images d'hémophagocytose souvent sinusales, sont : des anomalies lymphoïdes, un infiltrat lymphomateux ou des stigmates d'une infection virale [52].

3.3.2. Biopsie hépatique

Il est difficile de réaliser une biopsie hépatique, dans la plupart des cas, à cause du taux bas des plaquettes et des anomalies de l'hémostase. Par contre, elle peut apporter plusieurs informations par la mise en évidence d'une infiltration histiocytaire des capillaires sinusoides, des espaces portes (Figure 24) et parfois une nécrose hépatocellulaire. [51,52,65]

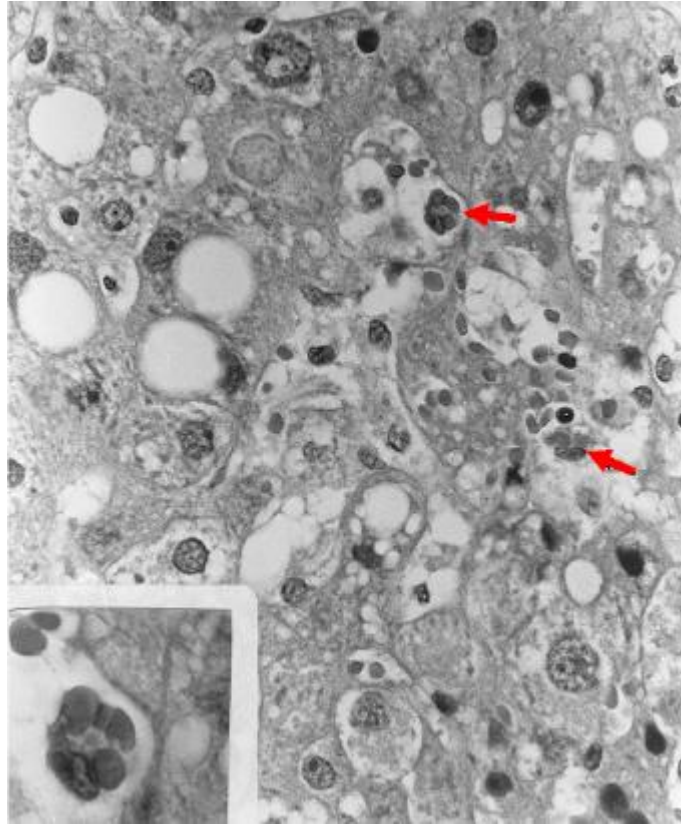


Figure 23: Biopsie hépatique [51] (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, × 400) montrant des espaces sinusoides dilatés et infiltrés par de multiples histiocytes avec une érythrophagocytose active (Flèche). En bas (×1000) phagocytose d'un érythrocyte par un macrophage.

3.3.3. Biopsie splénique

C'est un geste qui n'est pas souvent réalisé dans la pratique courante car il est très risqué. Il est pratiqué selon une méthode spécialisée. L'histologie met en évidence une expansion des cordons de la pulpe rouge avec une activité hémophagocytaire prédominante à ce niveau et une déplétion des lymphocytes au niveau de la pulpe blanche [5]. Si le diagnostic n'est pas confirmé avant le geste, la splénectomie permet d'identifier l'hémophagocytose.[11]

3.3.4. Autres localisations

Plus rarement, l'hémophagocytose peut être mise en évidence dans d'autres organes,

tels la peau, le poumon, les reins, les surrénales, l'estomac...[52]

Il est possible, de retrouver des signes d'hémophagocytose dans le LCR ou le liquide des épanchements séreux mais que très rarement. [21]

Dans notre série :

Plusieurs de nos patients ont bénéficié de biopsies ostéo-médullaires et ganglionnaires. Les résultats de la BOM sont revenus en faveur d'un granulome épithélioïde sans nécrose chez 1 patient et une dysmyélopoïèse intéressant la lignée granuleuse et mégacaryocytaire chez un autre de nos patients. Le reste des résultats était non spécifique.

V. Critères diagnostiques

Le diagnostic du syndrome hémophagocytaire ne peut pas être confirmé que par la présence d'un aspect d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques. D'ailleurs, des images d'hémophagocytose sont observées dans plusieurs situations cliniques. Il est donc nécessaire d'avoir une confrontation entre les données cliniques, biologiques et cyto-histologiques. [17]

De ce fait, plusieurs auteurs ont mis en place des critères diagnostiques s'appuyant sur des faisceaux d'arguments cliniques, biologiques et cyto-histologiques. Ci-dessous sont présentées les propositions de critères diagnostiques formulées dans la littérature, avec une remise à jour proposée par Henter et al. en 2006.

1. Histiocyte Society (FHL study group) 1991/2004[66]

Critères cliniques :

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

Critères biologiques :

- Cytopénie sur deux ou trois lignées (Hb<9g/dl, PNN<1000/mm, Plq<100000/mm)
- Hypertriglycérémie (> 2 mmol/l) et/ou hypofibrinogénémie (< 1,5 g/l),
- Ferritine > 500 µg/l,
- sCD25 ≥ 2400 U/ml,
- Activité natural killer diminuée ou absente.

Critères histologiques

- Image d'hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire),
- Absence de signe de malignité.

Les premiers critères diagnostiques datent de 2004 et sont proposés par l'Histiocyte Society. Elles sont basées sur les études pédiatriques où le syndrome hémophagocytaire

primaire est majoritaire. [66]Le diagnostic est confirmé en accumulant 5/8 critères, ou si une mutation génétique est retrouvée. Ces critères soient très spécifiques (96 %), [67] par contre possèdent une faible sensibilité estimée à 56,6 % [68] et prennent pas en compte de nombreuses anomalies cliniques ou biologiques retrouvés chez l'adulte. De plus, le déficit d'activité des cellules NK est surtout retrouvé dans le syndrome hémophagocytaire primaire. [69]

2. Tsuda 1997 [38]

(Tous les critères sont exigés) :

Critères cliniques :

– Fièvre > 7 jours.

Critères biologiques :

– Cytopénie inexpliquée sur 2 ou 3 lignées.

Critères histologiques :

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

3. Critères d'Imashuku 1997[70]

(Tous les critères sont exigés)

Critères cliniques :

- Fièvre > 7 jours avec pics fébrils > 38 °C.

Critères biologiques :

- Cytopénie sur deux ou trois lignées (Hb < 9 g/dl, PNN < 1 000/mm³, Plq < 100 000/mm³) non expliquée par une moelle pauvre ou hypoplasique,
- Hyperferritinémie plasmatique (> 3N ou >1 000 ng/ml),
- Augmentation des LDH (> 3N ou > 1 000 UI/l).

Critères histologiques :

- Image d'hémophagocytose.

4. Critères diagnostiques du syndrome hémophagocytaire d'après Henter et al. (2006) [66].

Le diagnostic est confirmé par la présence du critère 1 ou du critère 2 :

Critère 1 :

* Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire.

Critères 2 : 5 des 8 critères suivants :

* Fièvre,

* Splénomégalie,

* Cytopénies au niveau de deux lignées ou plus :

-Hb < 9g/dl,

-Plq < 100 000/mm³,

-PNN < 100/mm³.

* Augmentation du taux des triglycérides et/ou diminution du taux de fibrinogène :
TG > 3mmol/l, fibrinogène < 1,5 g/l,

* Image d'hémophagocytose dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ou la rate,

* Activité NK diminuée ou absente,

* Ferritinémie > 500 µg/l,

* sCD25 ≥ 2400 U/ml.

Une étude rétrospective réalisée par Emmeneger et al sur un total de 57 patients qui présentaient un syndrome hémophagocytaire réactionnel a objectivé seulement 46 % qui ont tous les 5 critères exigés par Imashuki [71]. Dans cette même étude 17 % présentent seulement 3 des 5 critères. Ceci prouve l'insuffisance de ces critères et le caractère complexe du diagnostic du syndrome hémophagocytaire secondaire.

5. HLH Score

Le HScore est utilisé pour estimer le risque pour un individu d'être atteint d'un syndrome d'activation macrophagique. Le HScore a été élaboré par Fardet et coll., à partir d'une étude rétrospective multicentrique portant sur 312 cas afin d'apprécier la probabilité de survenue du syndrome hémophagocytaire réactionnel.[72] Ce score varie de 0 et 337 points et combine 9 variables rassemblant des éléments cliniques, biologiques et histologiques. La spécificité et la sensibilité sont bonnes.

Si le HLH Score est ≤ 90 points, la probabilité de survenue d'un syndrome hémophagocytaire sera inférieure à 1%. Elle sera supérieure à 99 % s'il est supérieur ou égale à 250 points. Un cut-off à 169 points correspond à une sensibilité de 93 % et une spécificité de 86 % avec une très bonne discrimination. Un calculateur se trouve en ligne sur le site : (<http://saintantoine.aphp.fr/score/>). Le HLH Score semble plus performant que les critères diagnostiques de 2004, , notamment dans 2 études rétrospectives où il est validé de manière externe et interne.[67,68]

Tableau XVIII :Le HScore[72]

Parameter	No. of points (criteria for scoring)
Known underlying immunosuppression*	0 (no) or 18 (yes)
Temperature	0(<38.4), 33 (38.4-39.4), or 49 (>39.4)
Organomegaly	0 (no), 23 (hepatomegaly or splenomegaly), or 38 (hepatomegaly and splenomegaly)
No. of cytopenias**	0 (1 lineage), 24 (2 lineages), or 34 (3 lineages)
Ferritin (ng/ml)	0 (<2,000), 35 (2,000–6,000), or 50 (>6,000)
Triglyceride (mmoles/liter)	0 (<1.5), 44 (1.5–4), or 64 (>4)
Fibrinogen (gm/liter)	0 (>2.5) or 30 ($\leq$ 2.5)
Serum glutamic oxaloacetic transaminase (IU/liter)	0 (<30) or 19 ($\geq$ 30)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate	0 (no) or 35 (yes)

* Human immunodeficiency virus positive or receiving long-term immunosuppressive

therapy (i.e., glucocorticoids, cyclosporine, azathioprine).

** Defined as a hemoglobin level of ≤ 9.2 gm/dl and/or a leukocyte count of $\leq 5,000/\text{mm}^3$ and/or a platelet count of $\leq 110,000/\text{mm}^3$.

Tableau XIX : Probabilité du syndrome hémophagocytaire selon le HScore[72]

HScore	Probability of hemophagytic syndrome, %
90	<1
100	1
110	3
120	5
130	9
140	16
150	25
160	40
170	54
180	70
190	80
200	88
210	93
220	96
230	98
240	99
250	>99

Dans notre série :

Pour poser le diagnostic du syndrome hémophagocytaire, nous avons calculé le HLH-Score pour chaque patient.

Tous les patients de notre série ont eu un H-Score significatif avec un nombre de points variant entre 191 et 289 et une probabilité moyenne de 95.55% permettant ainsi de confirmer le diagnostic du syndrome hémophagocytaire chez tous nos patients.

VI. Diagnostic étiologique

La survenue d'un syndrome hémophagocytaire peut être associée à de nombreuses circonstances pathologiques, notamment un déficit immunitaire sous-jacent dans la majorité des cas.[73].

Henter et le Study Group of the Histiocyte Society[74]différencient les formes primitives et héréditaires du syndrome hémophagocytaire, représentées par la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale ou sporadique (regroupées sous le terme général de « lymphohistiocytose hémophagocytaire ») survenant dans l'enfance, et les formes secondaires qui sont de loin de survenue plus fréquentes mettant en jeu le pronostic vital des patients, et surtout celles qui posent le plus de problème de diagnostic puisqu'elles surviennent habituellement associées à des thérapeutiques immunosuppressives, une affectionmaligne, auto-immune ou encore infectieuse [75]

1. Syndromes hémophagocytaires primaires

Ce sont des maladies qui sont héréditaires et se caractérisent par l'activation des macrophages et des lymphocytes T. L'étiologie infectieuse est souvent à l'origine de son déclenchement. Ces pathologies se rencontrent chez l'adulte jeune et surtout l'enfant [17]. (Tableau XX)

Des anomalies moléculaires bien déterminées ont été mises en évidence[76] dans la plupart de ces formes primaires, qui font dans ce cas partie des critères diagnostiques du syndrome hémophagocytaire[21].

Tableau XX : Principaux syndromes de déficit immunitaire primitif et SAM [21]

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

Quatre syndromes hémophagocytaires héréditaires et lymphocytaire ont été décrits. Il s’agit de la lymphohistiocytose familiale, du syndrome de Chediak-Higashi, du syndrome de Griscelli et du syndrome de Purtilo. Tous ces syndromes s’identifient par la présence d’un défaut de cytotoxicité des lymphocytes T et/ou des cellules natural killer (NK) [77].

1.1. La lymphohistiocytose familiale (LHF)

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente des syndromes hémophagocytaires primaires. C'est une maladie de la première enfance (âge moyen des patients = 2 mois). De rares cas ont été rapportés chez l'adulte.

Le plus souvent, il s'agit d'une infection virale qui semble induire cette maladie. Les organes lymphoïdes sont alors infiltrés par des cellules polyclonales mixtes, constituées de lymphocytes T et de macrophages. Son évolution secondaire se fait constamment vers le décès en l'absence de traitement.[17]

En 1952, Les premiers cas ont été décrits par Farquhar et Claireaux [17].

Chez l'enfant, lorsqu'un cas de syndrome hémophagocytaire est diagnostiqué, la LHF doit être évoquée surtout s'il existe des antécédents familiaux (50 % dans le registre international) ou une consanguinité (10% des cas).

1.2. Le syndrome de Chediak-Higashi

Le syndrome de Chediak-Higashi est une pathologie rare caractérisée par un albinisme partiel, cutané et oculaire (reconnaissable par la couleur gris argentée des cheveux) et associé à un déficit immunitaire T cytotoxique et NK.[17,78,79]

Le syndrome hémophagocytaire survient lors de la phase accélérée de la maladie, souvent déclenchée par une infection à virus herpès. Il est habituellement mortel en l'absence de transplantation médullaire. Les patients survivant à l'âge adulte (environ 10 à 15 %) ne font pas de syndrome hémophagocytaire mais développent une atteinte neurologique progressive souvent grave[9] ;

Ce sont les enfants avant l'âge de 5 ans qui sont touchés. La notion de consanguinité est retrouvée chez 85 % des patients. Dans la littérature, on rapporte la présence d'anomalies dentaires, de hernie inguinale, et d'hyperlipémie. Le diagnostic différentiel se pose principalement avec le syndrome de Gricelli. La complication la plus redoutable est le décès par infections graves. Les survivants développent dans 80 % des cas un lymphome like.

1.3. Le syndrome de Griscelli

Le syndrome de Griscelli est une maladie très proche du syndrome de Chediak-Higashi, et seule l'absence des grandes granulations intracytoplasmiques peut différencier les deux maladies [17].

De transmission autosomique récessive, cette maladie est caractérisée par des manifestations spécifiques : peau et phanères dépigmentés et une prédisposition aux infections virales. Des atteintes neurologiques précoces sont développées chez certains patients [5].

1.4. Syndrome X-linked Lymphoproliférative (XLP) ou syndrome de Purtilo ou maladie de Duncan

Le syndrome de Purtilo représente un déficit immunitaire héréditaire rare (1/10⁶ garçons) caractérisé par une susceptibilité élevée à l'infection par l'EBV [80]. Après l'infection par ce virus et en l'absence de traitement, l'évolution est marquée par la survenue d'une mononucléose infectieuse gravissime et fatale. Les autres manifestations observées sont une aplasie médullaire, une vascularite nécrosante, une granulomatose lymphomatoïde pulmonaire ou une hépatite fulminante. Sur le plan biologique, ces patients ne développent pas d'anticorps anti-EBNA et présentent sur le plan histologique une infiltration tissulaire massive par des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) responsables des lésions nécrotiques. Une greffe de moelle osseuse s'avère nécessaire en raison du taux de la mortalité élevée de cette pathologie.

Il existe d'autres syndromes décrits récemment comme le syndrome de Wiskott-Aldrich qui est une immunodéficience liée à l'X et le déficit en purines phosphorylase qui est une affection autosomique récessive qui se caractérise par un déficit immunitaire combiné sévère avec des anomalies hématologiques et neurologiques.

Toutes ces pathologies partagent les mêmes caractéristiques, c'est-à-dire, une activation primitive des lymphocytes T, le plus souvent déclenchée par une infection opportuniste, avec production majeure de cytokines pro-inflammatoires (IFN γ , IL-1, IL-6, TNF- α), ensuite une activation macrophagique participe aux lésions tissulaires disséminées. le traitement curatif implique une greffe de moelle mais la chimiothérapie et les immunosuppresseurs apportent parfois une amélioration transitoire de la maladie [81].

2. Syndromes hémophagocytaires secondaires (réactionnels)

À côté des syndromes hémophagocytaires primaires liés à un déficit immunitaire, les syndromes hémophagocytaires secondaires (ou réactionnels) sont reliés à des situations pathologiques différentes mais qui se rassemblent dans le cadre d'une stimulation accrue du système immunitaire [21].

Les syndromes hémophagocytaires secondaires s'opposent aux syndromes hémophagocytaires primitifs par le fait [3] :

- Qu'ils surviennent habituellement chez des enfants plus âgés ou des adultes jeunes, voire des sujets âgés (par exemple, syndrome hémophagocytaire associé à des lymphomes, à des cancers) ;
- Qu'il n'y a pas de notion familiale retrouvée ;
- Et que jusqu'à aujourd'hui, au moins, aucune anomalie héréditaire au niveau des gènes ou des processus de l'immunité n'a été démontrée.

Par ordre de fréquence, on retrouve, les étiologies infectieuses, hémato-oncologiques puis auto-immunes. Cependant, selon les zones géographiques, l'incidence des différentes étiologies sera différente.

Le spectre des pathologies associées à ce syndrome est extrêmement large, de ce fait, le diagnostic étiologique demeure souvent négatif et le tableau clinique est habituellement dominé par les manifestations secondaires au syndrome hémophagocytaire, occultant les signes spécifiques de la pathologie causale. [17] Dans ces circonstances, on distingue des agents qui déclenchent la maladie et d'autres considérés comme prédisposants (Tableau

XXI).

Tableau XXI : Etiologies des syndromes hémophagocytaires secondaires.[82]

Infections	
Virales	Herpesviridae (EBV, CMV, HSV, VZV), hépatites (A, B, C), Parvovirus B 19, adénovirus, virus influenza A, entérovirus, flavivirus, VIH*
Bactériennes	<i>Salmonella typhi</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Legionella</i> , <i>Fusobacterium</i> , entérobactéries, <i>Rickettsia</i> , <i>Brucella</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , leptospirose, <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , autres mycobactéries
Parasites	<i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium (vivax, falciparum)</i> , <i>Toxoplasma</i>
Fongiques	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Néoplasies	
Hémopathies*	Lymphome non hodgkinien (LNH) T, B ou NK, Lymphome de Hodgkin, leucémie aiguë
Cancers solides avancés	Carcinome hépato-cellulaire, cancer prostatique, cancer pulmonaire
Maladies auto-immunes	Lupus érythémateux disséminé, maladie de Still de l'adulte
Autres	Post-transplantation*, médicamenteux*, grossesse ou post-partum; étiologies non retrouvées

*Possibles facteurs prédisposants.

2.1. Syndromes hémophagocytaires post-infectieux

De très nombreuses infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent être à l'origine d'un syndrome hémophagocytaire post-infectieux.

Nous détaillerons ici les plus fréquentes et/ou les plus étudiées.

Les étiologies infectieuses de SAM sont regroupées dans le Tableau XXII.

Tableau XXII : Infections associées au syndrome d'activation macrophagique, d'après Karras et Hermine[17].

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

Les infections virales sont responsables de près de la moitié des cas de SAM post-infectieux d'après les études. Par ordre décroissant, suivent les mycobactéries, les bactéries intracellulaires et pyogènes, puis les parasites. Il n'est pas rare de retrouver deux agents infectieux pathogènes chez le même patient au cours d'une hémophagocytose.

2.1.1. Infections virales

Le SAM peut être secondaire à tous les virus. Cependant, dans à peu près la moitié des cas, ce sont les virus du groupe Herpès qui sont incriminés.

Les infections à Epstein-Barr virus (EBV) et cytomégalovirus (CMV) semblent en être les plus grandes pourvoyeuses.

- L'infection à EBV est habituellement associée à de plusieurs pathologies malignes, représentant un terrain qui favorise la survenue d'un syndrome hémophagocytaire[83]. Il existe des SAM dits « EBVinduits » (SAM-EBV) qui ont été rapporté, ces derniers temps, par de nombreux auteurs et sont individualisés comme une entité à part entière [84,85]. Ils touchent les enfants et les adolescents de façon fréquente mais , se retrouvent aussi chez les jeunes adultes, souvent avec un statut immunitaire sain[86].

Le diagnostic de SAM-EBV repose sur l'association des critères classiques du syndrome hémophagocytaire[66]et la confirmation biologique d'une infection à EBV par sérologie. Celle-ci vise à détecter l'ADN (ou l'ARN) viral par PCR ou hybridation in situ.

Biologiquement, dans le SAM-EBV, on retrouve des valeurs très augmentées de LDH et de ferritinémie. La charge virale EBV est très élevée. Le suivi de son évolution permet d'évaluer l'efficacité du traitement. Et permet d'orienter le pronostic [88]. Ce dernier s'avère malheureusement fatal.

L'utilisation de l'étoposide (VP-16) dans cette situation donne des résultats encourageants par contre le traitement antiviral est sans efficacité [89,90].

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être discutée dans les SAM-EBV réfractaires.

- Le CMV est retrouvé dans plusieurs cas de syndromes hémophagocytaires, aussi bien

chez l'adulte immunocompétent que dans d'autres situations chez des patients immunodéprimés telles que les transplantés d'organes, la maladie de Crohn ou les différentes maladies rhumatologiques.

Le traitement par immunoglobulines IV a été utilisé avec succès dans quelques cas en association avec un traitement antiviral spécifique (ganciclovir foscarnet), mais les cas de décès rapportés restent très élevés. [91]

- Le syndrome hémophagocytaire secondaire à l'infection par le parvovirus B19 est spécifique. En effet, son évolution est spontanément favorable et les cas de décès enregistrés sont très faibles [86,92].
- Les virus de l'HVA, HVB ou HBC peuvent causer des syndromes hémophagocytaires, bien que l'hépatite A est incriminée dans la plupart des cas [93]. Il est difficile de faire la part entre le diagnostic d'une hépatite fulminante et un syndrome hémophagocytaire [94].
- L'infection par le VIH, depuis les années 1980, est connue pour être associée à des syndromes hémophagocytaires. Les liens entre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le SAM sont complexes et l'évolution de l'infection est variable, avec une implication à la fois de l'infection virale mais aussi et surtout du déficit immunitaire induit. Le syndrome hémophagocytaire peut apparaître au même moment que la primo-infection par le VIH, mais que dans de rares cas. Dans ce contexte, le SAM peut répondre favorablement aux immunoglobulines intraveineuses et l'instauration d'une thérapie antirétrovirale peut prévenir sa rechute. Dans le cas inverse, dans le cadre du syndrome de reconstitution immunitaire, un SAM peut apparaître lors de l'introduction du traitement antirétroviral. Ensuite, différentes infections opportunistes et lymphomes pouvant émailler l'évolution de l'infection par le VIH sont autant des facteurs favorisant le développement d'un syndrome hémophagocytaire [21].
- le tableau XXII représente les autres virus qui peuvent être responsables de syndrome hémophagocytaire post-infectieux. On note un nombre de cas faible pour chacun de ces virus.

2.1.2. Infections bactériennes

Le syndrome hémophagocytaire peut aussi être secondaire à des infections à pyogènes sans que cela ne soit parfaitement démontré. Ce qui est certain est la responsabilité des germes intracellulaires (rickettsies, mycoplasmes, chlamydiae, légionnelles, mycobactéries [95], brucella, babésiose, borréliose, *Mycobacterium avium* [96]).

Il a été rapporté que le syndrome hémophagocytaire peut être causé par des germes dit banals (*Escherichia Coli.*, pneumocoque, autres bacille grame négatif, staphylocoque).

Le myélogramme réalisé chez patients hospitalisés en réanimation, systématiquement, et qui présentait une thrombopénie associé à un choc septique, montrait une hémophagocytose dans 60% de ces patients.[7] Cette étude prospective a permis de prouver que l'incidence de survenue des SAM est sous-estimée, notamment lors de sépticémies sévères ce qui explique en partie les pancytopénies notées dans ces situations.

2.1.3. Infections fongiques

Très rares sont les cas de SAMI secondaires à une infection fongique. Il a été observé des cas sporadiques d'histoplasmosse, cryptococcose ou de candidoses invasives capable d'induire un syndrome hémophagocytaire, chez des cas immunodéprimés surtout (hémapathie maligne, infection à VIH, traitement par corticoïde au long cours)[97–99]

2.1.4. Infections parasitaires

Dans le cas de la leishmaniose viscérale, Le syndrome hémophagocytaire secondaire (SAM-LV) est caractéristique. En effet, à cause de la grande ressemblance entre la clinique et la biologie de ces deux pathologies, leur diagnostic est alors difficile. Ainsi, il se peut que le syndrome hémophagocytaire soit diagnostiqué avant même de reconnaître qu'il s'agit de la leishmaniose viscérale qui est en cause. Ceci peut avoir des conséquences fatales si le traitement immunosuppresseur est administré avant le traitement spécifique.

A la phase initiale de la pathologie, il est difficile de poser le diagnostic de leishmaniose viscérale. Avant de débiter un traitement par immunosuppresseur, il est essentiel de répéter, si besoin les examens biologiques et histologique (myélogramme avec myéloculture,

sérologie), surtout en zone d'endémie. Le traitement repose sur l'administration de l'amphotéricine B, considéré comme traitement de référence capable à lui seul de faire diminuer les symptômes du syndrome hémophagocytaire[100,101]. Des bénéfices sont apportés lors de l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses surtout dans les formes réfractaires [102].

Le *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax* est également responsable de quelques cas de syndromes hémophagocytaires secondaires[103]. Ce dernier doit être évoqué devant une fièvre persistante associée à des anomalies sur l'hémogramme malgré l'administration de traitement antipaludéen [104].

Le Tableau XXI représente les parasites qui peuvent être à l'origine du SAMI. Un interrogatoire bien conduit permet de guider le diagnostic, surtout en zone d'endémie, et de décélérer l'étiologie. [105].

2.2. Syndromes hémophagocytaires et affections malignes

L'hémophagocytose peut s'associer, compliquer ou même révéler une néoplasie évolutive. Le pourcentage de syndromes hémophagocytaires attribuables à une maladie néoplasique est difficile à préciser, variable selon les études.

2.2.1. Syndrome hémophagocytaire associé aux hémopathies[75]

Les hémopathies malignes représentent l'une des étiologies essentielles du syndrome hémophagocytaire. Parmi celles-ci, les lymphomes non hodgkiniens prédominent considérablement, avec certaines caractéristiques :

- Phénotype T, souvent anaplasique CD30, ou NK ;
- Caractère angiotrope ;
- Association à EBV.

La survenue d'un syndrome hémophagocytaire est associée à d'autres hémopathies, malignes ou non: les leucémies aiguës myéloblastiques ou lymphoblastiques, les syndromes myéloprolifératifs, le myélome multiple, les myélodysplasies, le purpura postviral, les anémies hémolytiques et l'érythroblastopénie. Outre le myélogramme ou la biopsie

médullaire, un scanner thoraco-abdomino-pelvien couplé à la tomographie par émission de positons, un phénotypage lymphocytaire sanguin et la recherche de clone T ou B circulant sont régulièrement demandés dans ce contexte.

2.2.2. Syndrome hémophagocytaire et cancers solides[75]

Au cours de l'évolution d'un certain nombre de cancers solides, La survenue d'un syndrome hémophagocytaire a été décrite, surtout lorsqu'il existe des métastases médullaires : cancer de l'ovaire, gastrique, du nasopharynx, pulmonaire à petites cellules, tumeur germinale médiastinale, rhabdomyosarcome, angiosarcome.

Cependant, l'association de traitements immunosuppresseurs (polychimiothérapies) et la possibilité d'infections s'intriquent.

2.3. Syndromes hémophagocytaires et maladies de système

Au cours de la poussée du lupus ou de la maladie de Still, ou même à la phase inaugurale de la maladie, un syndrome hémophagocytaire peut être observé comme complication[106–109]. De même, au cours de la maladie de Kawasaki chez l'enfant[110]. Le syndrome hémophagocytaire est le plus souvent secondaire à des infections opportunistes au cours du traitement immunosuppresseur [106,107].

Au cours d'une poussée de maladie lupique associées à un syndrome hémophagocytaire, l'atteinte cardiaque est la plus caractéristique avec un tableau clinique fait d'une myocardite ou une péricardite. L'évolution semble plus sévère par la suite avec une fréquence élevée de poussées [108]. Devant un épisode de syndrome hémophagocytaire accompagné d'arthralgies, de pharyngite, d'une atteinte cutanée et d'un bilan hépatique perturbé (cytolyse), une maladie de Still doit être évoquée[109]. Une infection virale à herpès ou la prise d'un anti inflammatoire non-stéroïdien peut en être le facteur déclanchant[111]. La présence d'un syndrome hémophagocytaire associé modifie les données de la biologie de la maladie de Still. L'association d'un taux de PNN « anormalement normal » avec un taux de ferritine très élevé (> 10 000 ng/L) doit faire évoquer la maladie[109,112].

Chez l'adulte, on retrouve de nombreuses maladies auto-immunes accompagnées d'un syndrome hémophagocytaire, citons : les vascularites systémiques, les maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren la sclérodermie systémique, la sarcoïdose, etc.) [17,106,107,113]. Dans ce cas, il s'agit d'une infection opportuniste favorisée par des immunosuppresseurs qui est responsable du déclenchement du syndrome hémophagocytaire.

Dans le cas de la maladie de Crohn, le traitement par les immunosuppresseurs risque de réactiver une infection à CMV et de déclencher un tableau de syndrome hémophagocytaire sévère [114].

2.4. Syndromes hémophagocytaires associés aux déficits immunitaires acquis

Ces déficits immunitaires acquis peuvent être en corrélation avec :

➤ Chimiothérapie

Après chimiothérapie, on a rapporté plusieurs cas de développement de syndrome hémophagocytaire, par exemple dans le myélome [115], la leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, le lymphome de Burkitt [116]. Il est difficile de distinguer entre ce qui revient à la pathologie néoplasique à proprement parler, et entre les complications infectieuses qui lui sont liées et à la chimiothérapie [115]. Cependant, il faut toujours évoquer un syndrome hémophagocytaire devant un tableau de neutropénie fébrile persistant, car dans ce cas un traitement par corticoïdes peut amener à une récupération hématologique rapide [116].

Certaines thérapeutiques semblent plus particulièrement aptes à déclencher un syndrome hémophagocytaire, comme le méthotrexate [117].

➤ Auto-/allogreffe de cellules souches

Même qu'il peut s'agir d'une option thérapeutique dans le syndrome hémophagocytaire, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, autologue ou allogénique, peut être un facteur déclenchant de ce dernier [115,118,119]. Une hypothèse physiopathologique serait la déplétion des lymphocytes T régulateurs par le conditionnement à la greffe [118]. L'intérêt de la mise en évidence précoce du syndrome hémophagocytaire réside dans les possibilités thérapeutiques ouvertes par ce diagnostic dans un contexte de

fièvre inexpliquée, d'absence de récupération hématologique ou même de rejet du greffon [21]. Des résultats favorables sont observés lors d'un traitement par corticoïdes ou par immunoglobulines intraveineuses dans certains cas [21]. Un mécanisme allo-immun pourrait être impliqué, bien que l'on retrouve souvent un contexte infectieux pour ces SAM[119].

➤ **Transplantation d'organes**

Le syndrome hémophagocytaire constitue une complication rare de la transplantation d'organe et a été noté dans la greffe hépatique [120], rénale [121], cardiaque [122] ou intestinale [21].

2.5. Syndromes hémophagocytaires secondaires à d'autres étiologies

Divers facteurs ont été incriminés dans la survenue d'une activation macrophagique, sans que leurs rôles ne soient reconnus de façon certaine. On note ainsi plusieurs cas d'hémophagocytose associée à [17] :

- La prise de certains médicaments (phénytoïne, acide valproïque, glycopeptides, triméthoprime-sulfaméthoxazole [123]),
- La nutrition parentérale avec des solutés lipidiques [124],
- Une transfusion sanguine,
- Une vaccination,
- Certaines anomalies innées du métabolisme, telles les glycogénoses,
- La splénectomie [42],
- Intoxication éthylique chronique [42].

Enfin, dans de rares cas, aucune étiologie n'est retrouvée : syndrome d'activation macrophagique « idiopathique » [42].

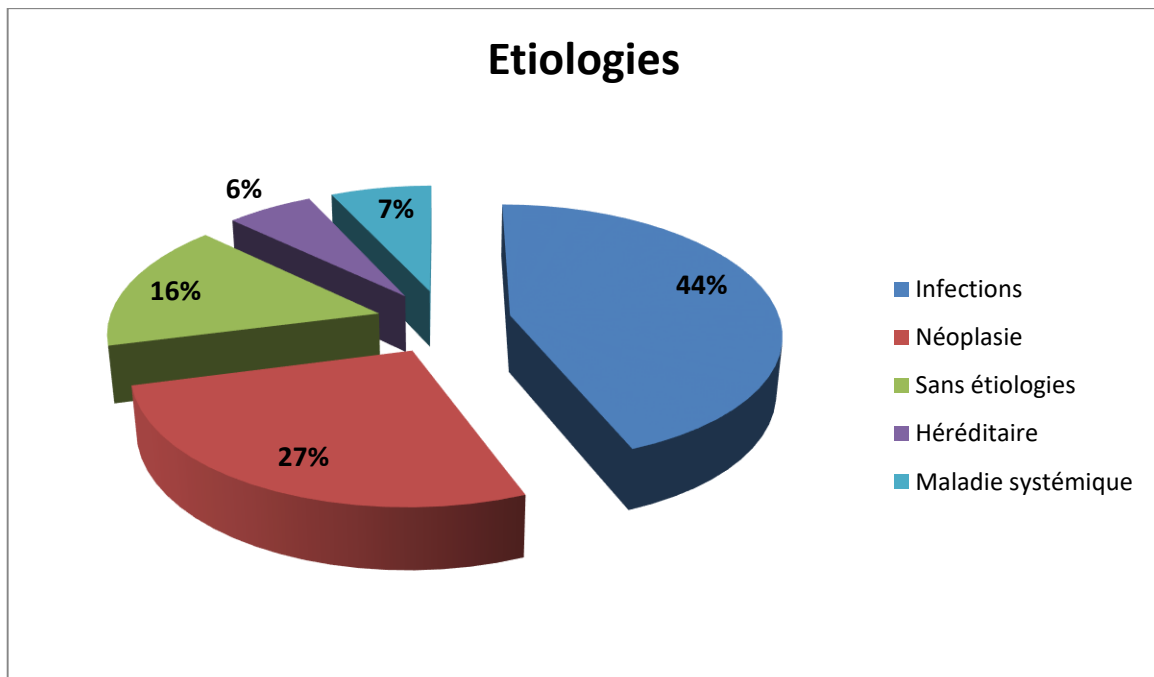


Figure 24: Etiologies du SAM selon les huit grandes séries [17].

Dans notre série :

Nous avons constaté dans notre étude que les étiologies étaient dominées les maladies de système présentes chez 60% des cas avec 3 cas de lupus érythémateux systémique, 1 cas de dermatomyosite amyopatique, 1 cas de maladie de Still et 1 cas de cirrhose biliaire primitive.

En second lieu, viennent les infections chez 20% des cas, avec 1 cas de tuberculose ganglionnaire et 1 cas de d'infection chronique active à EBV.

Les hémopathies malignes représentent aussi 20% des étiologies chez nos patients, avec 1 cas de LNH et 1 cas de leucémie à NK.

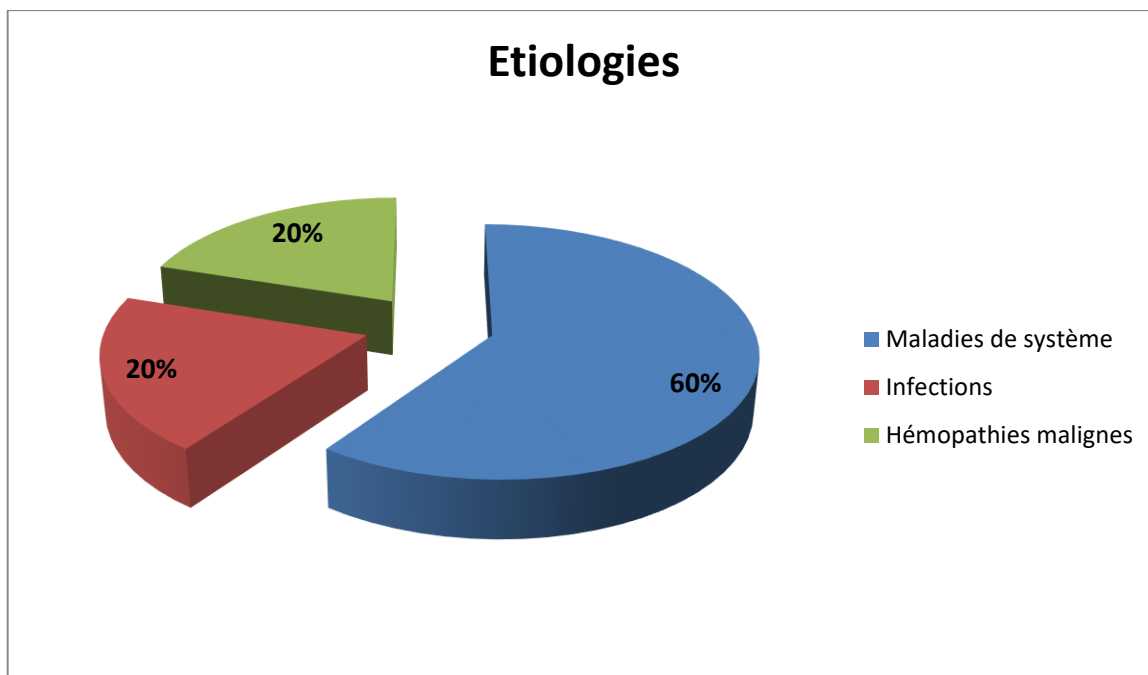


Figure 25: Pourcentage des étiologies du SAM chez nos patients.

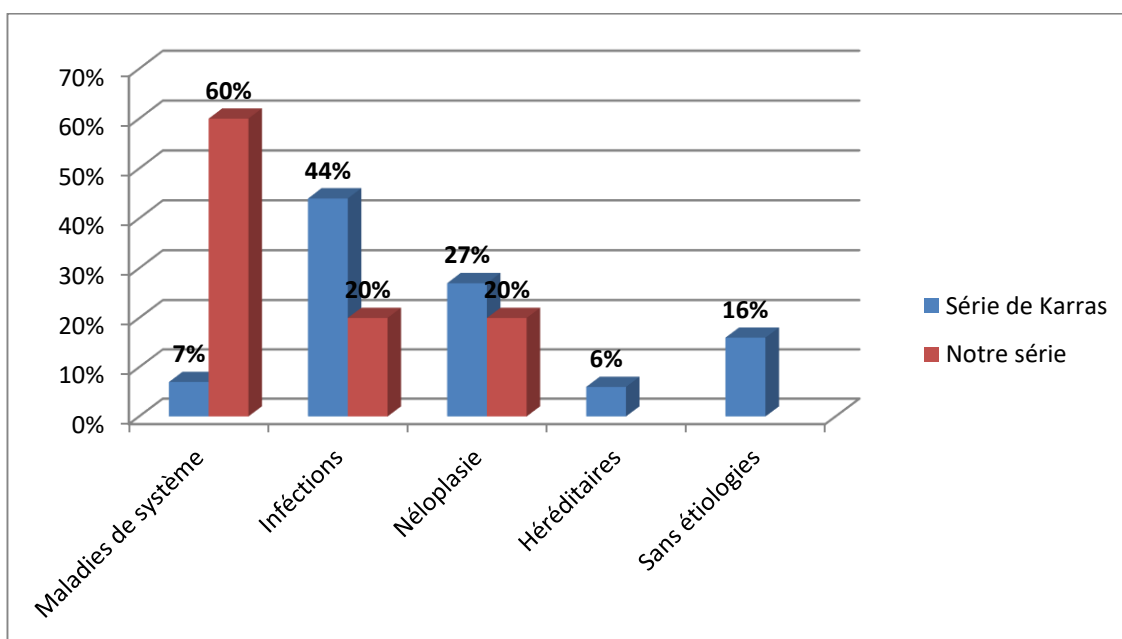


Figure 26: Différence de la fréquence des étiologies du SAM entre les séries de Karras et notre série.

VII. Bilan étiologique

Il a été clairement envisagé que certains agents infectieux, le déficit immunitaire, certaines maladies auto-immunes et les hémopathies lymphomateuses, ont un rôle potentiel dans la survenue d'une activation inappropriée du système monocyte-macrophage. Au terme de cette énumération, il semblerait nécessaire, d'appuyer la possible et fréquente intrication de ces phénomènes. L'enquête étiologique doit être systématique et exhaustive et ne doit pas s'arrêter lorsqu'un facteur étiologique a été découvert car il peut en masquer un autre. Le diagnostic étiologique est urgent car il détermine la prise en charge thérapeutique et le pronostic. L'enquête étiologique doit comporter ainsi systématiquement les quatre versants essentiels : [52]

- Recherche d'un déficit immunitaire.
- Bilan de maladies auto-immunes.
- Recherche d'hémopathie en particulier un lymphome.
- Enquête microbiologique en particulier centrée sur l'enquête virale.

La démarche diagnostique peut se concevoir comme suit [9] :

- D'abord un examen clinique quotidien qui vise la recherche d'une hépatosplénomégalie, et d'adénopathies périphériques. Un examen neurologique complet et un examen cutané à la recherche d'un rash ou de manifestations hémorragiques cutanéomuqueuses ;
- Un bilan biologique comportant au début : numération formule sanguine (NFS), plaquettes, protéine C réactive (CRP), fibrinogène, hémostase complète (TP, TCA, facteurs de coagulation, D dimères latex), urée, créatinine, ionogramme sanguin, électrophorèse des protéines plasmatiques, bilan hépatique complet, lactate déshydrogénase (LDH), β -2microglobuline, triglycérides, ferritinémie,
- Des examens microbiologiques qui comportent : hémocultures et examen cytobactériologique des urines (ECBU), recherche de bacille de Koch (BK) dans les expectorations, les urines, le sang et la moelle. Les sérologies du virus Epstein-Barr

(EBV) avec la recherche d'IgM VCA (viral capsid antigen), du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'herpes virus 8 (HHV8) si la sérologie VIH est positive, du cytomégalovirus (CMV), de l'herpes virus 6 (HHV6) avec les IgM en cas de défaillance multiviscérale, de l'herpès simplex virus, du parvovirus B19, des hépatites A, B, et C sont systématiquement demandées. Il faut d'emblée rechercher les génomes viraux par PCR (polymerase chain reaction) pour l'EBV (PCR quantitative), l'HHV8 si le patient est VIH positif, la charge virale VIH si le patient est VIH positif en sérologie, et la PCR HHV6 en cas de défaillance multiviscérale. Une infection à CMV est recherchée par l'antigénémie CMV pp65 ou la PCR. Les autres sérologies, PCR, leucoconcentration dépendent de l'anamnèse du patient et de son terrain sous-jacent (immunodépression, etc...). Le diagnostic du syndrome hémophagocytaire infectieux est en général assez facile, sachant que le patient peut être infecté avec plusieurs agents et qu'une infection peut compliquer un lymphome ou une maladie inflammatoire ou auto-immune.

- Le myélogramme est réalisé par ponction sternale ou en crête iliaque, avec une myéloculture BK systématique. Il est important de prévenir les cytologistes et de leur expliquer l'urgence diagnostique. On doit rechercher minutieusement les cellules atypiques de même que les bactéries, parasites ou champignons en intracellulaire. La recherche d'un lymphome doit être faite systématiquement en cas de présence de cellules lymphoïdes atypiques.

Le syndrome hémophagocytaire évolue avec le temps, il s'agit d'une entité dynamique. Il est donc important de surveiller le patient sur le plan clinique et biologique. Une surveillance biologique doit être programmée tous les deux jours, voire tous les jours en fonction de la gravité du patient avec NFS, plaquettes, CRP, fibrinogène, TP, TCA, urée, créatinine, ionogramme sanguin, bilan hépatique complet, LDH, β -2 microglobuline, et triglycérides. La ferritinémie peut être réalisée une fois par semaine. Les examens bactériologiques standards seront répétés, d'autant plus si le patient est hospitalisé dans un service de réanimation.

Si la cytologie retrouve une ou des cellules atypiques sur le frottis médullaire ou si l'étiologie du syndrome hémophagocytaire n'est pas évidente après 10 jours de fièvre, il faut

rechercher une hémopathie lymphoïde. La réalisation d'une biopsie médullaire avec des immunomarquages (EBER et/ou LMP doivent être faits systématiquement étant donné la fréquence des lymphomes liés à l'EBV), et la recherche d'une clonalité T et B et, au mieux, un caryotype semblent très utiles. Si le bilan hépatique est anormal et si le geste est techniquement réalisable, la biopsie hépatique montre une dilatation sinusoidale et une hémophagocytose dans 100 % des cas : elle permet de faire le diagnostic étiologique dans 50% des cas [51].

Le Tableau XXIII récapitule cette démarche diagnostique.

Tableau XXIII : récapitulatif de la démarche diagnostique devant unSAM : [9]

J0	• Examen clinique complet • NFS, plaquettes, CRP, fibrinogène, hémostase complète, urée, créatinine, ionogramme sanguin, électrophorèse des protéines plasmatiques, bilan hépatique complet, LDH, β-2 microglobuline, triglycérides, ferritine, hémocultures, ECBU, recherche de BK. Sérologie : EBV, HHV8, HHV6, charge virale VIH. Antigénémie CMV pp65 ou PCR CMV. • Myélogramme $\pm$ biopsie médullaire. • $\pm$ Clonalité sang + moelle, caryotype.
J1, J2, J4, J6, J8, J10	• Examen clinique complet. • NFS, plaquettes, CRP, fibrinogène, TP, TCA, D-dimères (latex), bilan hépatique complet, LDH, triglycérides, urée, créatinine, ionogramme sanguin, ferritinémie. • $\pm$ Myélogramme, biopsie médullaire, biopsie hépatique. • $\pm$ Clonalité sang + moelle, caryotype.
J15, J20, J25, ≥ 30	• Examen clinique complet. • NFS, plaquettes, CRP, fibrinogène, TP, TCA, D-dimères (latex), bilan hépatique complet, LLDH, triglycérides, urée, créatinine, ionogramme sanguin, ferritinémie.

VIII. Diagnostics différentiels

Il est difficile de poser le diagnostic du syndrome hémophagocytaire. En effet, plusieurs situations semblent pouvoir contribuer à son développement (infections, hémopathies, cancer solides, maladie auto-immunes, etc.). Les symptômes relatifs à ces circonstances ne suggèrent pas d'évoquer un syndrome hémophagocytaire car elles peuvent être le masquer en étant au premier plan.

Il faudra donc l'évoquer, malgré qu'il soit rare, dans les situations indiquées précédemment et/ou devant tableau clinique qui s'aggrave progressivement et qui évolue vers un choc septique associant un état inflammatoire et une bi ou pancytopenie

Les étiologies associées à un état fébrile sont nombreuses et ce ne sera pas possible de les discuter tous. Le diagnostic du syndrome hémophagocytaire est souvent difficile et la conduite à tenir initiale repose avant tout sur une anamnèse détaillée, la recherche des antécédents à type d'hémopathies, de chimiothérapie, de maladie auto-immune, etc... Ensuite, un examen clinique bien conduit avec des examens biologiques, radiologiques et immunologiques et une ponction médullaire permettront de guider le diagnostic. La ferritinémie est un marqueur diagnostic.[3]

Cependant, la présence de macrophages activés sur myélogramme se rencontre dans d'autres circonstances, à noter :

➤ Hémophagocytose « physiologique » :

Le diagnostic n'est pas affirmé systématiquement par la présence d'une image d'hémophagocytose. En effet, en cas de transfusions itératives [16] ou d'une nutrition parentérale prolongée [125] une activation macrophagique médullaire «physiologique ou adaptée» peut être observée.

➤ Maladies de surcharge :

Dans les glycogénoses, la maladie de Gaucher, l'intolérance aux protéines dibasiques et la maladie de Niemann Pick, on rencontre des images de cellules spumeuses qui ressemblent à des images d'hémophagocytose.

- Syndrome de Destombes-Rosai-Dorfman ou histiocytose sinusale avec hémophagocytose :

Ce sont les sujets jeunes qui sont atteints le plus souvent. Le tableau clinique est fait de fièvre, une polyadénopathie inflammatoire (de localisation cervicale) et une splénomégalie [126]. Sur le plan biologique, on retrouve une cytopénie accompagnée d'une augmentation du taux des gammaglobulines polyclonale et des stigmates d'anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes positifs.

A la cytologie, l'image qui caractérise cette pathologie est l'empéripolèse, et non pas l'hémophagocytose. Le diagnostic repose sur la biopsie ganglionnaire avec étude histologique, qui montre une prolifération sinusale d'histiocytes siège d'empéripolèse. Il s'agit d'une accumulation d'histiocytes à cytoplasme clair contenant des lymphocytes à des stades de destruction variables. Sans traitement spécifique, l'évolution est le plus souvent bénigne en quelques semaines.

- La leucémie aiguë :

Les signes de leucémie aiguë sont : l'hépto-splénomégalie, la fièvre et la cytopénie. Cette symptomatologie est retrouvée également dans le syndrome hémophagocytaire, néanmoins, une étude de moelle osseuse peut facilement exclure une leucémie aiguë. [16]

- L'histiocytose langerhansienne :

Le syndrome hémophagocytaire et l'histiocytose langerhansienne peuvent partager les mêmes caractéristiques. Cependant, l'éruption cutanée typique, les lésions osseuses, l'atteinte méningée rare et l'image histologique distincte de l'histiocytose langerhansienne, séparent nettement cette affection du SAM. [16]

- Toute autre étiologie de fièvre prolongée.

IX. Traitement

De nombreux traitements ont été testés dans les syndromes hémophagocytaires primaires et secondaires, avec plus ou moins de succès, réunis en thérapeutiques actifs sur les macrophages, sur les lymphocytes T et en médicaments qui permettent la diminution de concentration des cytokines circulantes.

Tout clinicien confronté à un patient atteint de SAM doit garder en mémoire trois grandes lignes qui s'adressent à la plupart des cas de SAM [9]:

- Il s'agit d'une urgence diagnostique, le ou les étiologies en cause doivent être recherchée rapidement ;
- Le SAM est une urgence thérapeutique, il faut traiter le ou les étiologies dans les meilleurs délais ;
- Le problème majeur reste le délai diagnostique du SAM : le traitement est urgent dans les formes sévères avec des facteurs de mauvais pronostic.

Dans les situations moins graves, il faut commencer par rechercher l'étiologie avant de réaliser des prélèvements histologiques pour qu'ils ne soient pas modifiés; ces derniers doivent être réalisés rapidement car l'évolution est le plus souvent rapide et brutale[5].

Le traitement des syndromes hémophagocytaires est assez mal codifié. En dehors du cadre des hémophagocytoses héréditaires de l'enfant, aucune étude thérapeutique n'a été réalisée. Le traitement associe: un traitement symptomatique toujours nécessaire, un traitement pathogénique et un traitement spécifique chaque fois que l'étiologie de la maladie a pu être élucidée.

1. But

- Contrôler de la réaction inflammatoire excessive sévère qui est responsable des symptômes graves.
- Traiter le ou les facteurs favorisants et déclenchant le syndrome hémophagocytaire qui peuvent contribuer au contrôle de l'inflammation.
- Pallier la défaillance des grandes fonctions vitales.

2. Moyens

2.1. Traitements symptomatiques

La prise en charge des syndromes hémophagocytaires exige souvent une charge de soins importante ainsi qu'une surveillance étroite car l'évolution est souvent rapide et grave.

Le premier temps de la stratégie thérapeutique est le traitement symptomatique qui doit être débuté rapidement.

Ce traitement vise à palier l'hémodilution, les troubles de l'hémostase, l'anémie et les infections associées. Il consiste en :

- Une restriction hydrique,
- Epuration extra-rénale si nécessaire,
- Des antipyrétiques,
- Un support transfusionnel fait de plaquettes, d'érythrocytes et de fibrinogène,
- Un traitement anti-infectieux empirique nécessaire devant tout épisode de leucopénie fébrile,
- Parfois des anticonvulsivants.

Enfin, et malgré son efficacité est transitoire, on peut avoir recours à une splénectomie, dans les cas où la cytopénie sanguine est importante et surtout s'il existe un hypersplénisme.

Il n'y a pas de consensus concernant l'utilisation de facteurs de croissance (G-CSF) pour traiter la neutropénie. Certains auteurs les recommandent[3,128] alors que d'autres décrivent une exacerbation du syndrome hémophagocytaire [127]. Le traitement par GM-CSF est, par contre, unanimement proscrit [86].

L'évolution est favorable en une à huit semaines dans 46 à 70% des cas avec un traitement anti-infectieux adapté associé à des mesures symptomatiques.

2.2. Traitements spécifiques

2.2.1. Moyens thérapeutiques contrôlant l'inflammation excessive du SAM

2.2.1.1 Corticoïdes

Le traitement anti-inflammatoire est fondé principalement sur les corticoïdes, qui agissent par inhibition des fonctions des lymphocytes cytotoxiques, de la sécrétion de cytokines ainsi que sur les fonctions des cellules dendritiques.[21]

En cas d'atteinte neurologique, l'utilisation de la dexaméthasone est plus efficace étant donné qu'elle traverse mieux la barrière hématoencéphalique que d'autres corticoïdes. Cependant, il pourrait être utile d'effectuer des injections intrathécales de dexaméthasone chez les patients qui présentent des signes neurologiques non rapidement résolutifs par le traitement systémique.[21,56]

L'intérêt des formes liposomiques de corticoïdes, qui auraient l'avantage théorique de mieux pénétrer dans les macrophages, reste à démontrer.[21]

2.2.1.2 Les immunoglobulines

Bien qu'il n'y ait pas d'études qui démontrent leur efficacité, les gammaglobulines intraveineuses sont fréquemment utilisées pour traiter les syndromes hémophagocytaires. Une bonne évolution d'à peu près 60 % est rapporté.[21]

Larroche et al. [129] ont rapporté 17 cas de syndrome hémophagocytaire avant tout associés à une affection virale traités avec bénéfice par gammaglobulines à forte dose (dose moyenne utilisée 1,6 mg/kg —1 ou 2 cycles). L'évolution était favorable chez 78 % pour les SAM d'origine infectieuse et de 39% dans les autres étiologies, avec qu'elle s'avère inefficace dans les syndromes hémophagocytaires associés aux pathologies malignes.

Il est primordial d'administrer le traitement par immunoglobulines au cours de la phase précoce d'installation du syndrome hémophagocytaire, qui correspond à la période d'augmentation des taux de ferritine. La diminution de la ferritinémie équivaut à un traitement efficace [130].

Les mécanismes présumés de l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses sont multiples : clairance des agents pathogènes ayant déclenché le SAM ou de superantigènes, saturation des récepteurs Fc, régulation du réseau cytokinique et anti-idiotypique. [21]

2.2.1.3 Etoposide (VP16)

L'étoposide (VP-16) est un inhibiteur de la topo-isomérase de type 2. Il possède une action sélective sur les lymphocytes T CD8 activés, et représente le traitement de première intention pour le syndrome hémophagocytaire par analogie avec les études pédiatriques[66,89]. Celles-ci prouvent que son administration à la phase précoce dans le traitement du syndrome hémophagocytaire est associée à un meilleur pronostic.

La dose utilisée est de 150 mg/m³ en dose unique[131], par voie intraveineuse. Cette même dose peut être administrée 48 heures plus tard pour une deuxième fois, si le syndrome hémophagocytaire n'est pas contrôlé, c'est-à-dire en cas de persistance de la fièvre. L'amélioration peut se voir en 24 à 48 heures, et se traduit sur le plan clinique par la régression de la fièvre. L'étoposide ne doit pas être administré en association à une corticothérapie de façon systémique, étant donné qu'il est efficace en monothérapie et surtout si on n'a pas

encore effectué les prélèvements à visée histologique pour rechercher l'étiologie.

L'étoposide n'a aucun impact sur les résultats histologiques. De ce fait, il peut être prescrit avant la réalisation de bilans histologiques pour rechercher une tumeur. Il est conseillé de débiter le traitement par l'étoposide le plus rapidement possible, en cas de syndrome hémophagocytaire sévère, même en cas d'existence d'infections non résolues, des cytopénies, ou des dysfonctions d'organes [131].

L'efficacité de l'étoposide, lors des poussées des syndromes hémophagocytaires, s'explique par son tropisme spécifique pour la lignée des monocytes-macrophages.

2.2.1.4 Ciclosporine A

Il s'agit d'un agent immunosuppresseur capable d'inhiber les fonctions lymphocytaires. Il intervient dans les étapes initiales du processus de l'activation des lymphocytes T et entraîne une défaillance de la transcription des gènes qui sont responsables de l'activation dite «précoce» comme les gènes qui codent pour les cytokines [124]. La ciclosporine agit aussi par inhibition de l'expression de l'IL-1, l'IL-6, TNF- α , la nitriteoxyde synthétase et la cyclo-oxygénase 2[56].

Elle est utilisée en guise de traitement de maintenance dans le cas des syndromes hémophagocytaires primaires, après un contrôle de la poussée par l'association étoposide/corticoïdes [66].

La ciclosporine a été rapportée comme efficace dans certaines situations de syndromes hémophagocytaires réactionnels[132].

La posologie utilisée est de 3 à 7 mg/kg/j avec une évolution rapidement favorable : apyréxie dans les 24h et normalisation des bilans biologiques dans les jours suivants[133,134]. La durée du traitement par la ciclosporine A n'est pas encore bien précisée, la majorité des auteurs l'utilisent jusqu'à normalisation des marqueurs biologiques [132].

2.2.1.5 Globulines anti-thymocytes

Elles peuvent être comparables à l'étoposide dans les conditions où la pathologie est réfractaire. Leur utilisation est limitée en raison de leur coût élevé et de leurs effets indésirables (immunodépression.sévère, réactions.allergiques) [135].

2.2.1.6 Traitement anti TNF α

Plusieurs autres traitements ont été appliqués au syndrome hémophagocytaire, en particulier le blocage du système du TNF par des anticorps anti-TNF α (infliximab Remicade®) [136] et par le récepteur soluble de TNF- α (etanercept Enbrel®). La dose préconisée de l'Etanercept est de 0,4 mg, 2 fois par semaine pendant 4 semaines après le diagnostic du syndrome hémophagocytaire. Ceci a montré son efficacité avec une diminution des symptômes dans les 24 heures suivant son administration[137].

Malgré les succès qui ont été obtenus, l'utilisation de ce traitement doit se faire avec prudence, car dans la polyarthrite rhumatoïde par exemple, il pouvait au contraire déclencher un syndrome hémophagocytaire, sans doute par le biais d'un effet facilitant sur le développement d'infections, d'où l'importance de n'appliquer ce genre de traitement que si toute infection est exclue et notamment une tuberculose dans notre pays. [21,61,138,139]

2.2.1.7 Greffe allo-génique de la moelle osseuse

Il s'agit du traitement de choix dans la LHF ainsi que dans les autres syndromes hémophagocytaires héréditaires. Néanmoins, elle est rarement indiquée chez l'adulte : en cas de syndrome hémophagocytaire réfractaire associé à l'EBV ou dans un contexte de transplantation pour une néoplasie.hématologique sous-jacente. [61,140]

2.2.1.8 Echanges plasmatiques et plasmaphérèse

Dans la majorité des cas décrits, on a observé une bonne évolution lors du traitement par plasmaphérèse. En effet, elle peut atténuer l'hypercytokinémie [141].

2.2.1.9 Autres

L'administration de fludarabine, un antimétabolite purinique, conduit à une immunosuppression profonde par son action spécifique sur les lymphocytes T et les cellules

NK. Ce produit est efficace en cas de LHF. [142]

Le Méthotrexate est administrée par voie intra-thécale selon le protocole HLH-94 [143] et semble être proposée dans le traitement des maladies rhumatismales associées au syndrome hémophagocytaire, vu qu'elle est utilisée de façon systématique dans les arthrites inflammatoires chroniques. Néanmoins, son utilisation est susceptible d'engendrer un syndrome hémophagocytaire. [117,144]

Le 2-CdA (2 chlorodéoxydésoxine) est un dérivé chloré de la déoxydésoxine, qui résiste à l'adénosine-désaminase et transformé en chlorodésoxy-ATP et qui entraîne une apoptose des lymphocytes.[17,52] Il peut être un moyen thérapeutique contre les syndromes hémophagocytaires.

Daclizumab, l'anticorps anti-CD25, et l'interféron α , doivent encore rechercher leur place dans le traitement du syndrome hémophagocytaire, bien qu'il existe de fortes raisons pour qu'ils soient utilisés.[56]

Enfin, une thérapie dirigée contre la cellule B via un anticorps Anti-CD20 (Rituximab®) semblerait être une approche prometteuse dans quelques cas de syndromes hémophagocytaires secondaire à une infection par l'EBV. [56]

2.2.2. Moyens thérapeutiques supprimant la cause déclenchant le SAM

Pour espérer une évolution favorable au cours de la prise en charge du syndrome hémophagocytaire, le contrôle de la réponse inflammatoire est nécessaire, mais reste insuffisant. L'identification et le traitement de l'affection en cause sont urgents, afin d'éviter la récurrence des manifestations systémiques et la défaillance d'organes propres à la pathologie.

2.2.2.1 Traitement anti-infectieux

Lorsqu'il s'agit d'une cause infectieuse, il faut mettre en place un traitement adéquat dès que l'étiologie a été mise en évidence. Par contre, dans certains cas (surtout les SAM-EBV), le pronostic du syndrome hémophagocytaire post-infectieux n'est pas déterminé par le traitement anti-viral.

Aucun résultat par traitement antiviral n'a été démontré que lorsqu'il s'agit d'un syndrome hémophagocytaire liés à aux infections par HSV, VZV et CMV [145,146]. Par contre, dernièrement, l'efficacité du Ganciclovir dans les syndromes hémophagocytaires associés à l'infection par cytomégalovirus chez le sujet adulte immunocompétent, a été remis en question, prenant en compte que les effets indésirables pourrait dépasser les bénéfices voulus [147].

Le traitement par l'aciclovir semble ne pas avoir d'efficacité dans les syndromes hémophagocytaires associé à l'infection par EBV, sans doute à cause de sa faible fonction antivirale contre l'EBV. L'évolution notamment fatale des SAM-EBV amène alors à mettre en place un traitement immunomodulateur et/ou cytotoxique précoce et agressif.[84].

La mise en place d'un traitement spécifique covenable est nécessaire dans les syndromes hémophagocytaires secondaire à une infection bactérienne, fongique ou parasitaire.

2.2.2.2 Traitement anti néoplasique

Le contexte de néoplasie avéré relève du traitement spécifique de la tumeur.

2.2.2.3 Traitement immunosuppresseur

Dans les cas de maladie systémique.

Sur le plan pratique, le traitement des formes sévères des syndromes hémophagocytaires exige une coopération multidisciplinaire pour pouvoir mettre en place la meilleure stratégie thérapeutique et de diagnostic étiologique.

3. Indications

3.1. Syndromes hémophagocytaires primaires

Des protocoles de traitement spécifiques des syndromes hémophagocytaires primaires sont suggérés dans les recommandations HLH-94 et HLH-2004 [66,148].

Ces derniers préconisent un traitement d'induction de huit semaines associant dexamethasone-etoposide/VP16 (HLH-94) et de la cyclosporine (HLH-2004).

En cas d'atteinte neurologique, on y associe des injections intrathécales de méthotrexate (HLH-94) et/ou de corticoïdes (HLH-2004). Les posologies sont encore discutées. D'autres traitements sont proposés comme du sérum anti-lymphocytaire [149] qui est plus efficace dans certaines formes cliniques ou complications que la cyclosporine, ou des biothérapies [131,150,151].

Finalement, il faut rapidement programmer une greffe de moelle osseuse dans les formes génétiques chez l'enfant. Chez l'adulte, si l'évolution semble défavorable, une greffe de moelle osseuse peut également être envisagée.

3.2. Syndromes hémophagocytaires secondaires

➤ Dans les syndromes hémophagocytaires d'origine infectieuse, en plus d'un traitement anti-infectieux à large spectre (antibactérien, antiviral, antifongique et antiparasitaire), Larroche et al [9] ont proposé, en première intention, de traiter par des immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) sur la base d'une étude rétrospective qu'ils ont réalisée avec l'aide du groupe d'experts sur les Ig IV du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris [129].

La dose proposée est de 2 g/kg et par cure, en réalisant une seule cure. La réponse aux Ig IV est rapide, en moyenne dans les 8 jours suivant la perfusion, avec disparition de la fièvre et amélioration des cytopénies.

L'efficacité de ces Ig IV dans ce contexte est également confirmée par Charles (dans les SAM associés à CMV) [152].

Il est important de mettre le traitement par immunoglobulines au cours de la phase initiale du SAM. Celle-ci est en rapport avec la phase où les taux de ferritine augmentent. Leur diminution marque l'efficacité du traitement [28].

En cas d'inefficacité, une corticothérapie par voie générale est recommandée par des injections quotidiennes de méthylprednisolone à fortes doses (500 à 1 000 mg/j) [9]. Instauré précocement, ce traitement par corticoïde est efficace en cas d'absence d'une atteinte neurologique [153].

Si le syndrome hémophagocytaire est réfractaire, le pronostic du patient est engagé et l'utilisation du Vépéside® (Etoposide) seul ou associé à d'autres médicaments semble légitime. Les patients atteints de syndrome hémophagocytaire associé au virus Epstein-Barr doivent obligatoirement recevoir du vépéside dans le protocole thérapeutique, comme l'ont parfaitement démontré Imashuku et al. [85]. L'efficacité de l'étoposide dans le SAM est démontré de longue date, et validée par de multiples protocoles [154].

- Dans les syndromes hémophagocytaires d'étiologie lymphomateuse, le pronostic du patient est malheureusement très réservé. En attente de la preuve exacte de la prolifération lymphoïde, il semble justifié d'utiliser dès le départ l'association de corticoïdes et de vépéside [9]. En plus, l'efficacité des anticorps monoclonaux anti-CD20 (Rituximab) est aussi prouvée dans ce contexte [9].
- Dans les syndromes hémophagocytaires qui compliquent les maladies auto-immunes ou inflammatoires (essentiellement le lupus érythémateux systémique et la maladie de Still en poussée) et en l'absence d'infection à l'origine du SAM, la corticothérapie générale est normalement suffisante [9] ou en association avec la ciclosporine A [153]. Les Ig IV peuvent être une alternative thérapeutique intéressante dans ces conditions [9].

Les anticorps monoclonaux anti-TNF α (Etanercept et Infliximab) paraissent être prometteurs dans la maladie de Still [136,137,155,156]. D'autres molécules ont aussi montré leur efficacité chez certains cas comme les bloqueurs de la chaîne α du récepteur de l'IL2 [157].

Dans notre série :

Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique antipyrétique. Une antibiothérapie empirique a été administrée chez 8 patients.

Certains patients ont bénéficié d'un traitement étiologique en association d'un traitement spécifique :

- Chez les patients présentant un SAM associé à un lupus ou une dermatomyosite, un traitement à base de hydroxychloroquine a été administré.

- Le patient qui présentait un SAM associé à une tuberculose ganglionnaire a reçu un traitement antituberculeux, arrêté à cause d'une toxicité hépatique, associé à l'Etoposide.
- Le patient qui présentait un SAM associé à une cirrhose biliaire primitive a reçu de l'acide ursodésoxycholique.
- Concernant le patient présentant un SAM associé à une infection active à EBV, il a reçu de la cyclosporine, de la cyclophosphamide et des Ig IV. Une allogreffe des cellules souches hématopoïétique a été programmée.
- Le patient qui présentait un SAM associé à la maladie de Still, a reçu du Methotrexate. Devant l'absence d'amélioration, un traitement par Tocilizumab a été initié.

Tous les patients ont reçu des bolus de corticothérapie.

X. Evolution

Une amélioration est observée chez les patients mis sous traitement. La guérison du syndrome hémophagocytaire est alors obtenue, les symptômes et les anomalies biologiques se normalisent assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. Au niveau médullaire, Les signes d'hémophagocytose disparaissent plus tardivement et persistent des semaines ou des mois sans avoir une signification précise. Les rechutes, après l'épisode de rémission, sont exceptionnelles en dehors du contexte de lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale. L'évolution vers la chronicité est possible, surtout chez les patients en stade de sida.

En absence de traitement, le décès est précoce dans les 4 à 8 semaines, le plus souvent à cause d'une défaillance multi-viscérale, une hémorragie, ou un sepsis. Ainsi, l'évolution du syndrome hémophagocytaire est fatale. . [5]

Dans notre série :

L'évolution a été favorable chez 7 de nos patients, soit 70% des cas avec une amélioration sur le plan clinique et biologique.

On a déploré 3 décès, ce qui rejoint les données de Tsuda[38] et Risdall[49].

XI. Pronostic

Le pronostic des syndromes hémophagocytaires est généralement réservé. Le taux de décès est estimé entre 22 à 62 % selon les études [5]. La cause du décès n'est pas toujours univoque: complications propres au syndrome hémophagocytaire, évolution de la maladie associée. [42]

➤ La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale est une maladie qui est toujours fatal si aucun traitement n'est instauré et la moyenne de survie spontanée est de deux à trois mois [42]. La greffe de moelle allogénique a complètement bouleversé le pronostic des syndromes hémophagocytaires héréditaires. Aussi bien que, selon le registre international de la LHF (122 patients), les patients mis sous chimiothérapie conventionnelle (VP16- corticoïdes–méthotrexate intrathécal) et qui ont une survie de 5 ans, représentent seulement 10 %. En contrepartie, Les patients qui ont pu bénéficier d'une allogreffe représentent 66 % [17,81].

➤ Dans les syndromes hémophagocytaires réactionnels, le pronostic ve tenir en compte des paramètres suivants:[17]

- Le diagnostic précoce,
- Un bilan étiologique positif,
- L'administration de thérapeutique à visée anti-infectieuse adaptée,
- La présence d'étiologie néoplasique associée,
- Les antécédents de maladies sous-jacentes (HIV, immunodépression).

La gravité du syndrome hémophagocytaire lié aux virus dépend principalement du terrain sous-jacent sur lequel il survient. En effet, chez des sujets apparemment sains, il ne nécessite aucun traitement spécifique et la régression spontanée est le plus souvent observée. À l'inverse, la présence d'une immunodépression sévère, congénitale ou acquise, aggrave largement le pronostic.[42]

Les SAM-EBV sont de plus mauvais pronostic, pour Imashuku et al, le délai d'administration d'étoposide (VP-16) était très lié à la mortalité des SAM-EBV [158].

Les syndromes hémophagocytaires associés à une hémopathie maligne sont de mauvais pronostic. [5]

Lors d'une pathologie auto-immune, et sans immunodépression préalable, le traitement spécifique est efficace avec une bonne l'évolution du syndrome hémophagocytaire.[159]

L'analyse de quelques grandes études a permis de découvrir certains autres facteurs de mauvais pronostic, en plus de la maladie associée. Ainsi Kaito et al.[160] ont proposé des facteurs de risque corrélés au décès des patients dans une étude de 34 malades âgés de plus de 15 ans.

Les facteurs corrélés au décès à l'admission du patient sont :[9,17]

- Un âge de plus de 30 ans,
- La nature de la pathologie sous-jacente,
- Une hémoglobine inférieure à 10 g/dL,
- Des plaquettes à moins de 100 000/mm³,
- Une ferritinémie supérieure à 500 µg/L,
- Des produits de dégradation de la fibrine supérieurs à 10µg/mL et
- Une β-2 microglobuline supérieure à 3 µg/mL.

Pendant l'hospitalisation les facteurs de mauvais pronostic sont :

- Une chute de l'hémoglobine,
- Une baisse des plaquettes et
- L'apparition d'une cholestase (bilirubine > 22 µmol/l, phosphatases alcalines > 740 UI/l).

De plus, la CIVD est également un facteur de mauvais pronostic [18,161]. La diminution du facteur V plasmatique, l'hypofibrinogénémie, les taux plasmatiques du TNFα, [162] d'INFγ, de récepteur soluble à l'IL-2, l'absence d'adénopathie et la sévérité de la cholestase [51] semblent également être liées à un pronostic fatal.

Tableau XXIV : Mortalité du syndrome hémophagocytaire selon les séries.

Série	Nombre de cas	Nombre de décès	Pourcentage de décès
Risdall[49] 1979	19	5	26%
Reiner [10] 1988	23	7	30%
Wong [62] 1992	40	18	45%
Sailler [113] 1997	99	49	49%
Tsuda [38] 1997	23	5	22%
Kaito [73] 1997	34	20	59%
Dhote [106] 2002	26	10	38%
Tunis [40] 2019	10	2	20%
Notre série	10	3	30%



Conclusion



Les syndromes hémophagocytaires se caractérisent comme étant une entité clinique et biologique spécifique et marquée par une activation inappropriée du système monocyte-macrophage qui se traduit par une infiltration tissulaire par des macrophages activés.

Il est classé en 2 catégories :

- ✓ Le syndrome hémophagocytaire primaire lié à des déficits immunitaires primitifs.
- ✓ Le syndrome hémophagocytaire secondaire/réactionnel à une infection, une pathologie maligne ou auto-immune, ou un médicament.

L'incidence des syndromes hémophagocytaires reste sous-estimée, ceci peut s'expliquer, en partie, par l'absence de consensus autour du diagnostic, l'absence de spécificité des signes cliniques et biologiques, étiologies multiples, et l'évolution fulminante sans preuve diagnostique.

Les mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux explorés depuis les découvertes des molécules impliquées dans les formes héréditaires de ce syndrome et paraissent mettre en jeu plutôt un dérèglement initial des lymphocytes T, qui déclenche une «tempête» cytokinique et stimule les monocytes-macrophages.

Pourtant, cette pathologie ne doit pas passer inaperçue devant une bi ou pancytopenie fébrile dans un contexte clinique et biologique évocateur.

Sur le plan clinique, une fièvre précoce et quasi-constante, présentant des clochers à 39–40°C, une altération de l'état général, un syndrome tumoral associant une hépatomégalie, une splénomégalie et des adénopathies périphériques, des signes neurologiques, des signes cutanés. D'autres symptômes peuvent s'ajouter à la présentation clinique donnant parfois un tableau de défaillance multi-viscérale.

La para-clinique peu spécifique mais caractéristique redresse le diagnostic.

L'hémogramme montre une bi- ou pancytopenie (75 % des cas). L'hémostase décèle un taux de TP abaissé, un allongement de TCA, une hypofibrinogénémie, une baisse modérée des facteurs II, VII et X, traduisant une insuffisance hépatocellulaire parfois une CIVD. Les signes biochimiques sont marqués par une augmentation des lactate déshydrogénases (LDH),

une hypertriglycémie sans hypercholestérolémie, une cytolyse, une cholestase et/ou une insuffisance hépatocellulaire, une hyponatrémie avec natriurèse conservée et hypoprotidémie, une augmentation de la créatinine dans le sang et enfin une hyperferritinémie. Après confrontation des données cliniques et biologiques, le myélogramme est indiqué, ce dernier est caractéristique en montrant une moelle riche avec une prolifération médullaire et systémique d'histiocytes bénins activement macrophagiques, et surtout l'englobement par les macrophages médullaires de débris cellulaires ou de cellules figurés de sang, plaquettes, érythroblastes ou de cellules lymphoïdes.

Dans la littérature, des critères diagnostiques du syndrome hémophagocytaire ont été élaborés. Une remise à jour a été récemment établie avec l'introduction en particulier de nouveaux critères en rapport direct avec la physiopathologie, à savoir l'augmentation des taux du récepteur soluble de l'IL-2 (sCD25), reflet de l'hyperactivation du système immunologique, et la diminution des fonctions de cytotoxicité des cellules de l'immunité innée appelées « Natural Killer ».

Cependant, le HLH-Score semble mieux performant que les critères de 2004.

Le pronostic diffère selon les études mais reste défavorable dans la majorité des cas.

Plusieurs facteurs pronostics corrélés à la gravité de la maladie sont retrouvés.

La difficulté réside dans la caractérisation rapide de ou des étiologies et dans la prise en charge thérapeutique.

Il n'existe pas de protocole définitivement établi pour le traitement du syndrome hémophagocytaire. Les avancées récentes dans la compréhension de l'origine cellulaire du SAM permettront peut être de mieux adapter les traitements et d'améliorer la survie de ces patients.

Fiche d'exploitation :

- **Identité**

- Nom et Prénom :
- Age du patient :
- Sexe :

- **Motif de consultation**

- **Antécédents**

- Personnelles : (médicaux, chirurgicaux)
- Familiaux

- **Présentation clinique**

- Altération de l'état général
- Fièvre
- HPM, SMG
- Adénopathie superficielles
- Atteinte cutanée
- Atteinte neurologique
- Autres :

- **Bilan biologique :**

Hémogramme	Hb	VGM	CCMH	Plaquettes	Leucocytes	PNN	Réticulocytes	
Bilan hépatique	ASAT		ALAT		GGT		PAL	BT
Bilan lipidique	TG				Cholestérol total			
Bilan hydroélectrolytique	Na+		K+		Protidémie		Autres	

Bilan d'hémostase	TP	TCA	Fibrinogène
Bilan inflammatoire	CRP		
Bilan rénal	Urée sanguine	Créatinémie	
Férritinémie			
LDH			
Autres			

- Examens cyto-histologiques
- Myélogramme

Répartition cellulaire	Pourcentage
Lignée érythroblastique	
• Proérythroblastes	
• Erythroblastes basophiles	
• Erythroblastes polychromatophiles	
• Erythroblastes acidophiles	
Lignée granulocytaire	
• Myéloblastes	
• Promyélocytes	
• Myélocytes	
• Métamyélocytes	
• Granulocytes neutrophiles	
• Granulocytes éosinophiles	
• Granulocytes basophiles	

Monocytes	
Lignée lymphoïde	
• Lymphocytes	
• Plasmocytes	
Cellules anormales	
Lignée mégacaryocytaires	
Interprétation des résultats	

- BOM :
- autres prélèvements histologiques :

- **Explorations radiologiques :**

- Radio du thorax
- Echographie (abdominale...):
- Scanner :
- Autres explorations :



Résumés



RÉSUMÉ :

Titre : Les syndromes hémophagocytaires en médecine interne

Auteur : LBARRAH Fatima Zahra

Rapporteur : Pr. SEKKACH Youssef

Mots-clés : Hémophagocytose, activation macrophagique, fièvre, cytopénie, HLH-Score

Le syndrome hémophagocytaire est une entité clinique, biologique et anatomopathologique qui résulte de l'activation inappropriée macrophages au niveau de la moelle osseuse et du système lymphoïde, entraînant une hémophagocytose et une libération de cytokines pro-inflammatoires aboutissant à une activation et à une prolifération lymphohistiocytaire.

Il s'agit d'une affection rare dont les mécanismes physiopathologiques sont assez complexes et ne sont pas encore complètement élucidés. On distingue les syndromes hémophagocytaire primaires et secondaires à diverses affections (néoplasiques, infectieux, maladie systémique). Son pronostic reste encore sombre.

Au cours de ce travail, nous rapportons 10 cas de syndromes hémophagocytaires diagnostiqués au sein du service de médecine interne A de l'Hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat sur une période de 10 ans, allant du mois d'Avril 2011 au mois de Janvier 2020.

L'âge des patients était compris entre 17 et 54 ans avec une moyenne de 32.30 ans et un sexe ratio (H/F) de 2.3.

Le tableau clinique était dominé par la fièvre présente dans 90% des cas et une altération de l'état général constatée chez 70% des patients. L'atteinte cutanée et la splénomégalie étaient présentes chez 50% des cas, l'hépatomégalie a été retrouvée dans 40% des cas et les adénopathies chez 30% des cas.

Sur le plan paraclinique, les bilans biologiques avaient révélé une pancytopenie chez 70% des cas et une bicytopenie chez les 30% restants avec des troubles de l'hémostase chez 40% des patients. Inversement, la cytolyse hépatique, l'augmentation des taux de ferritine et des triglycérides était des données présentes chez presque tous nos patients.

Des signes d'activation macrophagique avec images d'hémophagocytose ont été mis en évidence sur le myélogramme chez 80% des patients.

Le diagnostic a été confirmé par le HLH-Score, qui était significatif chez tous nos patients, avec une probabilité moyenne de 95.55%.

Le traitement était basé essentiellement sur la corticothérapie en association avec un traitement symptomatique et étiologique.

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

ABSTRACT:

Title: Hemophagocytosis syndromes in internal medicine

Author: LBARRAH Fatima Zahra

Supervisor: Pr. SEKKACH Youssef

Key-words: Hemophagocytosis, Macrophage activation, Fever, cytopenia, HLH-Score

Hemophagocytic syndrome is a clinical, biological and anatomopathological entity which is characterized by inappropriate activation of macrophage cells in the bone marrow and lymphoid system, resulting in hemophagocytosis and release of pro-inflammatory cytokines leading to lympho-histiocyte activation and proliferation.

This is a rare condition whose pathophysiological mechanisms are quite complex and are not yet fully elucidated. A distinction is made between primary hemophagocytic syndromes and those secondary to various conditions (neoplastic, infectious, systemic disease). The prognosis is still serious.

In the course of this study, we report 10 cases of haemophagocytic syndromes diagnosed in the internal medicine department of the Mohamed V University Hospital of Rabat over a period of 10 years, from April 2011 to January 2020.

The age of the patients ranged from 17 to 54 years with an average age of 32.30 years and a sex ratio (M/F) of 2.3.

The clinical picture was dominated by fever in 90% of the cases and an alteration of the general state in 70% of the patients. Skin symptoms and splenomegaly were present in 50% of cases, hepatomegaly was found in 40% of cases and adenopathy in 30% of cases.

The biological examination revealed pancytopenia in 70% of cases and bicytopenia in the remaining 30% with hemostasis disorders in 40% of patients. On the other hand, hepatic cytolysis, hyperferritinemia and hypertriglyceridemia were almost constant parameters in all our patients.

Signs of macrophagic activation with images of hemophagocytosis were evident on the myelogram in 80% of patients.

The diagnosis was confirmed by the HLH-Score, which was significant in all our patients, with a mean probability of 95.55%.

Treatment was based mainly on corticosteroid therapy in combination with symptomatic and etiological treatment.

The evolution was favourable in most cases; however, there were 3 deaths.

ملخص

عنوان : متلازمة التنشيط البلعمي في الطب الباطني

الكاتبة : فاطمة الزهراء البراح

الأستاذ المؤطر: أ.د. سكاش يوسف

الكلمات الأساسية: بلعمة الخلايا الدموية، تفعيل البلعميات، حمى، نقص الخلايا الدموية، HLH-Score

تعتبر متلازمة التنشيط البلعمي حالة سريرية، بيولوجية و تشريحية ناتجة عن التنشيط المفرط و غير منظم للبلعميات في نخاع العظمي و النظام اللمفاوي مما يؤدي إلى بلعمة الخلايا الدموية و الإفراج عن السيتوكينات المولية للالتهابات و بذلك تنشيط و انتشار الخلايا اللمفاوية و الخلايا المنسجة الحميدة.

تعتبر حالة نادرة حيث أن آلياتها الفيزيو-المرضية لحد الآن معقدة و غير واضحة بالكامل. و يتميز بين حالات التنشيط البلعمي الأولية و أخرى ثانوية لأمراض متعددة (أمراض تعفننية، أورام، أمراض باطنية) و التكهن بتطورها لا يزال قائم المأل.

تتناول دراستنا 10 حالات لمتلازمة التنشيط البلعمي تم تشخيصها بقسم الطب الباطني أ بالمستشفى الجامعي العسكري محمد الخامس بالرباط على مدى 10 سنوات، من شهر أبريل 2011 إلى شهر يناير 2020.

عمر المرضى يتراوح ما بين 17 و 54 سنة بمتوسط 32.30 سنة و بنسبة ذكور 2.3.

الأعراض المهيمنة كانت عبارة عن حمى لدى 90% من المرضى و تدهور الحالة الصحية العامة لدى 70% من الحالات. كانت الأعراض الجلدية و تضخم الطحال موجودة عند 50% من الحالات، تضخم الكبد عند 40%، و تضخم العقد اللمفاوية عند 30% من الحالات.

ما يخص العلامات البيولوجية، كشفت الاختبارات عن نقص الكريات الشاملة عند 70% من الحالات و نقص في الكريات الثنائية لدى 30% من الحالات المتبقية مع اضطرابات تخثر الدم عند 40% من المرضى. في المقابل، كان ارتفاع انزيمات الكبد، الفريتين و ثلاثي الغليسريد في الدم شبه ثابت عند جميع المرضى.

تم العثور على علامات التنشيط البلعمي و بلعميات بالعات لخلايا الدم خلال مسح نخاع العظم عند 80% من الحالات.

تم تأكيد التشخيص من خلال HLH-Score الذي كان إيجابيا عند جميع المرضى و بمتوسط احتمالية يبلغ 95,55 %

ستند العلاج أساسا على العلاج بالكورتكرويد بالاشتراك مع علاج الاعراض و السببيات.

كان التطور جيدا في معظم الحالات، مع ذلك للأسف سجلنا 3 وفيات.



Bibliographie



1. **Gonzalez F., Vincent F. and Cohen Y.**, Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. Réanimation June 2009;18(4) :284-290.
2. **Briand P.Y., Gangneux J.P., Favaretto G., Ly-Sunnaram B., Godard M., Robert-Gangneux F., Fest T.** Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique. Ann Biol Clin 2008 ; 66 (2) : 199-205.
3. **Pradalier A., Teillet F., Molitor J.-L., Drappier J.-C.** Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407–414.
4. **Clement R., Jouan H., Le Gal F. I, Rodat O.**, PhD. Macrophage activation syndrome: An autopsy case of sudden death. Journal of Clinical Forensic Medicine 2006 ;13 : 356–360.
5. **Créput C. , Galicier L. , Oksenhendler E. , Azoulay E.** Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de la littérature, implications en réanimation. Pathophysiology of organ dysfunction in the macrophage activation syndrome. Réanimation 2005 ; 14 ; 604–613.
6. **Bouskraoui.** Syndrome d'activation macrophagique et arthrite chronique juvénile : thèse d'étudiant.
7. **Stephan F, Thiolier B, Verdy E, Tulliez M.** Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. Clin Infect Dis 1997; 25:1159–64.
8. **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, 241-246.
9. **Larroche C.** Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003. Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15, n° 3 : 135–42.
10. **Reiner A, Spivac J.** Hematophagic histiocytosis: a report of 23 new patients and a review of the literature. Medicine, 1988; 67 : 369-388.
11. **Fléchaire A., Colle B., Bernard P., Dupuy O., Philippe P.** Les syndromes hémophagocytaires. Rev Med Interne 1996 ; 17 (2) : 157-62.
12. **Gualde, N.,** Généralités sur les facteurs macrophagiques Macrophages et allergie. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique, 1994. 34(6): p. 485-488.
13. **Colombat Ph.** Hématologie pratique ; Paris : Doin, 39-41.

14. **Van Furth R., Cohn Z A ,Hirsch J G ,Humphrey J H , Spector W G , Langevoort H L ,** Mononuclear phagocytic system: new classification of macrophages, monocytes and of their cell line. Bulletin of the World Health Organization, 1972. 47(5): p. 651-658.
15. **Riches D.W.,** The multiple roles of macrophages in wound healing, in the molecular and cellular biology of wound repair. 1988, Springer. p. 213-239.
16. **Gritta Janka E..** Hemophagocytic syndromes. Blood Reviews 2007; 21; 5: 245-253.
17. **Karras A., Hermine O..** Syndrome d'activation macrophagique (Hemophagocytic syndrome). La revue de médecine interne 2002 ; 23 : 768–778.
18. **Rekik R., Morazin F., Lumbroso A., Stirnemann J., Montravers P., Gauzit R..** Reactive haemophagocytic syndrome and multiple organ failure in intensive care unit patients. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2004 ; 23 : 1189–1191.
19. **Simon F., Koninck J.C., Vaylet F., Samson T., Falque L., Herve V., Ayar M., et al** Nocardiose thoracique associée à un syndrome d'activation macrophagique. Rev Mal Respir 2001 ; 18 : 59-62.
20. **Nouette-Gaulain K., Rossi H., Neau-Cransac M., Quinart A., Revel P., Sztark F..** Severe acute hepatic failure and haemophagocytic syndrome: cause or consequence? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 2004 ; 23 : 349–352.
21. **Costello R., Baccini V., Mazodier K., Kaplanski G., Le Treut T., Sébahoun G.** Lymphohistiocytose hémophagocytaire. Elsevier Masson SAS 2007; 10 : 13-012.
22. **Larroche C. and Mouthon L.** Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). Autoimmunity Reviews 2004; 3: 2:69-75.
23. **Karras A., Thaumat O., Noel L.-H. et DELAHAUSSE M.** Syndrome d'activation macrophagique : implications pour le néphrologue. Flammarion médecine-sciences-actualités néphrologiques 2005.
24. **MOREAU J-F., DECHANET-MERVILLE J., TAUPIN J-L.** Cellules T et immunité cellulaire Récepteur T (structure, diversité, répertoire) Antigènes de différenciation (CD4, CD8) Activation Cellules T auxiliaires et immunorégulation Lymphokines (interférons, TNF, IL1, IL2, IL4) et cytotoxicité Concept de déficit de l'immunité cellulaire : Immunologie B320. La Revue du Praticien 200 ; 50.
25. **Ohno T, Ueda Y, Nagai K, Takahashi T, Konaka Y, Takamatsu T, et al.** The serum cytokine profiles of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a comparative analysis of B-cell and T-cell/natural killer cell lymphomas. Int J Hematol 2003;77:286-94.

26. **Arlet J.B., Boutin-Le Thi Huong D., Pouchot J., Piette J.C.** Physiopathologie de la maladie de Still de l'adulte. *La Revue de Médecine Interne* 2005 ; 26 : 7 : 549-556.
27. **Kaplanski G., Mazodier K., Galatis N., Marin. Veit , Schleinitz N., Farnarier, Harl JR..** Role de l'interleukine-18 dans la physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : Suppl 1.
28. **Spahr Annie.** Caractérisation des macrophages alvéolaires chez un modèle animal d'asthme allergique. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval au QUEBEC: Médecine expérimentale Avril 2007.
29. **Arico M., Danesino C., Pende D. and Moretta L..** Pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2001; 114: 761–769.
30. **François1B., Trimoreau F., Desachy A., Besse A., Rangez S., Praloran V., Vignon P.,** Hémophagocytose au cours des défaillances polyviscérales : implication du M-CSF ou réactivation virale ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2001 ; 20 : 514-9.
31. **GiP H, Angonin R 2, Fest T, De Wazieres B, Maskani M, Tissot M, Dupond JL.** Syndrome d'activation macrophagique révélateur d'un lymphome malin à cellules NK. Poster ; 81 : 137S.
32. **Delcroix G., Vanstraelen G., Hustinx R., Delvenne Ph., Hayette M-P., Massion P., Canivet J-L.** Péricardite aspergillaire avec tamponnade cardiaque et syndrome hémophagocytaire : un cas non classique d'immunodéficience. *Rev Med Liege* 2006 ; 61 : 10 : 713-718.
33. **POTRON Gérard** Coagulation intravasculaire disséminée : Hematologie B 315. *La Revue du Praticien* 2000 ; 50.
34. **Behrens Edward M.** Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell? *Autoimmunity Reviews* 2008 ; 7 : 305–308.
35. **Ménasché Gaël, Ménager Mickaël, Le Deist Françoise, Fischer Alain, De Saint Basile Geneviève.** Defect in lytic granule exocytosis : several causes, a same effect. *Médecine/Science* 2006 ; 22 : n°8.
36. **Gauvin F., Toledano B., Champagne J. and Lacroix J..** Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome, *Crit. Care Med* 2000; 28: 3341-5.
37. **Tiab M, Méchinaux F, Hamidou M, Gaillard F , Raffi F , Harousseau J L** .Syndromes hémophagocytaires.une série de 23 observations *Ann Med Interne* 1996; 147: 138-44.

38. **TSUDA H.** Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol*, 1997, 65, 215-226.
39. **Díaz Dapena JL., Diaz de Heredia Rubio C., Bastida Vila P., Llorentes A. et al.** Le syndrome d'activation macrophagique: expression de différentes conditions médicales *Pediatric Annals*, 2009.
40. **Chabchoub, Ben Salah R., Regaieg N., Chebb D.i, Frikha F., Bahloul Z.,** Le syndrome d'activation macrophagique en milieu de médecine interne, *La Revue de Médecine Interne*, Volume 40, Supplement 1, 2019, Page A159.
41. **LAHMAM H., CHAKOUR M,** syndrome d'activation macrophagique (à propos de 6 cas et revue de la littérature).
42. **Papo T.** Syndromes hémophagocytaires. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2000 ; 4-0300.
43. **Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux C, Bihl F, Semela D, et al.** Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening Strategy and its potential in early treatment initiation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132:230-6.
44. **Honig L.S., Snipes G.J., Vogel H. and Horoupian D.S.,** Sensorimotor neuropathy in hemophagocytosis syndrome, *Acta Neurol. Scand.* 1991 ;84 :316–320.
45. **Hillaire Sophie, De Kerguenec Caroline** .Foie et syndrome d'activation des macrophages.
46. **Thèse présentée par Mr Abdoulaye Ibrahim Baye** .Syndrome d'activation macrophagique: À propos de trois cas et revue de littérature 2008.
47. **Clot J.** Introduction à l'immunologie. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 14-012-A-10.
48. **BILBAULT, SCHNEIDER F., ALBERT A., HASSELMANN M. LUTUN P., ARCOUX, TEMPE J.D.** Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopénie fébrile inexpliquée en réanimation. *Rean. Urg* 1995, 4 (5) : 607-610.
49. **Risdall RJ. , McKenna RW. , Nesbit ME., Krivit W., Balfour H Jr, Simmons RL, et al** Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979; 44:993-1002.
50. **Stéphan J.L., Galambrun C.** Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2000 ; 7 :278-86.

51. **De Kerguenec C., Hillaire S., Molinie V., Gardin C., Degott C, Erlinger S & AL.** Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 Cases. *Am J Gastroenterology* 2001; 96:852-57.
52. **Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL.** Syndrome d'activation monocytemacrophagique. *Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie* 1996; 13-012-G-10: 10.
53. **Onaga M., Hayashi K., Nishimagi T., Nagata K., Uto H., Kubuki Y. & AL.** A case of acute hepatitis A with marked hemophagocytosis in bone marrow. *Hepatol Res.* 2000 Jun;17(3):205-211.
54. **Wada Y., Kitajima H., Kubo M.** Seven cases of hemophagocytic syndrome complicated with childhood collagen diseases. *Ryumachi.* 1996 Aug;36(4):637-43.
55. **Esumi N., Ikushima S. , Hibi S., Todo S. , Imashuku S.** High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome. *Cancer* 1988; 6: 2071-76.
56. **Emmenegger U., Schaer D. J., Larroche C., Neftel K. A.** Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:299–314.
57. **Weber J., Yang J.C., Topalian S.L., Parkinson D.R., Schwartzentruber D.S. and Ettinghausen S.E. et al.,** Phase I trial of subcutaneous interleukin-6 in patients with advanced malignancies, *J. Clin. Oncol* 1993; 11:499–506.
58. **Karras A., Thervet E. and Legendre C.,** Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature, *Transplantation* 2004; 77: 238– 243.
59. **Komp DM, McNamara J, Buckley P.** Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes. *Blood* 1989; 73:2128-32.
60. **Schneider EM., Lorenz I., Muller-Rosenberger M., Steinbach G., Kron M., Janka-Schaub GE.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced apoptosis. *Blood* 2002; 100:2891-8.
61. **Grom AA.** Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis *Arthritis Rheum* 2004; 50:689–98.
62. **Wong KF, Chan JK.** Reactive hemophagocytic syndrome : a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med.* 1992; 93: 177-80.

63. **Janka GE.** Hemophagocytic syndromes. *Blood Rev* 2007;21:245–53.
64. **Chane SH, Shing MK, Lee V, Li CK, Yuen P.** Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children *Hong Kong Med J* 2008; 14: 308-313.
65. **BilliauAD, Roskams T, Damme-Lombaerts R, Matthys P, Wouters C.** Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha producing macrophages. *Blood* 2005; 105: 1648-51.
66. **Henter JI, Horne A, AricóM** HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 (48).
67. **Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A.** Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol* 2016 (145).
68. **Batu ED, Erden A, Seyhoğlu E.** Assessment of the HScore for reactive haemophagocytic syndrome in patients with rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 20167 (46).
69. **Hayden A, Park S, Giustini D, Lee LY AY.** Chen Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev* 2016 (30) [Medline].
70. **Imashuku S.** Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 1997;66:135-51.
71. **Emmenegger U., b, Reimersb A., Frey U., Fux chap., Bihl F., Semelac D., Cottagnoudc P., et al.** Reactive syndrome d'activation des macrophages. *SWISS MED Wkly* 2002; 132:230-236.
72. **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. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613-20.
73. **Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al.** Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases.
74. **Henter JI, Arizo M, Elinder G, Imashuku S, Janka G.** Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:417–33.
75. **Papo T.** Syndromes hémophagocytaires, syndrome d'activation des macrophages. *EMC-AKOS (Traité de médecine)*; 2011;1–8 [Article 4-0300].
76. **Grunebaum E, Roifman CM.** Gene abnormalities in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Isr Med Assoc J* 2002; 4:366-9.

77. **Menasche G, Feldmann J, Fischer A, de Saint-Basile G.** Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link.
78. **Stéphan J.L.** Syndromes hémophagocytaires et déficits immunitaires primitifs. Hemophagocytic syndromes and primary immunodeficiency. Archives de pédiatrie 2003; 10 (Suppl.4):517-20.
79. **Blanche S.** Lymphohistiocytose familiale et autres syndromes d'activation macrophagique. Encyclopédie médicochirurgicale 1994 ; Pédiatrie/Maladies infectieuses [4- 082-J-40].
80. **Zufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat F, Feldmann J, Le Deist F, Fisher A, et al.** Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. Int J Mol Med 1999;4:1–7.
81. **Arico M, Janka G, Fischer A, Henter JI, Blanche S, Elinder G et al** for the FHL Study Group of the Histiocyte Society: Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. Leukemia, 1996; 10: 197-203.
82. **Lu Henri, Simonetta Federico, Samii Kaveh, Juillet Christian.** Syndrome d'activation macrophagique Forum Med Suisse 2017;17(2829):604-610.
83. **Cohen JI.** Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 2000;343: 481—92.
84. **Imashuku S.** Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Crit Rev Oncol Hematol 2002;44:259—72.
85. **Imashuku S.** Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists. Pediatr Hematol Oncol 2007;24:563—8.
86. **Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C.** Infections associated with haemophagocytic syndrome. Lancet Infect Dis 2007; 7:814—22.
87. **Kasahara Y, Yachie A.** Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. Crit Rev Oncol Hematol 2002;44:283—94.
88. **Teramura T, Tabata Y, Yagi T, Morimoto A, Hibi S, Imashuku S.** Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Leuk Lymphoma 2002;43: 173—9.
89. **Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al.** Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Clin Oncol 2001;19:2665—73.

90. **Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, et al.** Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2004;89:183—8.
91. **Kohara, M.M. and Blum R.N.,** Cytomegalovirus Ileitis and Hemophagocytic Syndrome Associated with Use of Anti—Tumor Necrosis Factor— α Antibody. *Clinical infectious diseases*, 2006. 42(5): p. 733-734.
92. **Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL.** Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:163—78.
93. **Mongkonsritragoon W, Li CY, Phyliky R.** True malignant histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 520-8.
94. **Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH, Lazari C, et al.** Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:123—7.
95. **Baraldes MA, Domingo P, Gonzalez MJ, Aventin A, Coll P.** Tuberculosis-associated hemophagocytic syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1998;158: 194–5.
96. **Yang WK, Fu LS, Lan JL, Shen GH, Chou G, Tseng CF, et al.** Mycobacterium avium complex-associated hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus patient: report of one case. *Lupus* 2003;12:312–6.
97. **Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA.** Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21:1463—5.
98. **Numata K, Tsutsumi H, Wakai S, Tachi N, Chiba S.** A child case of haemophagocytic syndrome associated with cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect* 1998;36:118—9.
99. **González-Posada JM, Hernández D, Martin A, Raya JM, Pitti S, Bonilla A, et al.** Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pancreas-kidney transplant recipient: response to dexamethasone and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2008;70:82—6.
100. **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.
101. **Kilani B, Ammari L, Kanoun F, Ben Chaabane T, Abdellatif S, Chaker E.** Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Int J Infect Dis* 2006;10:85—6.

102. **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.
103. **Saribeyoglu ET, Anak S, Agaoglu L, Boral O, Unuvar A, Devecioglu O.** Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:267—72.
104. **Ohnishi K, Mitsui K, Komiya N, Iwasaki N, Akashi A, Hamabe Y.** Clinical case report: falciparum malaria with hemophagocytic syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:1016—8.
105. **Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK.** Infection associated haemophagocytosis: the tropical spectrum. *Clin Lab Haematol* 2005;27:312—5.
106. **Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailer L, Andre MH, et al.** Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 2003;49:633—9.
107. **Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al.** Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1686—91.
108. **Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al.** Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:169—82.
109. **Arlet JB, Le THD, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al.** Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1596—601.
110. **Kim HK, Kim HG, Cho SJ, Hong YM, Sohn S, Yoo ES, et al.** Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis related to Kawasaki disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28:230—6.
111. **Stéphan JL, Koné-Paut I, Galambrun C, Mouy R, Bader-Meunier B, Prieur AM.** Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1285—92.
112. **Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O.** Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58:1521—7.

113. **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.
114. **James DG, Stone CD, Wang HL, Stenson WF.** Reactive hemophagocytic syndrome complicating the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:573–80.
115. **Ostronoff M, Ostronoff F, Coutinho M, Calixto R, Souto Maior AP, Sucupira A. et al.** Hemophagocytic syndrome after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma; successful treatment with high-dose intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:797-8.
116. **Bertozi AI, Suc A, Rubie H, Duchayne E, Demur C, Robert A.** Syndromes hémophagocytaires en phase d'aplasie post chimiothérapie. *Arch Pediatr* 2002; 9:125-9.
117. **Sterba G, Rodriguez C, Sifontes S, Vigilanza P.** Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12- year-old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2004; 31:1014-5.
118. **Kishi Y, Kami M, Murashige N, Tanaka Y, Haraguchi K., Fujisaki G & AL.** Hyperacute GVHD and emergence of peripheral CD3+CD56+ T cells and activated natural killer cells are useful markers for early diagnosis of posttransplant hemophagocytic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 415-7.
119. **Abe Y, Choi I, Hara K, Matsushima T, Nishimura J, Inaba S, & AL.** Hemophagocytic syndrome: a rare complication of allogeneic nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:799-801.
120. **Akamatsu N, Sugawara Y, Tamura S, Matsui Y, Hasegawa K, Imamura H. & AL.** Hemophagocytic syndrome after adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38:1425-8.
121. **Karras A, Thervet E, Legendre C.** Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 2004; 77:238-43.
122. **Masri K, Mahon N, Rosario A, Mirza I, Keys TF, Ratliff NB, & AL.** Reactive hemophagocytic syndrome associated with disseminated histoplasmosis in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22:487-91.
123. **Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z.** Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med.* 2002; 112: 592-3.
124. **Roth B, Grande PO, Nilsson-Ehle P, Eliasson I.** Possible role of short-term parenteral nutrition with fat emulsions for development of haemophagocytosis with multiple organ failure in a patient with traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 1993; 19:111–4.

125. **Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C.** Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:284–8.
126. **Galicier L, Fieschi C, Meignin V, Clauvel JP, Oksenhendler E.** Rosai-Dorfman disease. *Presse Med* 2007;36(11 Pt 2):1669–75.
127. **Quesnel B, Catteau B, Aznar V, Bauters F, Fenaux P.** Successful treatment of juvenile rheumatoid arthritis associated haemophagocytic syndrome by cyclosporin A with transient exacerbation by conventional-dose G-CSF. *Br J Haematol* 1997;97:508—10.
128. **Tsuda H, Shirono K.** Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1996;93:572—5.
129. **Larroche C, Bruneel F, Andre MH, Bader-Meunier B, Baruchel A., Tribout B. & AL.** Les immunoglobulines intraveineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires. *Ann Med Interne* 2000;151:533–9.
130. **Emmenegger U, Frey U, Reimers A, Fux C, Semela D, Cottagnoud P. & AL.** Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol* 2001; 68:4-10.
131. **Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL.** How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;118:4041–52.
132. **Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM.** Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750–4.
133. **Grom A.A., Passo M.** Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1996; 129: 630-2.
134. **Chen H.H., Kuo H.C., Wang L., Yu H-R., Shen J-M., Kwang K.P. & AL.** Childhood macrophage activation syndrome differs from infection-associated hemophagocytosis syndrome in etiology and outcome in Taiwan. *Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:265-271.
135. **Mahlaoui N., Ouachée-Chardin M., de Saint Basile G., Neven B., Picard C., Blanche S. et AL.** Immunotherapy of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Antithymocyte Globulins: A Single Center Retrospective Report of 38 Patients. *PediatricS* 2007; 120 (3): e622-8.

136. **Henzan T, Nagafuji K, Tsukamoto H, Miyamoto T, Gondo H, Imashuku S.& AL.** Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol* 2006; 81:59-61.
137. **Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA.** Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28:2120–4.
138. **Aouba A., de Bandt M., Perrot S., Genty I., Aslangul E.1, & AL.** Syndrome hémophagocytaire réactionnel au cours d'une polyarthrite rhumatoïde traitée par infliximab : effet lateral surprenant inédit d'un traitement anti-TNF α ! *Rev Med Interne* 2002; 23 (Suppl 1): S177.
139. **Sandhu C, Chesney A, Piliotis E, Buckstein R, Koren S.** Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. *J Rheumatol.* 2007; 34(1): 241-2.
140. **Blanche S., Caniglia M., Girault D., Landman J., Griscelli C., Fischer A.** Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation: a single center study of 22 cases. *Blood* 1991.78 (1): 51-54.
141. **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.
142. **Schneider P, Greene V, Kanold J, Vannier JP.** Fludarabine in the treatment of an active phase of a familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:373.
143. **Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, Elinder G., Filipovich A.H.& AL.** Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100:2367-73.
144. **Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A.** Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation Syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:865–7.
145. **Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E.** Understanding organ Dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008;34:1177—87.
146. **Hardikar W, Pang K, Al-Hebbi H, Curtis N, Couper R.** Successful Treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J Paediatr Child Health* 2006;42:389—91.
147. **Hot A, Madoux MH, Viard JP, Coppéré B, Ninet J.** Successful Treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins. *Am J Hematol* 2008;83:159—62.

148. **Henter JI, Aricò M, Egeler RM, Elinder G., Favara B.E., Filipovich A.H. et al.** HLH-94: a treatment protocol for hemophagocytic lymphohistiocytosis. HLH Study Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(5):342-7.
149. **Coca A, Bundy KW, Marston B, Huggins J., Looney R.J.** Macrophage activation syndrome: serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin. *Clin Immunol* 2009;132:10-8.
150. **Michot JM, Hié M, Galicier L, Lambotte O. Michel M., Bloch-Queyrat C. et al.** Syndrome d'activation lymphohistiocytaire de l'adulte. *Rev Med Int* 2013;34(2):85-93.
151. **Schmid PJ, Côte M, Ménager MM, Burgess A., Nehme N., Ménasché G. et al.** Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev* 2010;235(1):10-23.
152. **Charlesa P., Hota A., Girard Madouxb M.-H., Simonb M., Pérardb L., Ninetc J.** Succès d'un traitement par immunoglobulines intraveineuses au cours d'un syndrome d'activation macrophagique associé à une primo-infection à cytomégalovirus. *La Revue de médecine interne* 2006 ; 27 : S336-S418.
153. **Bouayed K., Brik H., Zakari A., Mikou N., Dehbi F.** Hemophagocytic syndrome occurring in polyarticular juvenile arthritis treated by salazopyrine. *Archives de pédiatrie* 2006; 13:1156-1158.
154. **Imashuku S, Hibi S, Ohara T, Iwai A, Sako M, Kato M, et al.** Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Histiocyte society. Blood* 1999; 93:1869-74.
155. **Husni ME, Maier AL, Mease PJ, Overman S.S. Fraser P. Gravallese E.M. et al.** Etanercept in the treatment of adult patients with Still's disease. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1171-6.
156. **Makay B, Yilmaz S, Turkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E.** Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2006Aug9;[Epub ahead of print].
157. **Tomaske M, Amon O, Bosk A, Handgretinger R, Schneider EM, Niethammer D.** Alpha-CD25 antibody treatment in a child with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:141-2.
158. **Imashuku S.** Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; 72: 1—11.
159. **Janka G.** Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When the Immune System Runs Amok *Klin Padiatr* 2009; 221: 278– 285.

160. **Grateau G, Bachmeyer C, Blanche P, Jouanne M, Tulliez M, Galland C.& AL.** Haemophagocytic syndrome in patients infected with HIV: 9 cases and a review. *J Infect* 1997; 34:219–25.
161. **Adet J.B., Thi Huong D. L~, Amoura Z., Andreu M.R., Marinho A., Piette J.C..** Syndrome d'activation macrophagique au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 : Suppl 1.
162. **Ishii E, Ohga S, Aoki T, Yamada S, Sako M, Tasaka H, et al.** Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis : correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol* 1991;85:93-9.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولى عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- « بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- « وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- « وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وسرفي جاعل صحة مريضى هدفى الأول.
- « وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
- « وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- « وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- « وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- « وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- « وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- « بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بسرفي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 258

سنة : 2020

متلازمة التنشيط الباعمي في الطب الباطني

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة فاطمة الزهراء البرام

المزودة في 28 فبراير 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: بلعمة الخلايا الدموية ، تفعيل البلعميات ، حمى ، نقص الخلايا الدموية، HLH-Score

أعضاء لجنة التحكيم :

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد أبو زهير علي

أستاذ في الطب الباطني

السيد سكاش يوسف

أستاذ في الطب الباطني

السيد جيرا محمد

أستاذ في الطب الباطني

السيدة عموري وفاء

أستاذة في الطب الباطني