

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 281

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE  
DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES  
CHRONIQUES DE L'ENFANT  
EXPERIENCE DU SERVICE DE PEDIATRIE IV**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Salma NAJEM**

*Née le 24 octobre 1990 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Macrophage – Enfant – Arthrite juvénile idiopathiques – Hémophagocytose.

**JURY**

**Mr. A. BENTAHILA**  
Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**Mme. B. CHKIRATE**  
Professeur de Pédiatrie

**RAPPORTEUR**

**Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA**  
Professeur de Pédiatrie

**Mr. H. AIT OUAMAR**  
Professeur de Pédiatrie

}  
**JUGES**



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
العظيم



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### **DOYENS HONORAIRES :**

<b>1962 – 1969</b>	<b>: Professeur Abdelmalek FARAJ</b>
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 :**

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

#### **1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**

##### **ET PHARMACIENS**

#### **PROFESSEURS :**

##### **Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

##### **Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

##### **Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

##### **Décembre 1984**

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

##### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNIAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

**Janvier et Novembre 1990**

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

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

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*

Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne

Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

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

**Novembre 1997**

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

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

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

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

**Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**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. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*

Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

**Janvier 2004**

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

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

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*

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

*(mise en disponibilité)*

Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Saïd\*  
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. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUMI Sarra

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

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan\*

Chirurgie Générale

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar\*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali\*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

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

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Mai 2012**

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

### **Février 2013**

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

Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

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

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
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
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
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 09/01/2015 par le*

*Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





# *Dédicaces*





*A Mon très cher père*

*Aucun mot ne saurait exprimé la gratitude  
que je ressens à ton égard.*

*Tu as toujours été un pilier et un modèle primordial dans ma vie*

*Tu m'as inculqué la valeur du travail et de l'effort  
et tu m'as aidé à forger mes propres principes.*

*Aujourd'hui je te dédie ce travail qui n'est que l'aboutissement  
de tes sacrifices pour nous.*

*Je ne saurais souhaité meilleur père .*

*Que Dieu te préserve des malheurs de la vie afin que tu demeures  
le flambeau illuminant mon chemin.*

*J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance.*





*A ma très chère mère*

*Si je suis devenue ce que je suis aujourd'hui c'est grâce à toi*

*Tu m'as transmis l'amour de la médecine  
et tu m'as encouragé tout au long de mon parcours.*

*Tu as été un modèle d'amour, tu m'as entouré d'attention  
et tu as forgé mes qualités humaines.*

*Rien que le fait que tu m'as donné naissance est un sacrifice  
que rien au monde ne saurait compensé.*

*Je te dédie mon travail en témoignage de mon profond amour.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder  
santé, longue vie et bonheur.*





### *A ma chère grand-mère maternel*

*Je te remercie pour ton amour et ta tendresse, pour avoir toujours  
répondue présente pour moi et pour avoir été fière de moi.*

*Je te dedie mon travail avec toute l'affection et le respect  
que j'ai pour toi.*

*Puisse dieu te préserver et t'accorder santé et longue vie.*

### *A la mémoire de ma grand-mère paternel*

*Malgré ton absence je garde de toi des souvenirs heureux  
et je pense à toi et à ce que tu aurais pensé ou dis  
durant les événements marquants de ma vie,  
j'aurais aimé que tu sois encore présente parmi nous.*

*Tu seras toujours gravé dans mon cœur*

*Que la clémence de dieu règne sur toi et que sa miséricor  
de apaise ton âme .*

*Alah yerhimek millala*





*A Anas et khalil mes 2 petits frères*

*Vous avez été une source de bonheur et de légèreté dans ma vie.*

*Votre humour et votre compréhension ont toujours  
été un punch pour moi*

*Les délires qu'on a partagé et votre écoute  
sont une expression parfaite de la fraternité.*

*Que ce travail soit un remerciement et un témoignage  
de ma tendresse à votre égard.*





*A la mémoire de mon grand père maternel*

*Tu nous manques à tous, tu as été l'image  
du grand père tendre et aimant  
Que Dieu t'accueille dans son paradis céleste,  
tu seras toujours présent dans notre esprit  
Alah yrehmek baba lhaj*

*A la mémoire de mon grand –père paternel*

*J'aurais aimé te connaître,  
j'espère que de là ou tu es tu es fière de ta progéniture  
Alah yrehmek*

*A la mémoire de hbibi laouni*

*Tu as répondu présent quand mon père avait besoin de toi  
Et pour moi tu étais l'équivalent d'un grand père, un grand père avec  
un brin d'humour  
Que dieu préserve ton âme alah yrehmek*





*A mes tantes et mes oncles , à leurs maris et femmes*

*A mes cousines et cousins*

*A tous les autres membres de ma famille*

*A Sara Kebabi ,Ihssane Khales, Chaimae nahi*

*Vous avez été pour moi des amies fidèles, loyales,  
toujours à l'écoute J'ai passé avec vous 8 ans de mon cursus médicale  
et vous avez réussis à rendre ces années légères et inoubliables.  
Je suis fière de vous avoir à ms cotés et je vous dédie ce travail .*





### *A Khadija Azizi*

*Que dire de plus quand tu connais déjà tous  
ce que je pense de toi*

*Tu a été successivement pour moi une voisine,  
une camarade,  
une amie et une sœur*

*Notre sens de l'humour et de dérision nous a rapproché mais nous avons  
aussi découverts d'autres traits de caractères communs qui a fait que  
nous nous comprenons sans avoir besoin de parler .*

*Pour moi je n'imagine pas un jour passer sans voir  
ou rigoler avec Khadija*

*Pour cela et bien d'autres choses je te remercie et j'espère que notre  
amitié subsistera et sera toujours aussi forte .*

### *A Meriem et Fatima-zahra*

*Vous êtes précieuses et vous m'avez prouvez  
beaucoup de fois que vous êtes des amies en or*

*Je vous dédie ce travail et j'espère qu'on restera toujours proches.*





# *Remerciements*



*A notre Maitre et président de thèse  
Monsieur Bentahila .A  
Professeur de pédiatrie et chef de service de pédiatrie IV  
à l'hopital d'enfants, Rabat*



*C'est pour nous un grand honneur et privilège  
que vous ayez accepté de présider notre jury de thèse .  
Nous sommes très touchés par la spontanéité et la gentillesse  
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail .  
Que votre sérieux et votre rigueur de travail soient  
pour nous un exemple à suivre.  
Veuillez trouver dans ce travail l'expression  
de notre profond respect et sincères remerciements*



*A notre maitre et rapporteur de thèse*

*Madame Chkirate Bouchra*

*Professeur agrégé de pédiatrie*



*Malgré vos multiples préoccupations, vous avez  
bien voulu nous confier ce travail et le diriger.*

*Nous sommes particulièrement touchés par vos qualités  
humaines et professionnelles, par votre bienveillance,  
votre patience et votre sens de perfectionnisme*

*Votre disponibilité et votre acharnement nous inspirent  
un grand respect.*

*Veillez trouver, ici, le témoignage de notre estime  
et de notre sincère gratitude.*



*A notre maitre et juge de thèse  
Madame le professeur Benjelloun  
Chef de service des urgences pédiatriques et professeur de pédiatrie*



*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez  
donné en acceptant d'être parmi nos membres de jury  
Nous vous exprimons notre profonde admiration pour  
la sympathie et la modestie qui émanent de votre personne.  
Veuillez considérer ce modeste travail comme expression  
de notre reconnaissance*



*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur Ait ouamar .H*

*Professeur de pediatrie*



*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait  
de vous voir siéger parmi nos membres de jury .*

*En acceptant de juger notre modeste travail,  
vous nous accorder un très grand honneur.*

*Puisse ce travail être pour l'occasion de vous exprimer  
notre respect et notre profonde estime.*



## **ABREVIATIONS :**

<b>AAN</b>	:anticorps anti-nucléaires
<b>ACR</b>	:American college of rheumatology
<b>ADP</b>	:Adénopathie
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>AINS</b>	:anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>AJIs</b>	:arthrite juvénile idiopathique
<b>ALAT</b>	:Alanine amino-transférase
<b>AS</b>	:arthrite systémique
<b>ATCD</b>	:antécédent
<b>ASAT</b>	: Aspartate amino-transférase
<b>CFU-G</b>	: Colony Forming Unit-Granulocytic
<b>CFU-GM</b>	: Colony Forming Unit Granulo-Monocyt
<b>CFU-M</b>	: Colony Forming Unit-Monocytic
<b>CIVD</b>	: Coagulation intra-vasculaire disséminée
<b>CMV</b>	: cytomégalovirus
<b>CRP</b>	: Proteine C-réactive
<b>DS</b>	:Déviation standard
<b>EBV</b>	: Epstein barr virus
<b>ECBU</b>	:Examen cytobactériologique des urines
<b>EULAR</b>	: European League Against Rheumatism
<b>FR</b>	:facteur rhumatoïde
<b>FR</b>	:fréquence respiratoire
<b>GGT</b>	:gamma-glutamyl aminotranspeptidase
<b>GM-CSF</b>	: Granulocyte Macrophage Colony- Stimulating Factor
<b>HB</b>	: Hémoglobine
<b>HER</b>	: Hopital d'enfant de Rabat
<b>HMG</b>	: hépato-mégalie
<b>IEC</b>	:Inhibiteur de l'enzyme de conversion

<b>IL</b>	:interleukine
<b>INF<math>\gamma</math></b>	: interferon $\gamma$
<b>IPP</b>	: inter-phalangienne proximale
<b>IPD</b>	:inter-phalangienne distale
<b>JRA</b>	: Juvenile rheumatoid arthritis
<b>LDH</b>	:Lactate dehydrogénase
<b>MCP</b>	: metacarpo-phalangienne proximale
<b>MTX</b>	: méthotrexate
<b>NFS</b>	: numération formule sanguine
<b>NK</b>	:natural killers
<b>P</b>	:poids
<b>ROT</b>	: reflexes ostéo-tendineux
<b>Pâleur CM</b>	: Pâleur cutanéomuqueuse
<b>PAL</b>	:Phosphatase alcaline
<b>PNI</b>	:Programme national d'immunisation
<b>RSS</b>	:Régime sans sel
<b>SAM</b>	: syndrome d'activation macrophagique SMG :splénomégalie
<b>sCD25 (=sIL-2R)</b>	: récepteur soluble de l'interleukine2
<b>T</b>	:taille
<b>TA</b>	:tension artérielle
<b>TCA</b>	: temps de céphaline activé
<b>TCMH</b>	: teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>TG</b>	: Triglycérides
<b>TH1</b>	:lymphocyte T helper
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tumor Necrosis Factor Alpha
<b>VB</b>	: Vésicule biliaire
<b>TP</b>	: temps de prothrombine
<b>VCI</b>	:veine cave inférieur
<b>VGM</b>	:volume globulaire moyen
<b>VS</b>	: vitesse de sédimentation
<b>VSH</b>	:Veine supra-hépatique

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	4
<b>MATERIEL ET METHODES D'ETUDE</b> .....	11
I-PATIENTS .....	12
II- MATERIEL D'ETUDE .....	14
III- METHODES .....	14
<b>RESULTATS</b> .....	16
I -OBSERVATIONS CLINIQUES.....	17
OBSERVATION 1 .....	19
OBSERVATION 2 .....	27
OBSERVATION 3 .....	35
OBSERVATION 4 .....	41
II-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	51
1-Fréquence.....	51
2-répartition par âge et sexe .....	52
a-Age .....	52
b-répartition selon le sexe .....	53
c-Origine géographique.....	54
d-Couverture sociale .....	55

III-ETUDE CLINIQUE .....	56
A-ATCDS .....	56
B-Motif de consultation .....	56
C-signes généraux .....	58
D-Signes Fonctionnels.....	59
E-Signes physiques.....	60
F-Organomégalie .....	60
G-Manifestations cutanées.....	60
i-Manifestations articulaires .....	60
j-Manifestations pulmonaires .....	61
K-Autres.....	61
IV-ETUDE PARACLINIQUE .....	62
A-Bilan biologique .....	62
a-Bilan hématologique .....	62
b. L'Hémogramme .....	63
B-Bilan hépatique .....	64
c- Bilan d'hémostase .....	65
d-Bilan lipidique .....	65
e- Ferritinémie .....	65
f-Ionogramme sanguin.....	65
G-dosage du sCD 25 et l'activité NK.....	66
B-Données de l'imagerie .....	67

C- Etudes cyto-histologique .....	68
D-Bilans immunologiques .....	68
E-Bilan infectieux .....	68
V - CRITERES DIAGNOSTIQUE .....	69
VI- TRAITEMENT .....	71
VII -EVOLUTION .....	71
<b>DISCUSSION</b> .....	73
I-EPIDEMIOLOGIE.....	74
1 .Incidence - prévalence .....	74
2. Age/sexe.....	76
3-SAM entre AJIs et LED .....	78
4-Facteurs déclenchant .....	79
a-Les médicaments .....	79
b. Les infections virales .....	80
5-Facteurs ethniques et Génétiques.....	81
II-DIAGNOSTIC POSITIF.....	83
1-Présentation clinique .....	83
2. Présentation biologique .....	89
a-. Hémogramme .....	89
b- Ferritinémie .....	92
c- Les troubles de l'hémostase .....	94
d- Bilan biochimique .....	94

3-Aspects cyto-histologiques .....	100
a-Myélogramme .....	100
Biopsie médullaire .....	103
4-Critères diagnostiques .....	106
<b>IV. TRAITEMENT</b> .....	<b>110</b>
1. Buts du traitement .....	110
2. Traitement symptomatique .....	110
3-Traitement spécifique.....	111
a. Corticothérapie.....	111
b. Cyclosporine A .....	112
c. Etoposide .....	112
d. Les immunoglobulines .....	113
e. Les globulines auto-thymocytes.....	113
f. Plasmaphérèse .....	113
g. Méthotrexate .....	113
4. La biothérapie.....	114
<b>V.EVOLUTION</b> .....	<b>115</b>
<b>VI. FACTEURS PRONOSTIQUES</b> .....	<b>116</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>117</b>
<b>RESUME</b> .....	<b>121</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>125</b>



## *Introduction*



Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) connu également sous le nom de syndrome lympho-histiocytaire ou encore syndrome macrophagique est une entité anatomo-clinique résultant d'une activation anormale du système immunitaire à l'origine d'une tempête cytokinique et responsable d'une prolifération anarchique et infiltration massive des organes par des macrophages bénins.

Les signes cliniques et biologiques sont non spécifiques mais leurs associations doit faire évoquer le diagnostic et conduire à la recherche cytologique ou histologique de l'hémophagocytose pour confirmer le diagnostic bien que ce ne soit pas nécessaire dans tous les cas ,par ailleurs la prise en charge doit se faire rapidement pour éviter la mortalité .Le SAM est donc une urgence diagnostique et thérapeutique pouvant menacer le pronostic vital en dehors d'un diagnostic et d'une prise en charge précoces.

On distingue 2 principaux cadres nosologiques :

**Les SAM primaires** qui regroupent les maladies héréditaires du système immunitaire avec une activation lymphocytaire T et macrophagique ,ils sont surtout l'apanage des nouveau nés et des nourrissons ayant des antécédents familiaux ou un terrain particulier .Il s'agit de la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi ,le syndrome de Griscelli et celui de Purtilo.

**Les SAM secondaires** peuvent par contre toucher aussi bien le nourrisson, l'enfant ou encore l'adulte.

Ils surviennent au cours d'infections bactériennes et surtout virales, de néoplasies ou suite à une maladie inflammatoire chronique rhumatismale ou systémique.

Notre thèse portera sur la dernière catégorie à savoir les cas de SAM observés au cours de rhumatismes inflammatoires chroniques, de maladies de système notamment le lupus érythémateux disséminé ou encore de vascularites notamment la maladie de Kawasaki chez l'enfant.

Ce sera une étude rétrospective dont l'objectif est de rapporter les cas au sein des services de pédiatrie de l'hôpital universitaire d'enfant de Rabat durant une période s'étendant entre 2003 à 2016, d'analyser et de comparer nos données à celles de la littérature pour en tirer des conclusions quant à une meilleure connaissance diagnostique de cette complication fatale et la prise en charge la plus précoce et adaptée .



## *Physiopathologie*



la caractéristique principale du syndrome d'activation macrophagique est l'activation excessive et l'hyperprolifération des lymphocytes T et des macrophages.

Cette hyperactivation va produire une quantité importantes de cytokines pro-inflammatoire et conduire à un état d'hyperinflammation constant, créant un véritable orage cytokinique [4].

Dans les lymphohistiocytoses hémophagocytaires appelé aussi SAM primaire et qui sont cliniquement similaires aux SAM secondaires (sujet de notre étude) l'expansion incontrôlée des lymphocytes T et des macrophages a été relié à la diminution de l'activité aussi bien quantitative et qualitative des natural killers et des lymphocytes cytotoxiques [4]

ceci pouvant être dû à une mutation de différents gènes comme le gène codant pour la perforine ou le gène MUNC13-4 ,et plus récemment la découverte de la possibilité de mutations de 2 autres gènes codant tous les 2 pour des protéines facilitant la fusions des granules [4,1] .

Normalement les lymphocytes T cytotoxiques induisent une apoptose des cellules infecté ou bien des cellules malignes , mais dans certaines circonstances ils peuvent être directement impliqué dans l'induction de l'apoptose des macrophages activés et des lymphocytes T de leurs phase de contraction de la réponse immunitaire.

il a été donc proposé aussi bien dans les lymphohistiocytose hémophagocytaire que dans les syndrome d activation macrophagique secondaires l'échec de l'induction de l'apoptose qui n'est due autrement qu'à une dysfonction cytotoxique conduisant à une prolongation de l'expansion des

lymphocytes T et des macrophages et donc à une hyperproduction des cytokines pro-inflammatoires puisqu'une Une étude récente a démontré l'expression de la perforine réduite dans les cellules NK et en 2 sous-ensembles de cytotoxiques CD8 lymphocytes T (CD45RA, CD28 et CD45RA, CD28) chez les patients avec JRA systémique actif par rapport aux autres JRA et les témoins sains[1 ]

la cytotoxicité des CD8+ n'a jamais été étudié dans les SAM réactionnels mais la cytotoxicité des NK semble déficitaire .

Ainsi des anomalies d'expressions de la perforine au sein des NK et des lymphocytes T de patients atteints d' arthrites juvénile idiopathiques ont été retrouvées et pourraient constituer un facteur favorisant des SAM secondaires [1,4] .

De même le taux très élevés de cytokines sériques en particulier des sCD25 et d'IL18 témoignent de l'hyperactivation lymphocytaire et macrophagique chez les patients atteints.

### **Une réponse immunitaire TH1 dépendante**

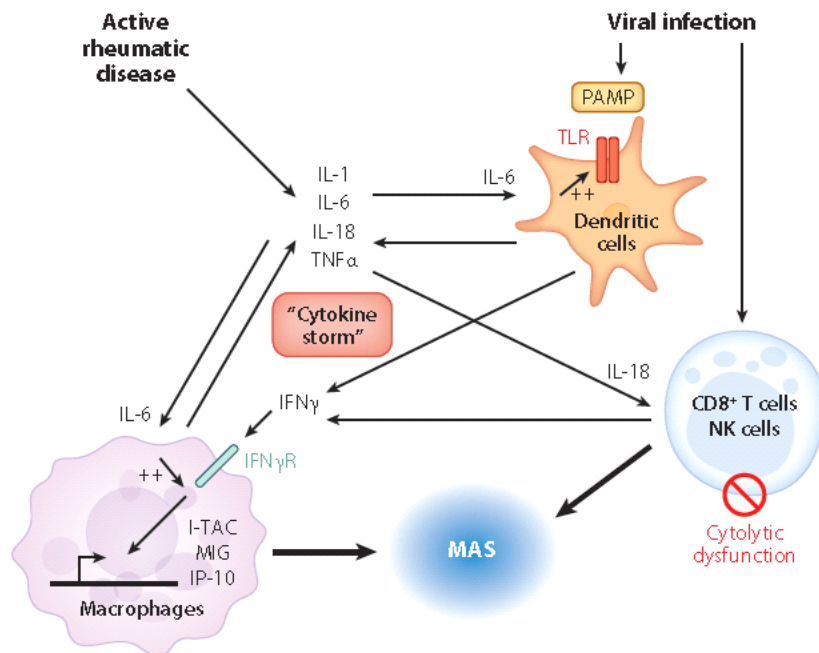
le déficit de cytotoxicité entrainerait une perte de rétrocontrôle négatif exercé par les lymphocytes T cytotoxique sur les macrophages conduisant à une réponse immunitaire lymphocytaire TH1 prédominante[ 2 ].

----> Hypersécrétion IL18, IL2, IL12, INF $\gamma$  et l'absence de sécrétion d'IL4[3]

**Tableau 1:** les cytokines impliquées dans le SAM [6 ]

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

## L'orage cytokinique "cytokine storm"



**Figure 2:** Schéma montrant le phénomène de cytokine storm [ 4 ]

L' INFy en activant les macrophages conduirait à une hypersécrétion de cytokines inflammatoires IL6 et TNF-a et à une activation non spécifique des phénomènes de phagocytose [5].

L'ensemble de ces cytokines secrétées expliqueraient la plupart des manifestations cliniques et biologiques rencontrées lors d' un SAM tel que la fièvre (TNF-a, IL1,IL6) [ 7 ].

Les cytopénies (TNF-a, INFy), l'hypertriglyceridemie (TNF-a), l'élévation des enzymes hépatique (TNF-a, IL1, Fasl) et l'hémophagocytose (INFy, GM-CSF) et participent à l'amplification de l'activation cellulaire[7].

**Tableau 2** : les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le syndrome d'activation lymphohistiocytaire [8]

Effets cytokiniques	Cytokines impliquées
Fièvre	TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6
Cytopénie	TNF $\alpha$ , IL-1, IFN $\gamma$
Élévation des transaminases	TNF $\alpha$ , IL-1
Hypertriglycémie	TNF $\alpha$ , M-CSF
Inhibition de la lipoprotéine lipase	TNF $\alpha$
Hypofibrinogénémié, CIVD	IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$
Troubles neurologiques	IL-1, TNF $\alpha$
Basse activité NK	TNF $\alpha$
Infiltration lymphohistiocytaire	IL-1, IL-2, TNF $\alpha$
Hémophagocytose	M-CSF, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$
Insuffisance rénale	IL-6

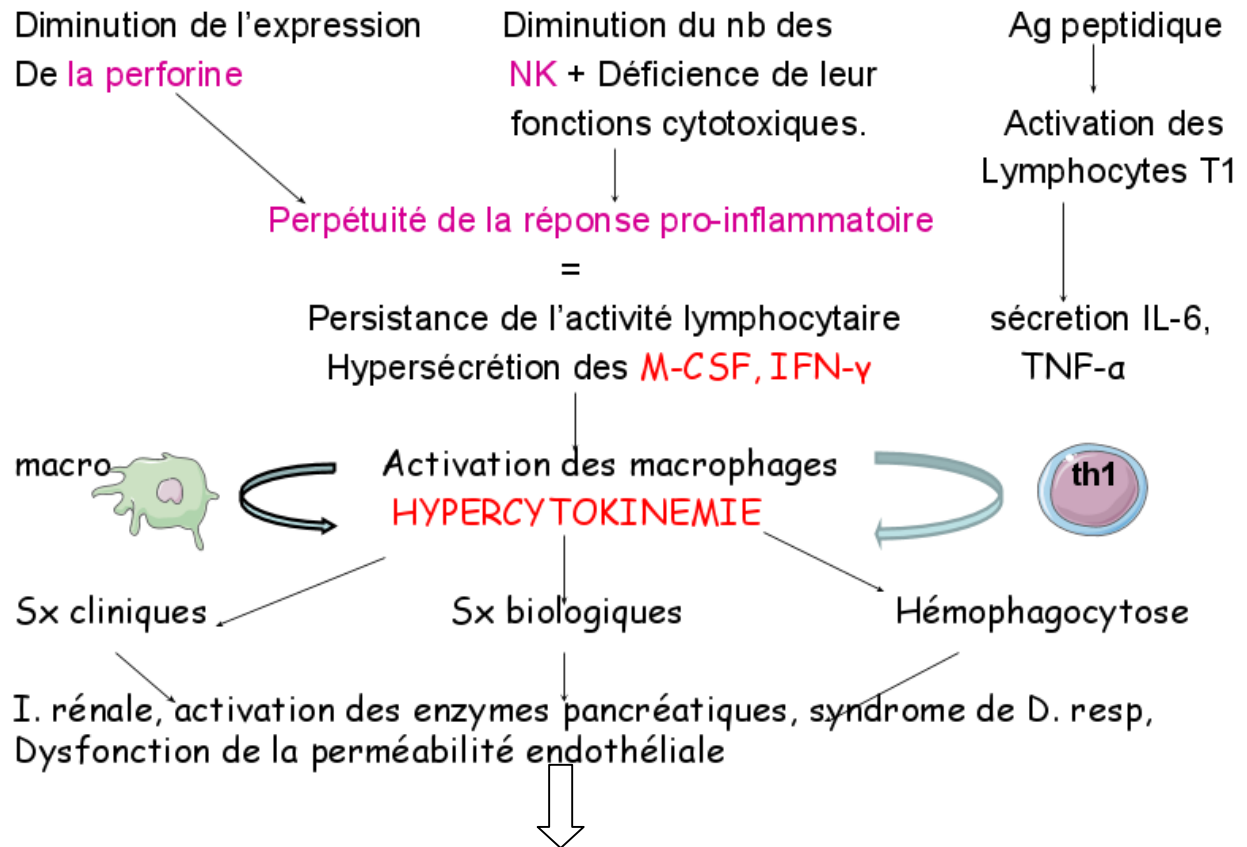
Par ailleurs l'activation des lymphocytes T se reflète dans l'augmentation des taux sanguins et urinaires de la B-2 microglobuline, l'augmentation des taux sériques du récepteur soluble de l'IL2 et de l'INF $\gamma$  [11].

Le taux plasmatiques des sIL-2R et d'INF $\gamma$  sont d'ailleurs corrélé à la gravité de la maladie et au pronostic de l'affection.

A l'inverse, les taux plasmatiques d'IL4 sont effondrés dans ce contexte, montrant bien le déséquilibre de la balance TH1/TH2 au profit des LTH1 impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique [12].

Les lymphocytes CD8<sup>+</sup> sont aussi en état d'activation excessive avec une augmentation des taux sanguins des CD8 soluble( sCD8) et du ligand soluble de Fas (sFasl) [10].

Au Total :



Mort

**Figure3** : Mécanisme du syndrome d'hyperactivation macrophagique dans l'AIJs



*Matériel*  
*et méthodes d'étude*



Notre travail est une étude rétrospective concernant les cas de SAM chez les enfants atteints de maladies inflammatoires aux services de pédiatrie de l'hôpital d'enfant de Rabat. Cette étude s'étale sur une période de 13 ans allant de 2003 à l'année 2016 .

## **I-PATIENTS :**

### **Critères d'inclusions**

Notre étude a inclu les enfants suivis pour maladies inflammatoires et qui ont présenté au cours de l'évolution ou au début de leurs maladie un Syndrome d'activation macrophagique suspecté sur la présence d'un tableau clinico-biologique suggestif .

Le diagnostic a été orienté par les nouveaux critères approuvés par l'EULAR et l'ACR en décembre 2015 ainsi que les critères de HENTER 2007, comportant des éléments cliniques, biologiques, et cytologique .

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

**① Critères de HENTER 2007** : qui stipule la présence d'au moins **5 critères** parmi ces 8 critères :

Fièvre
SMG
Cytopénies affectant 2 lignées ou plus : · hémoglobine < 9g/dl, · plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup> , · neutrophiles < 100/mm <sup>3</sup> .
Hypertriglycéridémie TG > 3 mmol/l Et/ou Hypofibrinogénémié Fib < 1,5 g/l
Activité NK basse ou absente
Ferritinémie > 500ug/l
CD25 (récepteur IL 2) soluble ≥ 2400 ui/ml
Hémophagocytose

## ② Critères validés par l'EULAR et l'ACR

Fièvre + Arthrite systémique ou suspicion d'AS + Ferritine > 684ng/l + au moins 2 des critères

suivants - Numération plaquettaire < 181000 éléments/mm<sup>3</sup>

- TG > 1,56 g/dl

- ASAT > 48 ui/l

- Fibrinogène < 3,6 g/dl

### Critères d'exclusions :

Ont été exclus de notre étude les patients présentant :

- Des SAM primaires
- Des SAM secondaires à des infections
- Des SAM secondaires aux déficits immunitaires
- Des SAM secondaires à des pathologies malignes

## **II- MATERIEL D'ETUDE :**

Registre des archives du service de Pédiatrie IV .

Registre de consultation de rhumatologie pédiatrique du HER du Pr. CHKIRATE.

Dossiers des malades .

## **III- METHODES :**

Nous avons consulté les dossiers des patients et avons relevé les données selon des observations bien détaillées et aussi sous forme de tableaux pour faciliter leur analyse, comportant les renseignements suivants :

### Données épidémiologiques :

Age

Sexe

Origine géographique

Couverture sociale

### Données cliniques :

ATCDs

Motif de consultation

Signe Généraux

Signes Fonctionnels

Signes physiques

**Bilan biologique :**

Bilan inflammatoire

- VS
- CRP
- NFS
- Fibrinogène

Bilan hépatique :

- ASAT/ALAT
- PAL/GGT
- Bilurbinémie

Bilan lipidique :

- Cholesterol total
- TG

Bilan d'hémostase

- TP/TCK

Ionogramme sanguin

Ferritine

Bilan rénal :

- -Proteinurie de 24h
- Urée /créatinine sanguine

Bilan immunologique :

- AAN-WALLER ROSE

Bilan infectieux

Imagerie :

Rx thoracique

Echographie abdominale

Echographie cardiovasculaire

Medullogramme

Traitement

Evolution



## *Résultats*



# **I -OBSERVATIONS CLINIQUES**

Le nombre total d'enfants hospitalisés et suivis au service de pédiatrie IV et à la consultation à l'HER pour SAM secondaire aux maladies inflammatoires rhumatismales, systémiques et vascularites sont au nombre de 6, 5 cas souffraient de SAM secondaire à l'AJIs et 1 cas était secondaire à la maladie de Kawasaki, 2 dossiers n'ont pas été retrouvés.

## **OBSERVATION 1 :**

### ➤ **Identité:**

Il s'agit de l'enfant A.B agé de 6 ans, enfant unique, habitant el hajeb mutualiste .

**Motif d'hospitalisation:** fièvre prolongée

### ➤ **Antécédents: familiaux-**

- consanguinité de 2ieme degré
- Mère traité pour tuberculose ganglionnaire traité pendant 6 mois en 2001.
- pas de cas similaire dans la famille

### ➤ **Personnel**

- notion de traumatisme du poignet gauche le 06/2003 traité à Meknes
- fièvre thyphoïde le 07/2003 traité également a Meknes
- pas de notion d'angines à répétition

### ➤ **Histoire de la maladie:**

la symptomatologie a débuté en Novembre 2003 par **une fièvre intermittente +polyarthralgies inflammatoires** au niveau des chevilles,l'enfant a été traité en externe par des AINS(plusieurs associations).

L'évolution a été marqué par la migration des arthralgies au niveau des genoux et des poignets.

Par la suite ,il a été admis dans notre service en Décembre 2003 ou le diagnostic d'Arthrite systémique a été retenu sur les éléments cliniques suivants : une fièvre hectique à 39 avec des polyarthrites inflammatoires.

Et ces éléments biologiques : -un syndrome inflammatoire avec une VS= 115 mm/heure CRP= 96 mg/l Et une anémie hypochrome microcytaire

- hyperleucocytose à 195000 éléments et thrombocytose à 655500
- AAN = négatif et FR= négatif avec une echo-cœur normale

Il a été traité par 3 bolus de methylprednisone puis relais en per os prednisone 30mg/j+ MTX (15mg/semaine).

En Mai 2005, 2ans après sa première poussée l'enfant a présenté une nouvelle poussée de sa maladie qui a été traité en externe par des AINS .Par la suite la symptomatologie s'est aggravée par une fièvre prolongé de 39-40°+polyarthralgies inflammatoires siégeant au niveau des genoux, chevilles et poignets et une polypnée le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général.

### Examen physique

#### **Examen général :**

Enfant en mauvais état général, pale et asthénique, conjonctives décolorées

P= 21 kg (+1DS) T= 39° T= 110(-1DS)

#### **Examen articulaire:**

- Genoux tuméfiés inflammatoires du coté gauche
- limitation de la flexion des genoux avec une distance talon-fesses >10 cm
- synovites des 2 poignets
- synovites des MCP et des IPP

#### **Examen cardiovasculaire:**

- patient tachycarde avec Fc=114 bat/min
- B1 et B2 sont bien perçus
- systole et diastole sont libres
- pouls périphériques présents

#### **Examen pleuro-pulmonaire:**

- patient dyspnéique avec une FR=40 cycle/min
- présence de râles bronchiques exagérés aux 2 champs pulmonaire

**Examen neurologique:**

- patient asthénique, grabataire du fait de l'atteinte articulaire
- orienté dans le temps et dans l'espace
- Tonus passifs et actifs conservés
- ROT vifs
- sensibilité tactile, épicrotique et proprioceptives conservés

**Examen abdominal:**

- abdomen souple respire normalement
- pas de SMG ni d'HMG ni de masse palpable

**Examen ganglionnaire**

- les aires ganglionnaires périphériques sont libres
- le reste de l'examen est sans particularité

**En résumé**

il s'agit d'un patient de 6ans suivi depuis 2003 pour arthrite systémique sous traitement et qui a présenté 2 ans après une fièvre permanente +polyarthralgies+polypnée dans un contexte d'altération de l'état général

Diagnostiques à évoquer :

- poussée d'arthrite juvénile systémique
- syndrome d'activation macrophagique
- sépticémie sur infection

Bilan fait:

**Bilan biologique :**

-Syndrome inflammatoire modéré : avec

- une VS=25mm/h et une CRP=10mg/l,
- Fibrinogène diminué à 0,9g/l
- Ferritine à 55000ng/ml (élevée)

-Une numération formule sanguine avec :

- Une Anémie inflammatoire avec une Hb=11,5 g/dl un VGM=71 et un TCMH=22 leucocytes normaux à 4200éléments/mm<sup>3</sup>
- Une thrombopénie à 125000 élément/mm<sup>3</sup>

-Bilan d'hémostase

- TP =normal et TCA=normal

-Bilan hépatique

- Transaminases avec ASAT= 165 UI/l (5fois la normale) et ALAT=135 UI/l (4 fois la normale)

- PAL=101

- Bilan lipidique

- Triglycéridémie à 2,5 (élevée)
- Cholestérol est à 2,14 (élevé)

-Ionogramme

- Une natrémie est à 139,5 et la kaliémie à 3,8
- Une fonction rénale normale avec une urée= 0,35 et une créatinine=6

-Bilan infectieux :

- ECBU stérile,
- hémocultures et sérologies virales négatifs

-Bilan immunologique:

- FR= négatif
- AAN= négatif
- Anti-DNA=négatif

- Examen ophtalmologique est normal

**Bilan morphologique**

La radiographie thoracique a objectivé une cardiomégalie avec foyer pulmonaire

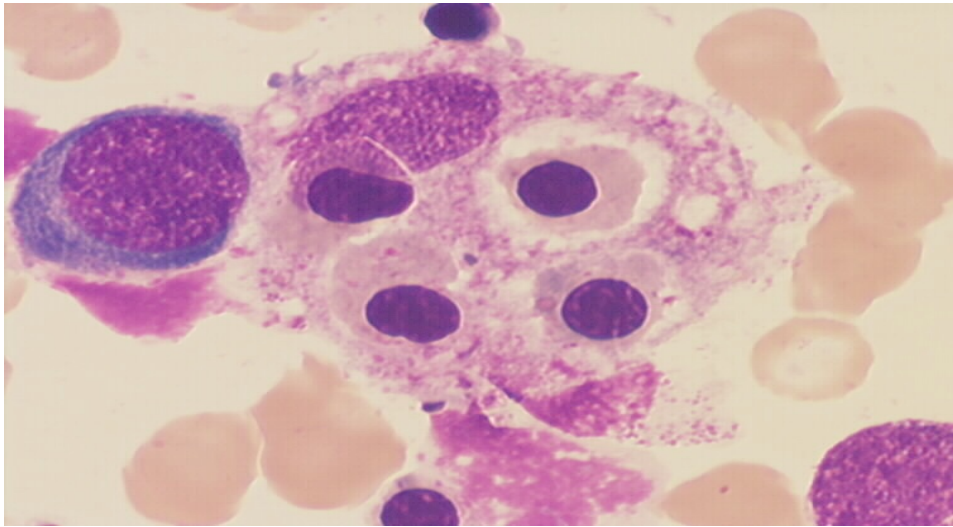
L'écho-cardio a montré une Cardiomyopathie dilatée

La radiographie standard= -remaniement des têtes fémorales

-irrégularité du cotyle gauche

-pincement de l'espace articulaire

Médullogramme : érythroblastose+ infiltration histiocytaire+ englobement des érythroblastes par les macrophages



Diagnostique du SAM retenu selon les nouveaux critères Press-EULAR sur AS et même celles de Henter .

Plan thérapeutique:

le traitement a consisté en une antibiothérapie sous forme de triaxon 1 g/j et de Gentamicyne 60mg/j pour la pneumopathie

Pour la cardiomyopathie le patient a pris des Digitaliques +IEC pendant une semaine Suivi d'une corticothérapie sous forme de bolus de méthylprednisolone 500 mg/j pendant 3j relayé par de la prednisone( isone) 20 mg/j + ciclosporine 50 mg/j

L'évolution immédiate a été favorable avec une normalisation des transaminases après 4 mois.

Cependant une nouvelle poussée est survenu 6 mois après pour laquelle le malade a bénéficié de corticothérapie par voie IV sous forme de bolus de methyprednisone( solumedrol) relayé par de la prednisone.

Ainsi qu'une cure de méthotrexate associé à de la ciclosporine pour une durée d' 1 an.

Seulement le patient a développé un syndrome cushinoïde et une cortico-dépendance.

Devant le problème de sevrage à la corticothérapie le passage à la biothérapie a été décidé.

Elle a été débutée par de l'éthanercept (seule molécule disponible à cette période) pendant 6 mois mais sans amélioration .

-c'est à partir du 05/12/14 qu'il a commencé à recevoir un anti-IL1 (anakinra) avec une amélioration de son état et une évolution favorable malgré la discontinuité de la prise du traitement en raison de problèmes liés à la couverture sociale.

Aucune rechute du SAM n'a été noté chez la malade jusqu'à présent.

### **Conclusion :**

Patient ayant eu un SAM sur AS déclenché par l'activité de la maladie traité par de la corticothérapie en IV relayé par de la prednisone associé à de la ciclosporine.

Actuellement en rémission sous biothérapie (anakinra) depuis le 12/14 .

Aucune rechute du SAM n'a été noté

## **OBSERVATION 2 :**

### **Identité:**

il s'agit de Y.H agé de 8 ans ,4ième d'une fratrie de 8 ,habitant et originaire de guercif ,vacciné selon le Pni et Ramediste.

**Motif de consultation:** polyarthralgies+ ADP

### **Antécédents**

#### **Familiaux:**

-pas de cas similaire dans la famille

-notion de consanguinité de 1er degré

**Personnels:** -traité pour tuberculose pulmonaire à l'âge de 3 ans

### **Histoire de la maladie:**

Le début de la symptomatologie remonte à 24/05/2004 par l'installation de polyarthralgies inflammatoires +Fièvre hectique ne répondant pas aux antipyrétiques classiques.

Le diagnostic d'AS a été posé devant ce tableau clinique associé à un syndrome inflammatoire franc+ anémie hypochrome microcytaire+ hyperleucocytose+hyperplaquettose + un bilan immunologique négatif.

L'enfant a donc été traité en externe sous AINS (salicylé+ibuprofène)

6 mois après cette première poussée( le 12/14) le patient a présenté :

-- > des arthralgies multiples intéressant les grosses articulations motivant une 2<sup>ième</sup> consultation à Taza ou un traitement a été prescrit à base d'AINS en association sans amélioration

Associé à un prurit généralisé et des épisodes d'épistaxis . Quelques jours après le malade s'est plaint douleurs abdominales diffuses et a rapporté une notion de selles décolorés et d'urines foncées.

Le tout dans un contexte de fièvre surtout nocturne, de sueurs ,d'asthénie généralisé et d'amaigrissement non chiffrée.

**Examen physique:** Examen Général:

- enfant asthénique ,pale
- T=39°
- P=19kg (-2DS)
- Taille= 120(-1DS)
- T=9/5
- conjonctives légèrement décolorées

Examen abdominal:

- abdomen respire normalement, souple
- présence de lésions cutanées en rapport avec le prurit
- présence d'une SMG ferme à 4cm du rebord central
- discrète HMG
- absence d'ascite
- contact lombaire +

Examen ostéo-articulaire:

- Présence d'arthrites chaudes, au niveau des interphalangiennes proximales des 2 mains
- présence d'arthrites au niveau des grosses articulations (genou, hanche, cheville)
- présence d'un flessum du genou réductible à la pression
- limitation des mouvements de flexion au niveau du genou
- distance talon-fesse= 10 cm
- distance menton -sternum= 5 cm

Examen ganglionnaire:

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

Examen cardio-vasculaire:

- B1 et B2 bien perçus
- systole et diastole libre

Examen pleuro-pulmonaire:

- -murmures vésiculaires bien présent
- vibrations vocales bien perçues
- présence de râles sous crépitant exagérés surtout à gauche

Conclusion

Au total il s'agit d'un enfant de 8 ans souffrant depuis le 24/05/2004 d'arthrite systémique et qui a présenté 6 mois après une symptomatologie faite de polyarthrites inflammatoires intéressant les grandes et les petites articulations avec impotence fonctionnelle totale associé à un syndrome tumoral fait de SMG, HMG et d'ADP superficielles diffuses dans un contexte de fièvre et d'AEG.

**Diagnostic à évoquer:**

- hémopathie maligne
- poussée d'AS
- infection
- syndrome d'activation macrophagique

Bilans faits lors de son hospitalisation:

**Numération formule sanguine :**

- Les leucocytes sont bas à 3600 éléments/mm<sup>3</sup>
- Une thrombopénie à 126000 éléments/mm<sup>3</sup> et une anémie inflammatoire( hypochrome microcytaire ) devant une Hb=8,0g/dl ,un VGM=66 et un TCMH=22

### **Bilan hépatique**

- bilirbune directe= 5mg/l
- bilirbune total=10mg/l
- une cytolyse importante avec ALAT=170UI (6fois la normale) et ASAT=51UI (1,5 fois la normale).

### **Ionnogramme**

La fonction rénale est normale avec une créatinine=3g/l et une urée=0,2g/l

- Une natrémie à 128 meq/l et une kaliémie à 4,7
- La proteinurie de 24H est normale aussi
- LDH=801 U/l élevés
- proteines totales=74g/l Bilan lipidique
- Une triglycérémie à 3,77 g/dl élevée
- Cholesterol total normal à 1,5 g/dl

**Le Facteur rhumatoïde** est négatif

### **Bilan de l'hémostase**

- TP=64,7%
- TCK=37/33 **Bilan inflammatoire**
- Hypofibrinogénémie à 1,2 g/l
- VS=25/1H CRP=10
- Hyperferritinémie à 17000 mg/ml

## **Bilan morphologique**

### **A l'échographie abdominale:**

- Le foie est de taille normale, de contours régulier à échostructure homogène
- La VB anéchogène de contours homogène alithiasique et à paroi fine
- Le TP, VSH et VCI de calibre normale
- absence d'épanchement intraperitonéal échographiquement décelable
- présence d'une SMG mesurant 114\*50mm homogène

### **Echocardiographie :**

- Pericardite circonférentielle et épanchement en latéro-droit
- Cinétique ventriculaire conservée
- Absence d'autres lésions cardiaques

### **Radiographie standard:**

- (mains et poignets) :respect des interlignes articulaire des IPP,IPD,MCP avec un discret épaissement des parties molles en regard de la styloïde cubitale droite.
- (Radiographie des pieds): déminéralisation en bande de l'extrémité inférieure du tibia et du péroné

**Medullogramme:**

- moelle richement cellularisée
- les mégacaryocytes sont nombreux
- les lignées érythroblastiques et granulocytaires sont bien représentées et mûrissent normalement
- il n' a pas été observé de blastes ni de macrophages activées--> aspect d'une moelle normale

**La radiographie pulmonaire** est normale

- Examen ophtalmologique=Normal

Le Diagnostic du SAM a été retenu sur les critères de PRESS-EULAR

Traitement et évolution:

3 bolus de méthylprednisolone(solumedrol) puis passage en per os à la prednisone( Isona) 20 mg/j +un traitement adjuvant(calcium ,potassium,RSS) et de la ciclosporine (néoral) a raison de 50mg /j .

Après quelques jours, on a noté une régression de l'HSMG et l'amélioration de l'état général du patient.

On a donc procédé à une dégression progressive des corticoïdes ainsi qu'un sevrage progressive de la ciclosporine après 6 mois.

En 2011 devant une nouvelle rechute de l'AS le MTX a été introduit pendant 6 mois+ corticothérapie, cependant devant la persistance des poussées articulaires et systémique la biothérapie a été débutée en 2014 à base d'étanercept pendant 6 mois sans amélioration d'où l'introduction d'anti-IL1 (anakinra) en 05/08/2015 .

actuellement il est à 6 mois du traitement

- l'enfant est en rémission clinique et biologique ce qui nous a permis de diminuer les corticoïdes à 5mg/j.
- il n'ya eu aucune rechute ni de la maladie ni du SAM

**En conclusion :**

il s'agit d'un patient atteint de SAM sur AS retenu sur les critères de PRESS-EULAR ,déclenché par l'association d'AINS et traité par une corticothérapie intraveineuse relayé par de la prednisone en per os associé à de la ciclosporine avec une évolution favorable sans rechute .

### **OBSERVATION 3 :**

#### **Identité:**

- il s'agit d'A .N agée de 5 ans, fille unique, habitante salé et originaire de khmisset,G2P1 de parents divorcés

#### **Motif d'hospitalisation:**

- arthralgies+fièvre prolongée

#### **Antécédants:**

**Familiaux:** pas de cas similaire dans la famille

- Pas de notion de consanguinité familiale

#### **Personnels:**

- intolérance aux protéines de lait de vache dès l'âge de 2 ans sous régime stabilisée par la suite
- -pas de notion de contagé tuberculeux

#### **Histoire de la maladie**

Le début remonte à 2014 l'année où l'enfant a été hospitalisé à Chawen pendant 4 jr pour arthrite de la cheville étiquetée comme septique et traitée comme tel.

Par la suite, à l'occasion de son hospitalisation dans notre service le mois 8 /2014 le diagnostic d'arthrite septique a été redressé par celui d'AS, devant les signes cliniques suivants : une fièvre chiffrée à 39-40° hectique avec des arthralgies des grosses articulations et arthrite de la cheville gauche.

Des poly-ADP cervicales, inguinales infracentrimétrique

-Et des signes biologiques qui sont : un syndrome inflammatoire sévère avec :

- -VS=120mm/1re heure
- CRP=123 mg/l
- Anémie hypochrome microcytaire à 10,3 g/dl
- hyperleucocytose à 29420 éléments/mm<sup>3</sup>
- hyperplaquetoses à 487000 éléments/mm<sup>3</sup>

Le **bilan infectieux était négatif**: Hémocultures négatives

- Des sérologies hépatiques négatives :
- CMV
- EBV
- Un ECBU stérile
- Un **bilan immunologique** négatif: AAN négatifs
- AC ADN négatifs
- FR initialement positif le 15/08//2014 puis négatif à 2 reprises ultérieurement
- ASLO=200
- Une **radiographie pulmonaire** et un **ECG** sont normaux
- A l'**écho-cardiographie** un épanchement péricardique minime sans lésions valvulaires rhumatismales

la patiente a été mise sous salicylés à dose inflammatoire +pansement gastrique

l'évolution a été marquée 1 mois par la persistance des polyarthralgies + une fièvre prolongée rebelle aux antipyrétiques usuels ainsi que la persistance d'ADP cervicales gauches, inguinales droites et gauches infracentimétriques.

le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général d'où sa réadmission dans notre formation.

### Examen physique

#### **Examen Général**

- trouve une enfant fébrile, pale, consciente
- poids=15kg (-2DS) Taille=105 cm T=38°
- conjonctives légèrement décolorées
- pouls=70btm/min TA=11/9

#### **l'Examen des articulations**

- articulations libres
- pas de signes inflammatoires en regard

#### **l'Examen ganglionnaire**

- poly-ADP cervicales et inguinales infracentrimétriques

#### **l'Examen abdominale=pas d'HSPM**

- pas de masse abdominale
- le reste de l'examen est sans particularité

En résumé= il s'agit d'une patiente de 5 ans suivie pour arthrite systémique qui a de la fièvre ,des polyADP dans un contexte d'AEG.

Diagnostiques à évoquer

- poussée systémique de sa maladie
- hémopathie maligne
- une infection :- Hépatite virale
- Autres infections virales
- syndrome d'activation macrophagique

Bilan :

**La numération formule sanguine :**

- une anémie inflammatoire avec Hb=8,8 g/dl VGM=74,2 um<sup>3</sup>  
TCMH=23,9 pg/ml
- des plaquettes à 344000 élém/mm<sup>3</sup>
- les leucocytes sont à 9360 /ul

**Le bilan inflammatoire : un syndrome inflammatoire**

- VS=84 mm/1ere heure
- CRP=60 mg/l
- FG=5,2 g/l
- Hyperferritinémie à 2599 ng/ml
- LDH élevé à 289 UI/l

**Le bilan d'hémostase est normal**

**Le bilan hépatique=**

- les transaminases sont élevés (cytolyse importante) avec ALAT=370 UI/l (12 fois la normale) et ASAT= 525 UI/l ( 17,5 fois la normale)
- bilirubine totale=5
- les phosphatases alcalines=289 UI/l
- gamma glutamyl transférase=149 UI/l

**L'ionogramme sanguin :**

- Une fonction rénale normale avec une urée=0,23 g/l et une Créatinine à 4,4 mg/l

K=6,5 meq/l Na=135 meq/l (la natrémie et la kaliémie sont normales)

**Le bilan lipidique :**

- Cholestérol total=1,7g/l
- La triglycéridémie=2,95 g/l (élevée)

**Le bilan infectieux=** (hémocultures ,sérologies virales ,ECBU) sont négatifs

**-Myélogramme:**

- présence de quelques grumeaux riches mais non étalés
- les mégacaryocytes sont présents
- le reste du frottis montre un sang médullaire dilué et assez riche
- les lignées érythroblastiques et neutrophiles sont respectivement présentes à 12% et 71%
- présence de 15% de lymphocytes et 2% d'éosinophiles

Englobement des érythroblastes par les macrophages avec une érythroblastose → Hémophagocytose

**L'écho-cardiographie** a montré une péricardite minime sans lésions valvulaires rhumatismales

**Et l'échographie abdominale** une splénomégalie minime micronodulaire

Le diagnostic de SAM a été retenu sur le tableau clinique, les données biologiques et les résultats histologiques en se basant sur les critères de PRESS-EULAR du SAM sur AS.

Traitement et évolution :

La patiente a été mise sous bolus de méthylprednisolone (solumedrol) pendant 3 jours avec une bonne évolution clinique et biologique, par la suite un relais par voie orale par de la prednisone à une dose de 15mg/j associé à un traitement adjuvant .

## **OBSERVATION 4 :**

### **Identité:**

- il s'agit du nourrisson Adam . N ,agé d'1 ans et 8mois, habitant Rabat vacciné selon le Pni

**Motif d'hospitalisation:** Fièvre prolongée

### **Antécédents:**

**Familiaux:** pas de notion de consanguinité parentale

- pas de cas similaire dans la famille

**Personnels:** grossesse menée à terme

- bon développement psycho-moteur
- vacciné selon le Pni

### **Histoire de la maladie:**

- le début de la symptomatologie remonte au 10/03/14 par l'installation progressive d'une fièvre isolée chiffrée à 39° ne répondant pas aux antipyrétiques + des adénopathies cervicales et inguinales
- la famille a consulté a plusieurs reprises à titre externe.
- L'enfant a été mis par la suite sous ATB à plusieurs reprises: une amoxicilline protégée et des macrolides mais sans amélioration.
- après 1ans le nourrisson a reconsulté dans notre formation pour fièvre prolongée journalière survenant par pics une éruption cutanée érythémato-maculeuse fugace au moment des pics fébrile ,des ADP

inguinales et cervicales et des arthralgies inflammatoires bilatérales du genou ,du poignet, des chevilles et du rachis cervical.

- le tout évoluant dans un contexte d' AEG et d' amaigrissement chiffrée à 2 kg/6 mois

### Examen physique

#### **Examen général:**

- l'examen clinique trouve un nourrisson conscient bien orienté dans le temps et l'espace , eupneique à 26 c/min et fébrile à 39,3°
- conjonctives légèrement décolorées
- P=10kg (-3DS) taille=80cm(-1DS)

#### **Examen articulaire** trouve

- Arthrite au genou siège d'épanchement important + une déformation des chevilles
- les petites articulations sont épargnées
- pas d'autres signes inflammatoires locaux

#### **Examen abdominale**

- abdomen distendu
- SMG ,mais pas d'HMG
- pas de masse palpable

#### **Examen pleuro-pulmonaire**

- présence de râles ronflants bilatéraux prédominant aux bases

### **Examen cardiovasculaire**

- B1 et b2 bien perçus au niveau des 4 foyers cardiaques
- pas de souffles ni de bruits surajoutés

### **Examen ganglionnaire**

- présence d'ADP cervicales et inguinales bilatérales
- le reste de l'examen est sans particularité

### En résumé

- en résumé il s'agit d'un nourrisson de 20 mois sans antécédents particuliers admis pour fièvre prolongée journalière accompagnée de rash cutané au moment des pics, d'arthrites des grosses articulations et ADP cervicales et inguinales le tout dans un contexte d'amaigrissement chiffré à 2kg/6mois.

### Les diagnostics à évoquer :

- arthrite systémique
- un syndrome d'activation macrophagique inaugurale d'AS
- hémopathie maligne
- infection

### Bilans fait

- -un **syndrome inflammatoire** avec une
- VS=70mm/1ere heure et une CRP=50 mg/l
- Une hypofibrinogénémie=0,65/l
- Hyper- ferritinémie=1980 mg/ml

**A la numération sanguine :**

- Une anémie inflammatoire ( hypochrome microcytaire) avec une Hb=7,9 g/dl un VGM=60,5 u<sup>3</sup>et un TCMH=16,5pg/ml
- des leucocytes sont normaux à 9000 éléments/mm<sup>3</sup>
- Thrombopénie à 70000 éléments/mm<sup>3</sup>

**Bilan infectieux :** ECBU (-)

- IDR(-) et BK(-)
- VIH(-)
- CMV(IgM+)

**-Bilan immunologique** AAN(-) ,LW(-)

**- Bilan lipidique :**les triglycérides sont à 2,78 g/l (élevés)

**-Ionogramme:** la fonction rénale est normale avec une urée=0,24 g/l et une Créatinine=4,3 mg/l

- La natrémie est à 136 meq/l et la kaliémie est à 5,17

**-Bilan hépatique :**

ASAT= 54 UI/l (1,5 fois la normale) les ALAT sont à 74 UI/l ( 3fois la normale) → cytolysse modérée

La PAL=260 UI/l ( élevée) et la Gamma- GT= 149 UI/l (élevée)

**-Bilan radiologique:**

**-Echocardiographie** = épanchement circonférentiel modéré en postérolatéral et minime en antéro-latéral avec une fonction ventriculaire normale

- **Echographie abdominale**= une SMG homogène avec une lame d'épanchement péritonéal.

-**Medullogramme**= Moelle riche sans signes d'hémophagocytose mais un SAM n'est pas écarté

SAM retenu a été retenu sur les nouveaux critères PRESS-EULAR

#### Traitement et évolution

Le patient a reçu du gancyclovir à raison de 100mg/j pendant 15j pour son infection et un bolus de la méthylprednisolone( solumedrol) à une dose de 300mg par bolus 3jours de suite puis relais par voie orale par de la prednisone à 10 mg/j.

L'évolution clinique a été marquée par la disparition des douleurs articulaires et de la fièvre et biologiquement il y eu une normalisation du bilan biologique sauf les transaminases après un recul de 2 mois .

En conclusion il s'agit d'un nourrisson atteint de SAM sur AS retenu sur la base de critères de PRESS-EULAR ,déclenché par une infection par cytomégalovirus et dont le traitement a consisté en des bolus de corticothérapie pendant 3 jours relayé par de la prednisone .

L'évolution a été bonne sans rechute.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF**

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Age	6 ans	8 ans	5 ans	1 ans 8mois
Sexe	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin
ATCDS	-traumatisme du poignet gauche en 06/2003 -fièvre typhoïde traité en 07/2003 -pas d'angines à répétition -mère traité pour tuberculose ganglionnaire en 2001 -consanguinité de 2 <sup>ème</sup> degré	-traitee pour tuberculose pulmonaire à l'age de 3 ans -notion de consanguinité de 1 <sup>er</sup> degré	- intolérance aux protéines de lait de vache -pas de notion de contage tuberculeux - hospitalisée à chawen pour arthrite de la cheville -pas de notion de consanguinité parentale	-Pas d'ATCDS particuliers
Motifs d'hospitalisation	Fièvre continue	Polyarthralgies + ADP	Arthralgies+fièvre prolongé	Fièvre prolongé
Signes Généraux	-Fièvre 39 ° -pale -asthénique -conjonctives décolorées	-Fièvre à 39° -asthénie généralisé -amaigrissement non chiffré -conjonctives décolorées	Fièvre à 38,5° -conjonctives décolorées -asthénie	-Fièvre à 39,3° -amaigrissement chiffrée à 2 kg/6 mois
Signes fonctionnels	Arthrites grosses articulations (genoux ,chevilles, poignets) polypnée	-Arthrites des grosses articulations (genou,hanche,cheville) -prurit généralisé+ selles décolorées+urines foncés -épistaxis 1episode/mois -douleurs abdominales diffuses	- fièvre prolongé rebelles aux antipyrétiques usuels -arthrites des grosses articulations	-fièvre prolongée hectique -une éruption cutanée érythémato-maculeuse fugace au moment des pics fébrile -arthrites bilatérales du genou ,du poignet, des chevilles et du rachis cervical.
Signes physiques	Genoux tuméfiés inflammatoires du coté gauche +limitation de la flexion des genoux avec une distance talon-fesses>10 cm -synovites des poignets +synovites des MTC et des IPP Râles bronchiques Polypnée FC=40cycle/min Tachycarde Fc=114 bat/min	-lésions cutanées -ADP (inguinal ,axillaire, cervical) douloureuses et inflammatoires -râles sous-crépitants -arthrites des petites articulations (IPP) des 2 mains -arthrites des grosses articulations (hanches, genoux, chevilles) -SMG/ HMG discrète -contact lombaire +	- polyADP cervicales et inguinales infra-centimétriques	- arthrite du genou avec épanchement important +déformation des chevilles -SMG -râles ronflants bilatéraux prédominant à la base -ADP cervicales et inguinales bilatérales
Bilans radiologiques	Rx thoracique	Cardiomégalie avec foyers pulmonaire	N	N

*Le syndrome d'activation macrophagique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'enfant*

	Rx articulaire	-Remaniement des têtes fémorales -Irrégularité du cotyle gauche -Pincement de l'interligne articulaire Scanner du bassin : -Osteonécrose des 2 têtes fémorales	Au niveau des mains et poignets : discret épaissement des parties molles en regard de la styloïde radiale au niveau des pieds : déminéralisation en bande de l'extrémité inférieure du tibia et du péroné	N	N
	Echographie abdominale	N	SMG	SMG micro-nodulaire	-une SMG homogène + ascite minime
	Echographie cardiaque	Cardiomyopathie dilatée	-Épanchement péricardique circonferentiel et épanchement en latéro-droit	-épanchement péricardique minime -absence de lésions valvulaires rhumatismales	-épanchement circonferentiel modéré en postéro-latéral et minime en antéro-latéral avec une fonction ventriculaire normale
Biologie	NFS	-Hb=11,5 VGM=71 TCMH=22 -GB= 4200 -Pq=125000	-Hb=8 g/dl VGM=66 TCMH=20 -GB=3600 - Pq=126000	- Hb=8,8 g/dl VGM=74,2 um3 TCMH=23,9 pg/ml -GB= 9360 -Pq= 344000 élém/mm3	-Hb=7,9 VGM= 60,5 TCMH= 16,5 -GB= 9000 -Pq=70000
	VS	25	25	84	70
	CRP	10	10	60	50
	Fibrinogène	0,9	1,2	5,20	0,65
	Ferritine	55000	17000	2599	1980
	Bilan hépatique	ASAT= 165 ALAT=135 PAL=101	ASAT= 51 ALAT= 170 PAL=1189	ASAT= 525 UI/l ALAT= 370 UI/l PAL= 289 UI/l GGT= 149 UI/l	ASAT= 54 ALAT=74 PAL= 260 GGT=149
	Bilan lipidique	TG=2,5 Cholestérol total =2,14	TG=3,77 Cholestérol total=1,5	-TG= 2,95 g/l -Cholestérol total= 1,57	TG=2 ,78
	Bilan immunologique	-FR (-) -AAN(-) -Anti -ADN (-)	-FR(-) -AAN(-)	-FR(-) -AAN négatifs -AC ADN négatifs	-FR(-) -AAN (-)

*Le syndrome d'activation macrophagique dans les maladies inflammatoires chroniques de l'enfant*

	Hémostase	Normal	TP=64,7 % TCK=37/33	Normal	Normal
	Bilan infectueux	ECBU (-) Hémoculture (-) Sérologies virales : CMV(-) EBV(-)	Hémoculture (-) ECBU (-) Sérologies virales : CMV(-) EBV(-)	Hémocultures( -) sérologies hépatiques (-) CMV(-) EBV(-) ECBU stérile	ECBU (-) IDR(-) et BK(-) VIH(-) CMV(+)
	Ionogramme sanguin	Na+= 139,5 K+= 3,8 Urée= 0,15 Créatinine=7 protéinurie de 24H=N	Na+=128 meq/l K+=4,7 Urée=0,2g/l créatinine=3 -protéinurie de 24H=N	Na+= 134 meq/ K+= 6,5 Urée= 0,23 g/l Créatinine= 4,4 -protéinurie de 24H=N	Na+= 136 K+= 5,17 Urée= 0,24 Créatinine=4,3 -protéinurie de 24H=N

<p>Medullogramme</p>	<p>Erythroblastose+infiltration histiocytaire+englobement des érythrocyte par des macrophage → Hémophagocytose</p>	<p>-moelle richement cellularisée les mégacaryocytes sont nombreux les lignées érythroblastiques et granulocytaires sont bien représentées et matures normalement il n' a pas été observé de macrophages activés--&gt; aspect d'une moelle normale</p>	<p>-présence de quelques grumeaux riches mais non étalés -les mégacaryocytes sont présents -le reste du frotti montre un sang médullaire dilué et assez riche - -les lignées érythroblastique et neutrophile sont respectivement présente à 12% et 71% -présence de 15% de lymphocytes et 2% d'éosinophiles -Englobement des érythroblastes par les macrophages →Hémophagocytose</p>	<p>- Moelle riche sans signes d'hémophagocytose</p>
----------------------	--	--	--	---

<p>Traitement et évolution</p>	<p>-<u>pneumopathie</u> -&gt; <b>Antibiothérapie</b> - <u>cardiomyopathie</u> -&gt; <b>Digitalique+Inhibiteur de l'enzyme de conversion -SAM-&gt; bolus de methylprednisolone (500mg/j pendant 3j de suite)+ ciclosporine</b> <b>Evolution favorable</b> 6mois après :<u>nouvelle poussée de l'AS</u> <b>Bolus de methylprednisolone+prednisone</b> <b>→ Methotrexate+ciclosporine</b> pendant 1 an Syndrome cushoide et problème de sevrage <b>Biothérapie :</b> Ethanercept pendant 6 mois -&gt; <b>sans amélioration</b> Anakinra-&gt; <b>évolution favorable</b></p>	<p><u>SAM</u>-&gt;<b>3 bolus de methylprednisolone puis prednisone 20 mg/j + traitement adjuvant</b>(calcium, potassium,RSS) +ciclosporine (néoral) <b>50mg /j</b> <b>→ Disparition de la symptomatologie</b> <u>-Nouvelle rechute de l'AS en 2011 :Methotrexate+corticothérapie</u> <b>pic</b> -Persistance de la symptomatologie articulaire -2014 <b>biothérapie</b> : Ethanercept pendant 6 mois-&gt; sans amélioration Introduction de l'Anakinra en 2015 <b>Evolution favorable</b></p>	<p><u>-SAM :</u> -Traitement antiviral pour l'infection au CMV <b>-3 bolus de solumedrol /j pendant 3j+ prednisone per os+traitement adjuvant</b> <b>Bonne évolution clinique et biologique</b></p>	<p><u>-SAM</u> :<b>3 bolus de solumedrol</b> 3 j de suite et relais par <b>prednisone</b> <b>Evolution favorable</b></p>
--------------------------------	--	---	---	--

## **II-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :**

### **1-Fréquence**

Le nombre de cas hospitalisés pour maladies inflammatoires dans notre formation durant notre période d'étude est de 1248 cas avec une prédominance pour l'arthrite idiopathique dans sa forme systémique dont 181cas .

Le nombre de malades ayant développé le SAM dans cette population a été de 6 cas avec une moyenne de 0 ,46 cas par an .

Ce qui représente une incidence de 0 ,48 % de SAM pour l'ensemble des maladies inflammatoires et 3,31% dans l'arthrite systémique plus particulièrement.

**Tableau 3** : incidence du SAM

<b>pathologie</b>	<b>cas</b>	<b>pourcentages</b>
Maladies inflammatoire	1248	0,48 %
Arthrite systémique	181	3,31%

## 2-répartition par âge et sexe :

### a-Age :

Dans notre série l'âge moyen des enfants est de 5 ans et 3 mois avec des extrêmes allant d' 1 ans et 8 mois à 8 ans

Tableau 4 : Répartition du SAM selon les tranches d'âges

Tranches d'âges	Nombres de cas	Cas (%)
Nourrisson	1 cas	25
Age préscolaire	2 cas	50
Age scolaire	1 cas	25
Adolescence	0 cas	0

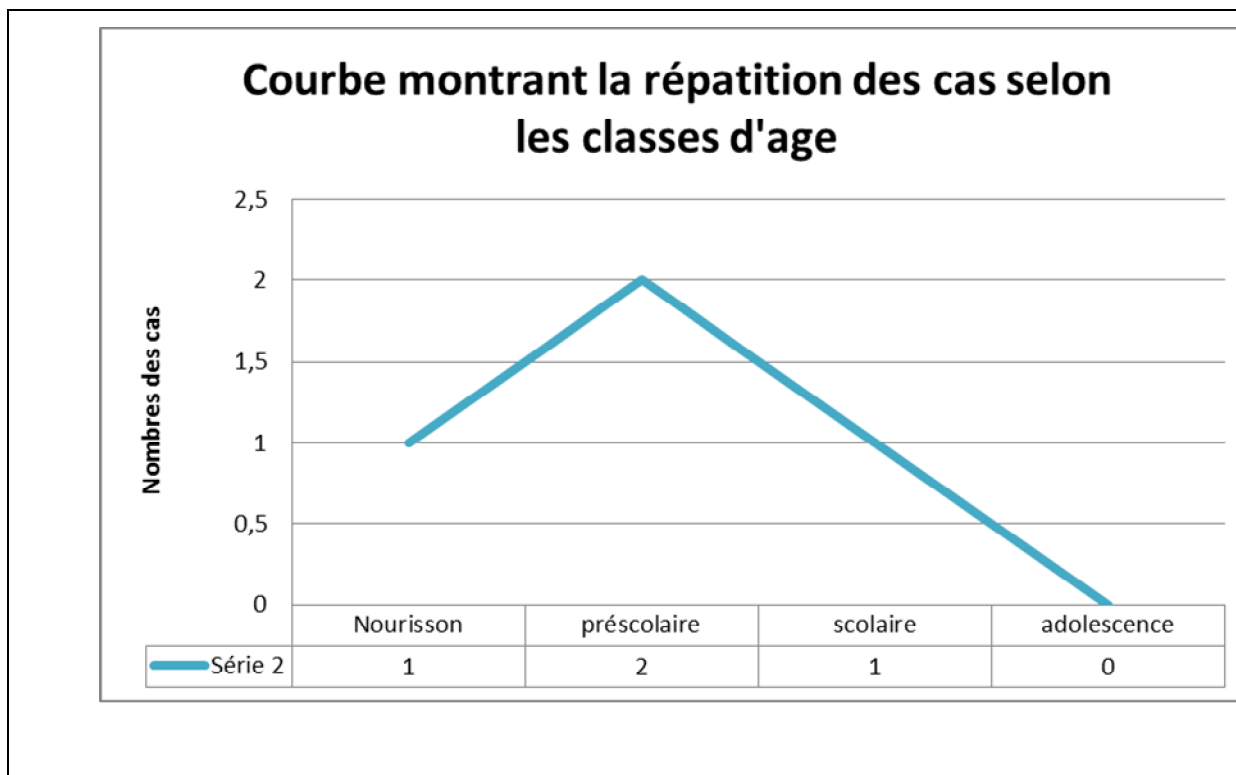
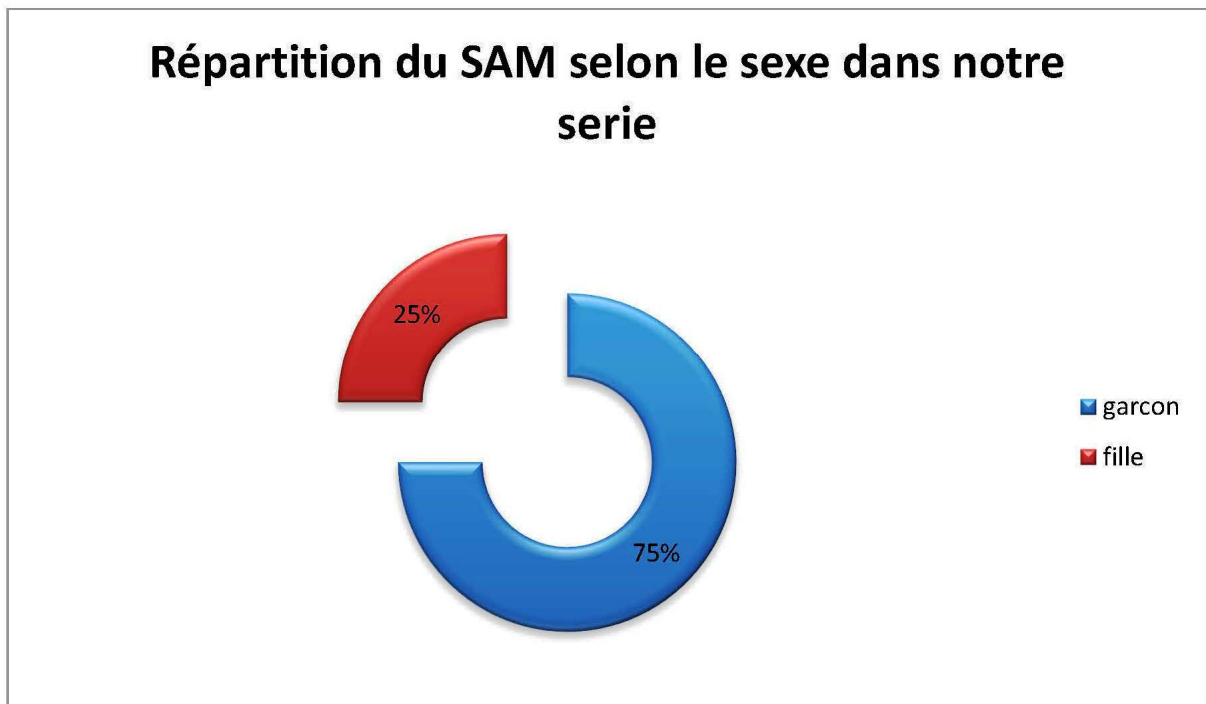


Figure 4: répartition des cas selon les tranches d'âges

**b-répartition selon le sexe :**

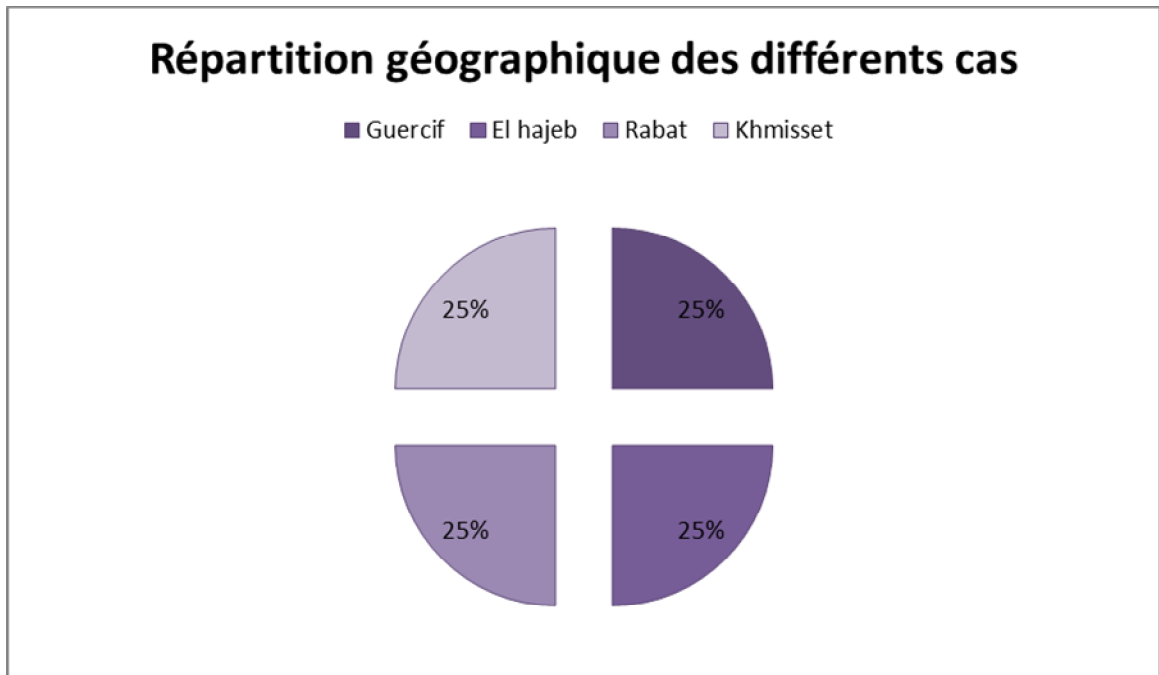
- la répartition du SAM selon le sexe dans notre série montre une prédominance masculine avec 3 garçons et 1 fille
- le sexe ration est de 3



**Figure 5:** Répartition selon le sexe en pourcentage

**c-Origine géographique :**

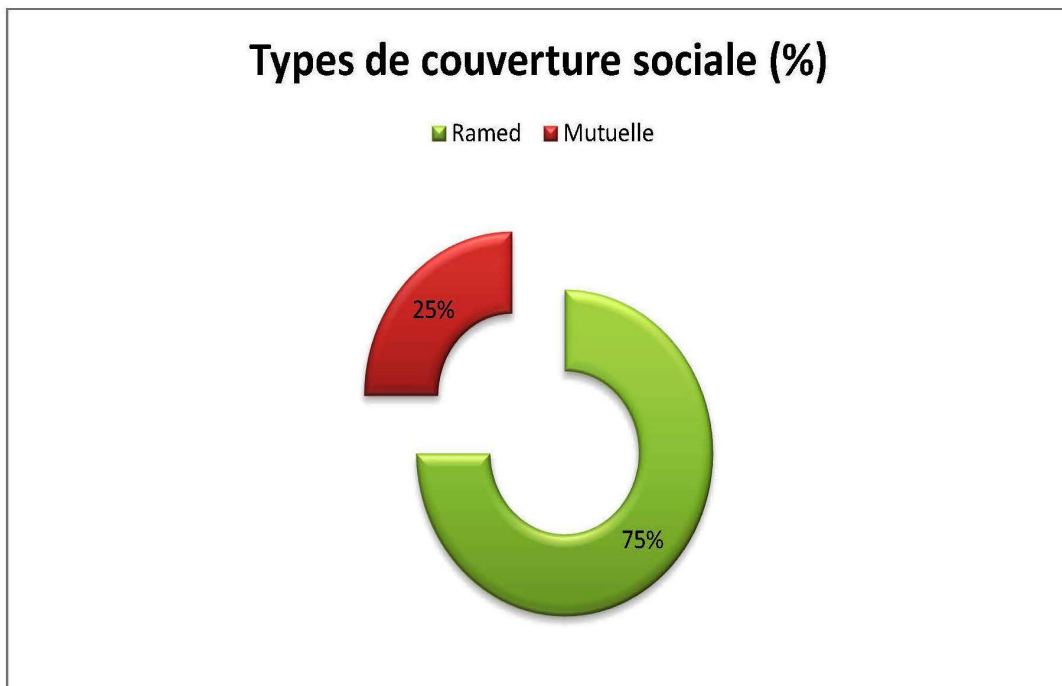
Les enfants proviennent de différentes régions du Maroc



**Figure 6:** Répartition géographique des cas de SAM de notre série

**d-Couverture sociale :**

- Nos patients sont tous sous couverture sociale .
- 3 sont ramédistes et 1 patient est mutaliste .



**Figure 7 :** types de couvertures médicales chez nos patients

### **III-ETUDE CLINIQUE :**

#### **A-ATCDS :**

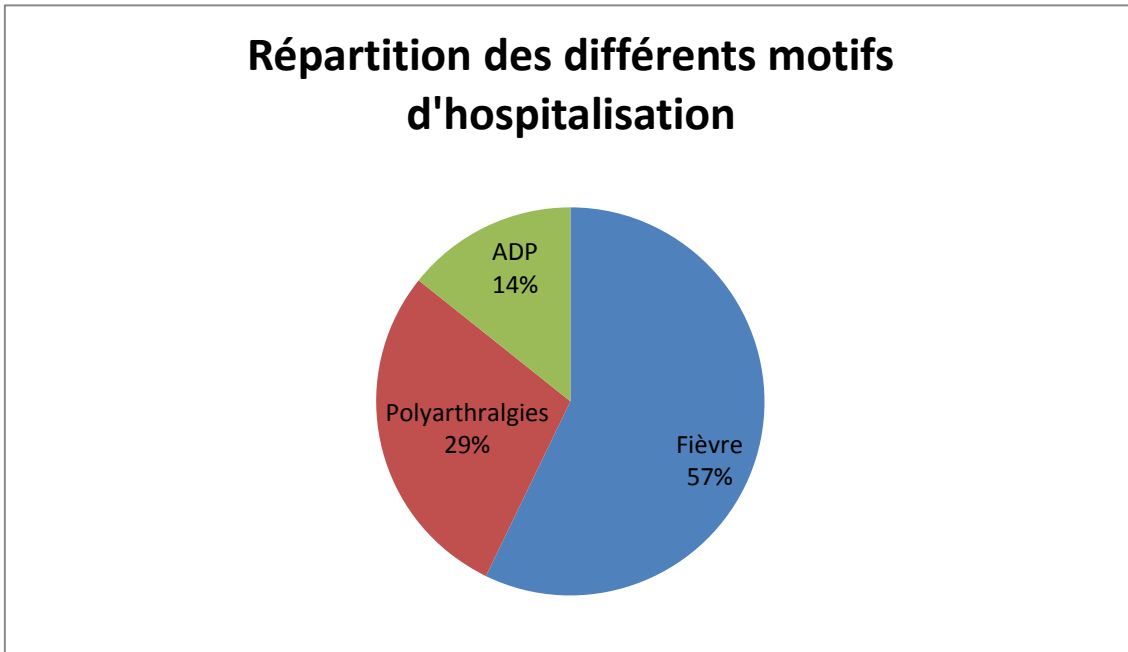
- 3 de nos patients sont suivis pour arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique.
- 2 ont une notion de consanguinité parentale
- et 1 des patients a déjà été atteint de tuberculose et traité à l'âge de 3 ans

#### **B-Motif de consultation :**

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

**Tableau 5:** les différents motifs de consultations

<b>Les symptômes</b>	<b>NB de cas</b>	<b>Pourcentages (%)</b>
Fièvre prolongé	4	100
polyarthralgies	2	50
ADP	1	25



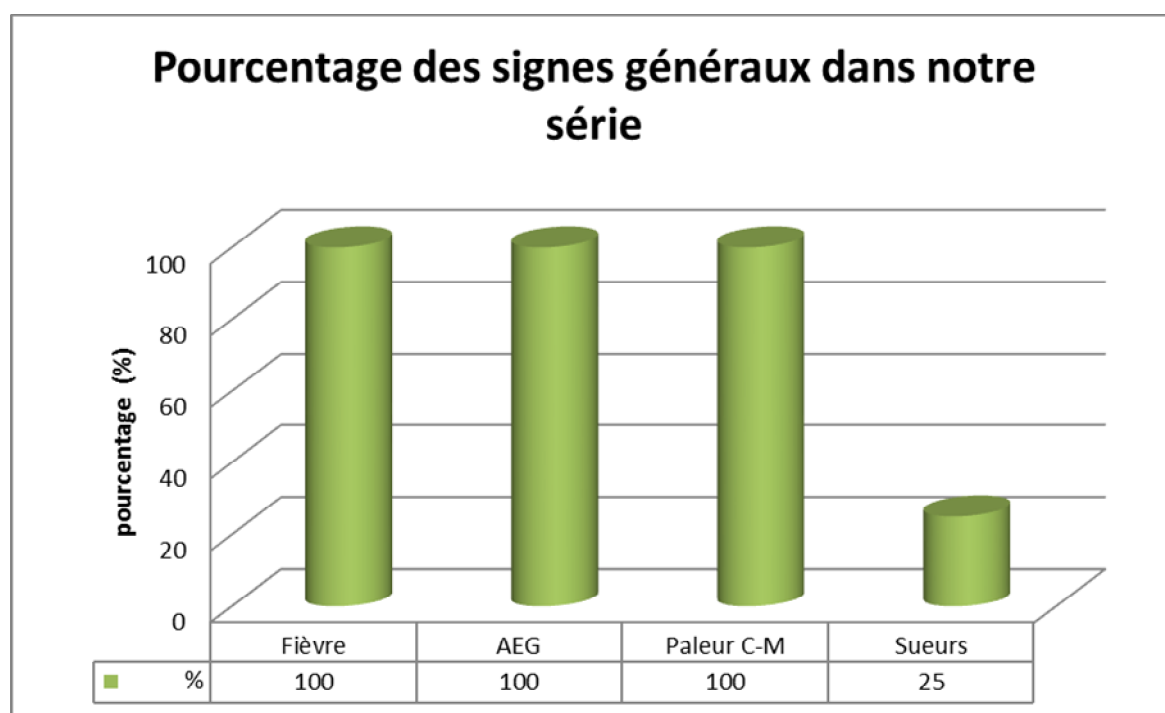
**Figure 8 : Répartition des différents motifs d'hospitalisation**

## C-signes généraux

tous nos patients présentaient une fièvre et une altération de l'état général .

**Tableau 6:** les signes généraux retrouvés chez les cas étudiés

Signes Généraux	Nb de cas	%
Fièvre	4	100
AEG	4	100
Paleur cutanéomuqueuse	4	100
Sueurs	1	25



**Figure 9:** Pourcentage des signes généraux dans notre série

## **D-Signes Fonctionnels**

Les signes retrouvés chez nos patients sont :

- **-signes articulaires** : - Polyarthralgies inflammatoires des grosses articulations dans **4 cas**.
- **-Signes digestifs** : -douleurs abdominales diffuses dans **1 cas**
- **-Selles décolorées** dans **1 cas**
- **Signes pulmonaires** : dyspnée dans **1 cas**
- **Signes hémorragiques** : épistaxis dans **1 cas**
- **Signes cutanés** : dans **2 cas** avec -prurit dans 1 cas  
-éruption cutanée érythémato-maculeuse dans 1 cas

**Tableau 7** : les signes fonctionnels rapportés chez nos patients

<b>Signes Fonctionnels</b>		<b>Nbres de cas</b>	<b>%</b>
Signes articulaires	Polyarthralgies	4	100
Signes digestifs	Douleurs abdominale	1	25
	Selles decolorés	1	25
Signes pulmonaires	Dyspnée	1	25
Signes hémorragiques	Epistaxis	1	25
Signes cutanés	Prurit	1	25
	Eruption	1	25

## **E-Signes physiques :**

### **Retard staturo-pondéral**

- retard staturo-pondéral retrouvé chez 2 cas
- retard pondéral isolé de l'ordre de -2 DS chez 1 cas

## **F-Organomégalie :**

- la splénomégalie a été présente chez la moitié des patients (50%)
- l'hépatomégalie a été retrouvée chez 1 patient(25%)
- les ADP ont été présentes également chez le 3/4 des patients, elles sont multiples, douloureuses et de siège cervical, inguinal et axillaire chez 1 patient et uniquement cervical et inguinal chez 2 patients.

## **G-Manifestations cutanées :**

étaient présentes chez la moitié des patients(50%) de notre série sous formes de lésions de grattage et d'éruption érythémateuse

## **i-Manifestations articulaires :**

- Elles étaient présentes chez  $\frac{3}{4}$  **des patients** de notre série sous forme de :
- Arthrites des grosses articulations :
- polyarthrites des grosses articulations (genoux, chevilles, hanches) dans 1 cas arthrites au niveau des genoux et des chevilles dans 1 cas arthrite du genou dans 1 cas
- synovites des petites articulations de la main (IPP, MCP) dans 2 cas

### **j-Manifestations pulmonaires :**

Etaient retrouvées également chez  $\frac{3}{4}$  des patients :

-polypnée +râles bronchiques dans 1 cas.

- sous-crépitants dans 1 cas.

-Râles ronflants dans 1 cas.

### **K-Autres :**

Contact lombaire (+) chez 1 patient œdème des membres inférieurs chez 1 patient

**Tableau 8** :les signes physiques chez nos patients

<b>Signes physiques</b>		<b>Nb de cas</b>	<b>(%)</b>	
Splénomégalie		2	50	
Hépatomégalie		1	25	
ADP		3	75	
Manifestations articulaires	arthrites des grosses articulations	3	75	75
	Arthrites des petites articulations	2	50	
Manifestations pulmonaires		3	75	
Syndrome oedémato-ascitique		1	25	
Contact lombaire (+)		1	25	

## **IV-ETUDE PARACLINIQUE :**

### **A-Bilan biologique :**

#### **a-Bilan hématologique :**

- -la vs était accélérée dans 100 % des cas avec une valeur minimale de 25mm/1H
- La valeur moyenne était à 51 mm/1ere heure
- La CRP était élevée dans les 4 cas (100%) avec une valeur moyenne de 32,5 mg/l
- Une hypofibrinogénémie dans 3 cas (75%) et une fibrinogénémie élevée dans 1 cas

**Tableau 9:** Valeurs des différents paramètres de l'inflammation de notre série de cas

<b>Paramètre de l'inflammation</b>	<b>Cas 1</b>	<b>Cas 2</b>	<b>Cas 3</b>	<b>Cas 4</b>
VS	25	25	84	70
CRP	10	10	60	50
Fibrinogène	0,9	1,2	5,2	0,65

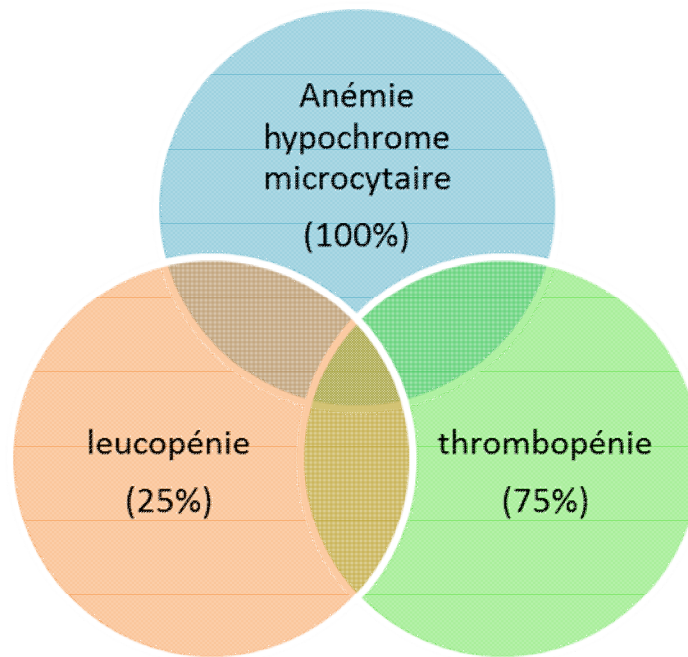
**b. L'Hémogramme a révélé**

- Une **anémie inflammatoire** chez tous nos patients (100%)

**Tableau 10:** les valeurs de l'HB chez nos patients

	<b>Cas 1</b>	<b>Cas 2</b>	<b>Cas 3</b>	<b>Cas 4</b>
Hb (g/dl)	11,5	8	8,8	7,9
VGM (um3)	71	66	74,3	60,5
TCMH (pg)	22	20	23,9	16,5

- Une **leucopénie** a été remarqué dans 1 cas (25%) avec une valeur de 3600 éléments/mm<sup>3</sup> et une valeur normale dans 3 cas .
- Une **thrombopénie** a été retrouvée chez 3 patients de notre série (75%)
- Le frottis sanguin a démontré : - l'absence de blastes  
-la présence micro-plaquettes



**Figure 10:** données récapitulatives de l'hémogramme

### **B-Bilan hépatique :**

**Bilan de cytolyse :** ASAT/ALAT

**Une cytolyse** a été retrouvée dans les 4 cas (100%)

LDH faite chez 1 patient élevée d'une valeur de 801 ui/l

**Bilan de cholestase :**

- PAL était élevée chez tous les patients avec une moyenne de 459,75 ui/l, une valeur maximale de 1189 ui/l et minimale de 101 ui/l.
- GGT ont été prélevés chez juste 2 patients et élevées chez les 2
- Pas d'hyperbilirbinémie dans notre série

**Tableau 11:** Résultats du bilan hépatique

<b>Bilan hépatique</b>	<b>NB de cas</b>	<b>%</b>
Transaminases élevées	4	100
PAL ou GGT élevées	4	100
LDH	Faite chez 1 patient	---

**c- Bilan d'hémostase :**

Un taux de TP était bas chez 1 patient soit un pourcentage de 33,3 % et la TCK était allongée chez un patient.

**d-Bilan lipidique :**

Une hypertriglycéridémie était retrouvée chez 100 % des patients avec 3,77 comme valeur la plus élevée.

Le dosage du cholestérol total a été effectué chez 3 patients avec comme résultat une hypercholestérolémie chez 2 patients soit 66,6% des cas .

**e- Ferritinémie :**

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez les 4 patients avec une hyperferritinémie dans les 4cas (100%) et un taux allant jusqu' à 55000ng/ml .

**f-Ionogramme sanguin :**

- **la protidémie** : taux normal chez tous les patients
- une **hyponatrémie** chez 2 patient soit 50%
- **la fonction rénale** : correcte chez tous les cas

## **G-dosage du sCD 25 et l'activité NK :**

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

**Tableau12** : Récapitulatif des bilans biologique fait dans notre série

<b>Bilan</b>	<b>Nb de cas</b>	<b>%</b>
VS	4	100
CRP	4	100
Anémie hypochrome microcytaire	4	100
thrombopénie	3	75
leucopénie	1	25
hypertransaminasémie	4	100
PAL ou GGT élevées	4	100
Hyperferritinémie	4	100
Hyponatrémie	2	50
Fontion rénale	Normale	
TP abaissé	1	25
TCK allongé	1	25
hypertriglicéridémie	4	100
hypercholestérolémie	2	66,6

## **B-Données de l'imagerie :**

**Radiographie thoracique :** a été anormal chez 1 cas (25%) ou elle a montré une cardiomégalie avec des foyers pulmonaire

### **Echographie abdominale :**

a été réalisée chez tous les patients

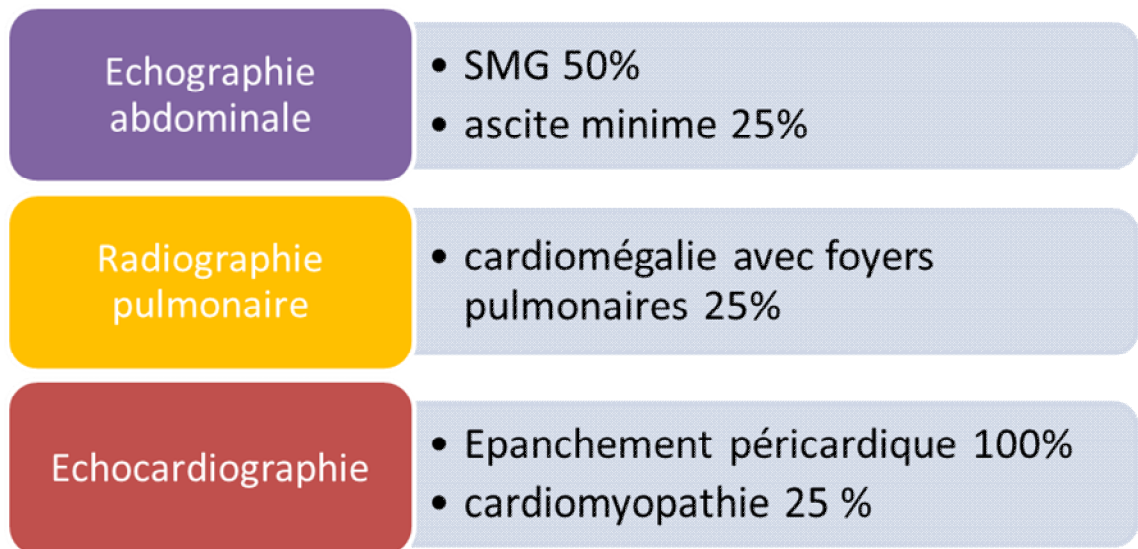
Elle a montré : → **SMG** dans 2 cas (50%)

**Ascite minime** dans 1 cas (25%)

**Echocardiographie :** anormale dans les 4 cas

→**Cardiomyopathie dilaté** chez 1 cas (25%)

→**Épanchement péricardique** chez 3 patients (75%)



**Figure11 :** Récapitulatif des bilans morphologiques effectués dans notre série

### **C- Etudes cyto-histologique :**

Etude cytologique : **Médullogramme** :

Tous nos patients avaient bénéficié d'un médullogramme

Hémophagocytose chez 2 patients (50%)

### **D-Bilans immunologiques :**

AC anti-nucléaire (-) chez tous nos patients

AC anti-ADN : (-)

Facteur rhumatoïde : réalisé chez 4 patients (-)

ASLO : réalisé chez 2 patients (-)

### **E-Bilan infectieux :**

**ECBU** :réalisé chez 4 patients, négatif dans les 4 cas

**IDR et BK** : réalisées chez 1 patient : négatives

**Sérologies** :

**Sérologie hépatique** : négative chez 1 cas chez lequel elle a été réalisée

**CMV** : réalisée chez 4 patients, positive chez 1 patient

**EBV** :réalisée chez 4 patient : négative

**VIH** : réalisé chez 1 patient ; négative

**Hémocultures** : négatives dans les 4 cas .

## **V - CRITERES DIAGNOSTIQUE :**

Les critères diagnostics qui ont été utilisés dans notre étude sont les suivants :

Les critères diagnostics du SAM dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique approuvés en Décembre 2015 par l'EULAR et l'ACR

<b>Les critères</b>	<b>CAS 1</b>	<b>CAS 2</b>	<b>CAS 3</b>	<b>CAS 4</b>
Fièvre	+	+	+	+
AS ou suspicion d'AS	+	+	+	+
Hyperferritinémie >684 ng/l	+	+	+	+
+ au moins 2 critères suivants				
Thrombopénie <181000 éléments/mm <sup>3</sup>	+	+	-	+
TG>1,56 g/dl	+	+	+	+
ASAT>48 ui/l	+	+	+	+
Fibrinogène <3,6 g /dl	+	+	-	+

Critères diagnostics de HENTER 2007 dans notre série

	<b>Cas 1</b>	<b>Cas 2</b>	<b>Cas 3</b>	<b>Cas 4</b>
Fièvre	+	+	+	+
SMG	+	-	-	+
Pancytopénie ou bicytopenie	+	+	-	+
Hypertriglycémie TG > 3 mmol/l Et/ou Hypofibrinogémie Fib < 1,5 g/l	+	+	+	+
Activité NK basse ou absente	NF	NF	NF	NF
Ferritinémie > 500ug/l	+	+	+	+
CD25 (recepteur IL 2) soluble ≥ 2400 ui/ml	NF	NF	NF	NF
Hémophagocytose	+	-	+	-
Total	6	4	4	5

NF= non fait

## **VI- TRAITEMENT :**

### **Traitement symptomatique :**

Une antibiothérapie à base de **ceftriaxon+Gentamycine** a été prescrite dans 1 cas atteint de pneumopathie.

Un traitement à base de **digitalique +inhibiteur de l'enzyme de conversion** a été prescrit dans 1 cas devant une cardiomyopathie dilatée .

### **Traitement curatif :**

#### **- Corticothérapie :**

Sous forme de bolus de solumedrol relayé par voie orale par la prednisone associée à un traitement adjuvant chez les 4 patients (100%)

- la ciclosporine a été utilisée chez 2 patients (50%)
- le MTX a été donné à 2 patients (50%)
- la biothérapie a été utilisée chez 2 patients :

L'éthanercept chez 2 patients (50%)

Et l' Anakinra chez 2 patients (50%)

## **VII -EVOLUTION :**

L'évolution a été favorable chez tous les patients (100%)

**En résumé :**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 4 cas ayant présenté un SAM sur AS .

Un SAM a été déclenché par l'activité de la maladie dans 1 cas, 2 par l'association d'AINS et un autre par une infection au cytomégalovirus.

Le Diagnostic a été retenu sur les critères de PRESS-EULAR sur AS .

2 d'entre eux avaient une hémophagocytose sur medullogramme (50%).

Le traitement symptomatique a été donné à 2 patients (50%)

Le traitement curatif avait consisté en une corticothérapie en bolus pendant 3 jours relayé par de la prednisone en per os pour tous les patients (100%).

Elle a été associée à de la ciclosporine chez 1 patient.

L'association de ciclosporine et méthotrexate a été prescrite pour un patient.

Une biothérapie à base d'éthanercept et d'anti-IL1 chez 2 patients (50%)

L'évolution a été bonne dans tous les cas sans aucune récurrence du SAM et sans aucun décès.



## *Discussion*



## **I-EPIDEMIOLOGIE:**

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie rare mais sous-estimée qui se voit dans différentes maladies inflammatoires chez l'enfant tel le lupus érythémateux disséminé, la maladie de kawasaki, la fièvre méditerranéenne familiale plus récemment mais surtout dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique [23].

### **1 .Incidence - prévalence:**

Les rares études d'incidence sont surtout rétrospectives et limitées par la nécessité des documents cytologiques pour inclure les malades et les difficultés pour définir la population pertinente à étudier. La fréquence des ces cas observés dans certaines séries autopsiques suggère que l'incidence du SAM est plus élevée qu'il n'est généralement reconnu [21].

L'incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an incluant les SAM pédiatriques mais aussi ceux de l'adulte [42].

Une étude Suédoise note une incidence d'1 cas /an par million d'enfants [10]  
L'analyse des 8 plus grandes séries publiées trouve une maladie systémique chez 7,2 % des enfants atteints de SAM [1].

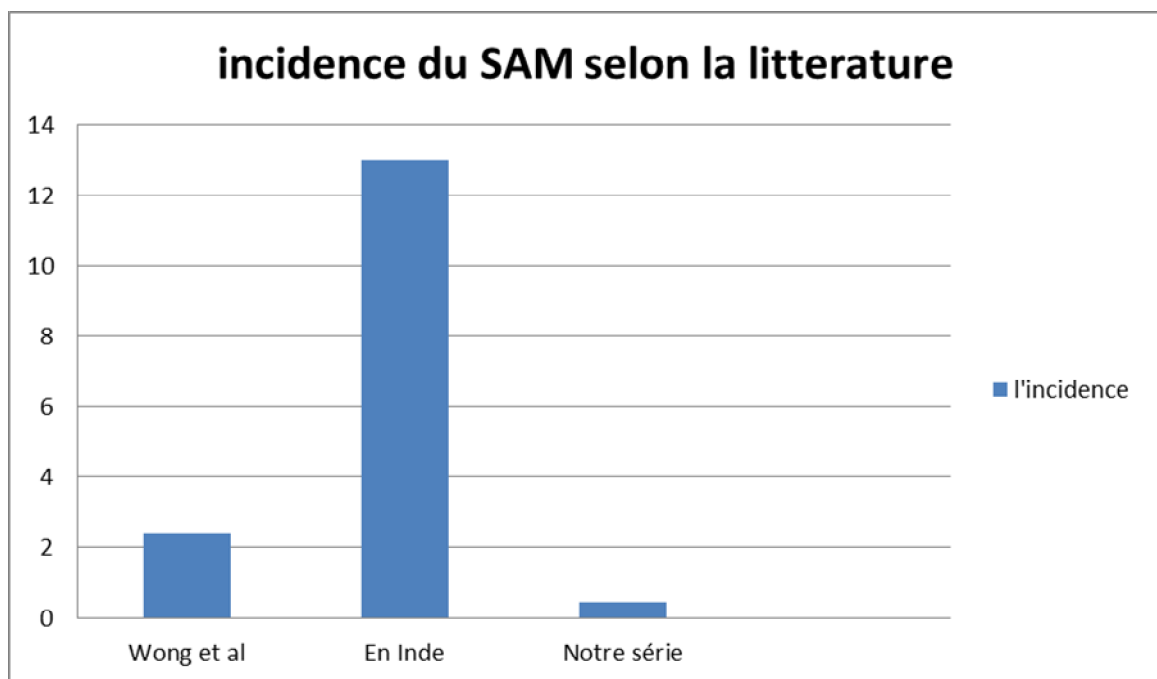
Selon une études Indienne faite en 2012 ,il se voit dans environ 7-13% des patients souffrant d'AJIs et jusqu'à un tiers des patients souffrant AJIs actifs avec une mortalité rapportée de 8-22 % [14].

Plusieurs cas de LED avec SAM sont signalés dans la littérature avec une fréquence de 2,4% dans la série de WONG et AL comprenant 250 patients lupiques suivis pendant 3 ans et demi.

Dans notre série :

il n'a été rapporté que 6 cas d'enfants atteints de SAM sur une maladie inflammatoire pour une période de 13 ans avec une incidence de 3,31% de SAM dans les AS ce qui représente un pourcentage de 0,48 % pour l'ensemble des maladies inflammatoires.

Nous pensons que cette fréquence est très probablement biaisée par la méconnaissance de ce syndrome notamment par les pédiatres.



**Figure 12 :** Incidence du SAM selon les différentes études

## **2. Age/sexe ;**

Il n'existe pas d'âge de prédilection à la survenue du syndrome d'activation macrophagique, il peut survenir à tout âge. Toutes les populations sont touchées, mais la fréquence des affections associées peut être variable en fonction de la population considérée :

- Dans une étude française faite en 2001 l'âge varie d'1ans à 18 ans avec un âge moyen de 10 ans avec une prédominance féminine : Sexe ratio 1,6 [15].
- Une étude française Ravelli faite en 2002 l'age moyen est de 11ans avec une prédominance féminine [10].
- une étude brésilienne (à Rio de Janeiro en 2004) montre un age moyen de 8 ans et 4 mois [25].
- une étude marocaine faite à Ibn Rochd en 2006 a démontré que le SAM atteint les filles et les garçons de façon égale[24]
- et une nouvelle étude de Ravelli et Al (2012)tend vers une prédominance féminine [23]

**Table 1.** Demographic characteristics of the 362 patients with systemic JIA with MAS\*

Sex	
Female	208 (57.5)
Male	154 (42.5)
Age at onset of systemic JIA, median (IQR) years	5.3 (2.7, 10.1)
Duration of systemic JIA at MAS onset, median (IQR) years	0.3 (0.1, 2.6)
Patients with MAS at systemic JIA onset†	77 (22.2)
Geographic origin of the patients	
Europe	179 (49.4)
North America	72 (19.9)
Asia	66 (18.2)
Latin America	42 (11.6)
Africa	2 (0.6)
Oceania	1 (0.3)
Subspecialty of participating physicians	
Pediatric rheumatology	283 (78.2)
Pediatric hemato-oncology	79 (21.8)

\* Except where indicated otherwise, values are the number (%). JIA = juvenile idiopathic arthritis; MAS = macrophage activation syndrome; IQR = interquartile range.

† Data were available for 346 patients.

**Figure13 :** les caractéristiques démographiques de 362 patients atteint de SAM sur AJIs [26]

<b>Etude</b>	<b>Stephen (2001) [ 15 ]</b>	<b>Ravelli (2002) [ 10 ]</b>	<b>Rio de Janeiro (2004) [25 ]</b>	<b>Ibn Rochd (2006) [24 ]</b>	<b>Ravelli et Al (2012) [23]</b>	<b>Dans notre serie</b>
<b>Age</b>	10 ans	11 ans	8 ans et 4 mois	-	-	5 ans et 3 mois
<b>Sexe</b>	Prédominance féminine	Prédominance féminine	-	égal	Prédominance féminine	Prédominance masculine

**Tableau 13** : tableau comparatif de l'âge et le sexe selon les différentes études

### **3-SAM entre AJIs et LED [43] :**

une étude britannique faite en Avril 2010 rapporte que le SAM survient surtout dans les premières phases de l'AJIs lorsque la maladie est encore active et dans certains cas peut constituer la manifestation inaugurale de la maladie .

Ce phénomène est rare dans le LED

Dans notre série :

Tous nos malades étaient suivi pour AJIs

<b>Cas</b>	<b>Cas 1</b>	<b>Cas 2</b>	<b>Cas 3</b>	<b>Cas 4</b>
<b>Survenue du SAM après</b>	6 <sup>ième</sup> mois	7 <sup>ième</sup> mois	1 <sup>er</sup> mois	1 année et 1 mois

#### **4-Facteurs déclenchant :**

Un certain nombre de facteurs déclenchants ont été identifiés dans le SAM

##### **a-Les médicaments :**

##### **AINS [22,43] :**

L'introduction d'un AINS à forte dose et surtout son association avec un autre AINS est un facteur déclenchant souvent retenu dans le SAM .Parmi les AINS incriminés on note l'Indométacine et surtout l'acide acétylsalicylique . Les altérations hépatiques observées dans le SAM ont été attribuées à l'utilisation des salicylés en particulier lorsque ceux-ci sont utilisées à doses élevée .Ces altérations sont réversibles après suppression de l'aspirine .lorsqu'une biopsie hépatique a pu être réalisée une infiltration par des cellules mononuclées et une hyperplasie des cellules de kupffer contenant parfois des pigments ont été retrouvées .

##### **La sulfazalazine [45] :**

1cas d'activation macrophagique a été rapporté dans une étude japonaise suite à la prise de sulfazalazine démontrant la possibilité que cette molécule soit responsable par l'immunodépression et la réactivation du virus Epstein-barr selon cette étude . **La Vancomycine[36] :**

Une étude turque faite en 2007 a démontré l'implication de la vancomycine comme facteur déclenchant chez 4 patients atteint d'AJIs . **Les anti-épileptiques[33] :**

C'est le cas d'un enfant âgé de 8 ans et 3 mois souffrant d'épilepsie et qui a présenté 2 semaine après le début du traitement par de la Lamotriguine une éruption cutanée suivie 1 mois après par une défaillance hépatique avec présence d'hémophagocytose sur une ponction médullaire ,le tout sans infection évidente.

Ceci est également vrai pour la phénitoïne.

**Ethancercept [45] :**

L'utilisation d'anti TNF- $\alpha$  comme traitement dans les maladies inflammatoires a été responsable de l'apparition d'une hémato-phagocytose chez quelques patients atteints de lupus.

**Le cyclophosphamide :**

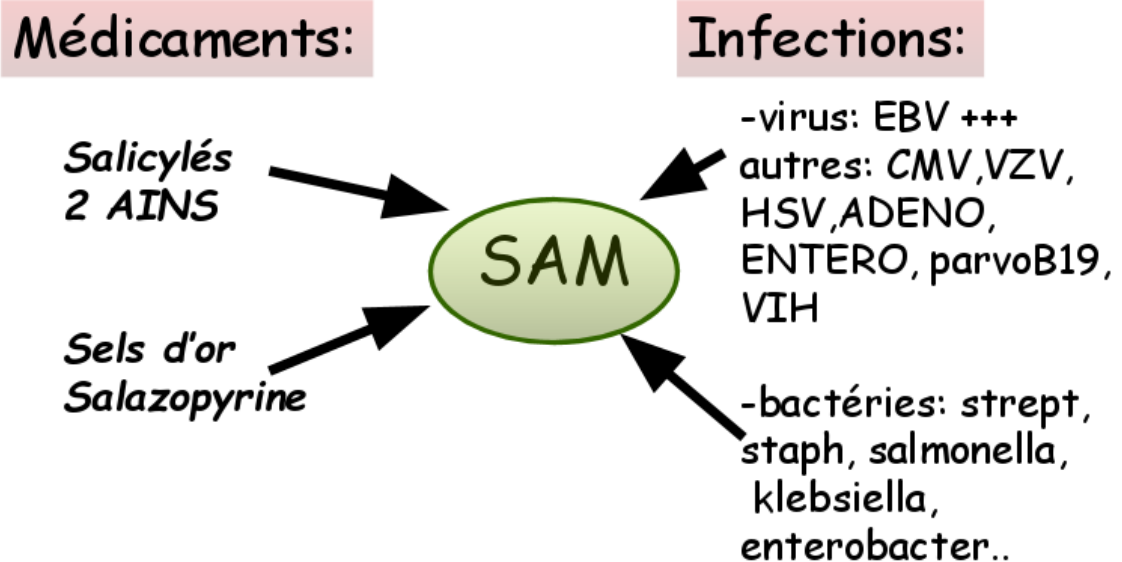
L'utilisation des corticostéroïdes associé à du cyclophosphamide chez une patiente souffrant de néphropathie lupique a amélioré sa néphropathie mais aurait déclenché par la suite le SAM.

**b. Les infections virales[29,30,34] :**

Il a été prouvé dans la littérature le rôle catalyseur des infections virales dans le déclenchement du SAM chez les enfants atteints de maladies inflammatoires. Les virus les plus incriminé sont le EBV et CMV, mais d'autres infections on été documentées tel que le VIH et influenzae A.

D'autres infections : bactériennes comme la salmonellose et parasitaires comme la leishmaniose ont également été incriminées.

## Facteurs déclenchants



---

### Dans notre série

1 cas a été amorcé par les AINS en association

2 cas ont été déclenchés par l'activité de la maladie, et une infection au CMV a été retrouvée dans 1 cas.

### 5-Facteurs ethniques et Génétiques [37,48]:

Des études américaines ont été faites dans ce sens prouvant la distribution spécifique des mutations observées chez les patients atteints de HLH et de SAM selon l'éthnie :

La première concernant une cohorte de 224 personnes d'origines ethniques différentes et sans aucun lien familial entre eux.

Voici les résultats de l'étude réalisé [37]

	<b>PRF1</b>	<b>STXBP2</b>	<b>UNC13D</b>
<b>caucasienne</b>	<b>20 %</b>	<b>22%</b>	<b>47%</b>
<b>Hispanique</b>	<b>71%</b>	<b>---</b>	<b>17%</b>
<b>Noire</b>	<b>98%</b>	<b>---</b>	<b>---</b>
<b>Arabe</b>	<b>36%</b>	<b>18%</b>	<b>27%</b>

Pour ce qui est des japonais ils présentaient une incidence élevée de mutations en PRF1

La consanguinité sanguine a également un rôle dans la prédisposition à développer le SAM chez les enfants atteints de maladies inflammatoires.

Dans notre série :

2 cas présentaient une notion de consanguinité parentale dans leurs antécédents ce qui rejoint les données de la littérature.

## **II-DIAGNOSTIC POSITIF:**

Le Diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques, Les signes cliniques et biologiques étant non spécifiques se superposant souvent à ceux de la maladie causale mais leur association est significative.

### **1-Présentation clinique :**

Les signes généraux prédominent et le symptôme maître reste la fièvre qui se retrouve d'une manière constante accompagné souvent d'altération de l'état général surtout d'asthénie et d'amaigrissement dont l'importance est variable.

Dans une récente étude américaine de cohorte pratiqué sur 362 patients, la fièvre est présente chez 341 patients soit 96,1 % [37].

Cependant dans le cas de patients atteint de maladies inflammatoires et plus particulièrement d'AJIs il reste difficile de déduire si la fièvre est toujours due au SAM ou bien à la maladie adjacente [49] .

Ceci dit la fièvre du au SAM est une fièvre continue et intense à partir de 38°, parfois elle peut être oscillante, ne répondant pas aux antipyrétiques contrairement à la fièvre hectique de l'AS[37,16].

C'est un signe fondamental mais qui peut parfois manquer dans le cas d'enfants traités pour leurs maladies inflammatoires par des inhibiteurs cytokiniques [49].

Après la fièvre, l'organomégalie est un signe important à rechercher, il témoigne de l'infiltration tissulaire par les macrophages réalisant parfois un tableau pseudo-tumoral chez l'enfant [37,26] :

-L'hépatomégalie est la plus fréquente dans la littérature

-suivie par la splénomégalie et enfin les ADP aussi bien profondes que superficielles, parfois volumineuses et sensibles mais non douloureuses .

En 3<sup>ème</sup> position viennent les signes neuro-sensitifs L'atteinte centrale est l'apanage de l'enfant pouvant aller de la somnolence au coma voir même un syndrome méningé.

L'atteinte périphérique est essentiellement par axonopathie avec poly neuropathie sensitivo-motrice.

Parmi les atteintes neurologiques, l'encéphalopathie reste la plus redouté [26,40] .

Ces signes peuvent survenir au début, associés aux autres manifestations cliniques du SAM mais souvent se manifestent ultérieurement caractérisant les formes graves du SAM.

Les manifestations cutanées du SAM sont variables et non spécifiques.

Leurs pourcentages varient entre 6-67% et on les classe généralement en 3 catégories

Celles en rapport avec la maladie sous-jacente, celles reflétant les conséquences biologiques de l'hémophagocytose , et celles qui sont généralisées et transitoires[40] .

Le rash est la manifestation cutanée la plus fréquente ,il peut être maculeux, maculo-papuleux ou bulleux mais l'atteinte cutanée peut apparaitre aussi sous forme de purpura ,d'ictère conjonctivale ou d'érythrodermie [37,26] ou être plus spécifique du SAM sous forme de panniculite histiocytaire cytophagocytaire [39].

L'atteinte cardiaque peut se voir sous forme de péricardite le plus souvent mais aussi de cardiomégalie [26].

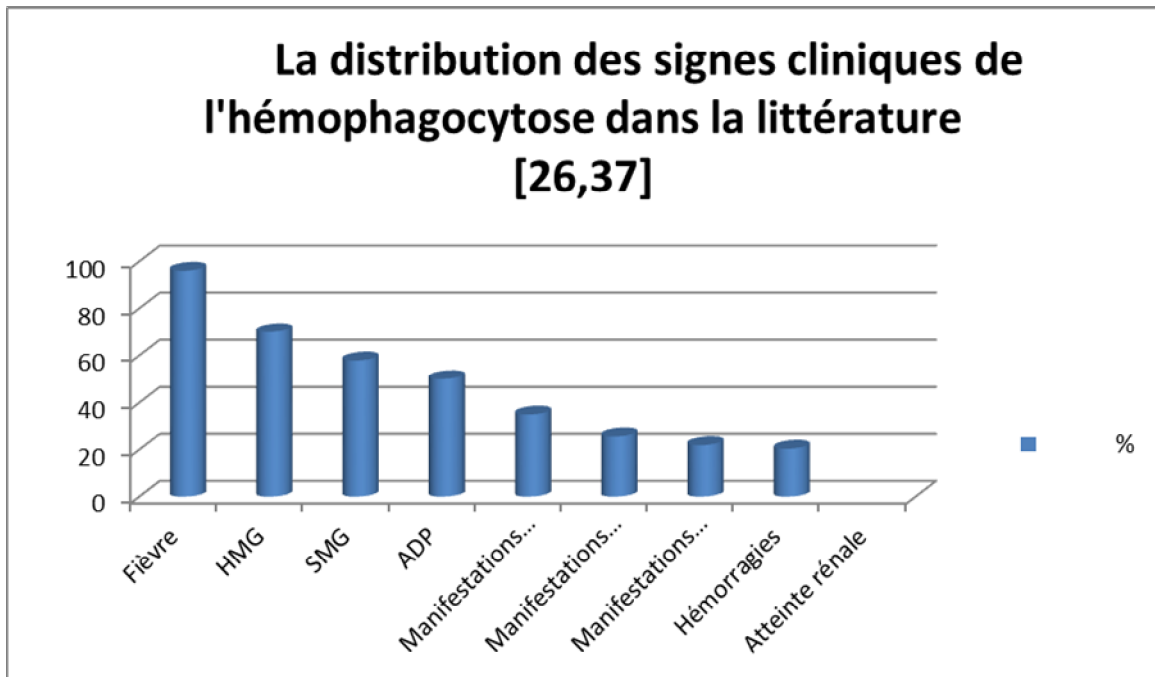
L'atteinte pulmonaire (21,9%) peut être inaugurale chez l'enfant [26].

Dyspnée, toux, pneumopathie ou encore syndrome de détresse respiratoire sont les plus rapportés dans la littérature [26] .

La radiographie peut objectiver un épanchement pleural ou une infiltration interstitielle.

Des hémorragies cutanée, muqueuse ou gastro-intestinale peuvent se voir et 1,1 % des patients peuvent développer une CIVD, l'hémorragie oculaire est rare mais possible.

Enfin l'atteinte rénale est possible (15,1%) sous forme d'insuffisance rénale, de protéinurie ou d'hématurie [26].



**Figure 14** : schéma montrant la distribution des signes cliniques du SAM dans la littérature

Série	Chan 2008 [53]	Diaz 2009 [52]	Parodi 2009 [27]	Singh 2011 [14]	Smith 2013 [54]	Minoia 2014 [26]	Xiao Li 2014	Kennet h 2015 [37]	Notre série
F°	100 %	100 %	95%	100%	91%	96,1%	100%	96%	100%
HMG	100%	85%	47,4%	50%	95%	70%	92,6%	95%	25%
SMG	85%	85%	42,1%	50%	84%	57,9%	88%	69%	50%
ADP	57%	31%	70%	66,6 %	42%	51,4%	--	33%	75%
signes cutanés	71%	14%	---		47%	67%	--	31%	50%
signes neurologiques	28%	14%	40%	83,3%	47%	35%	50%	33%	---
Manifestations cardiaque	---	---	--	50%	---	25,5%	---	---	75%
manifestations respiratoire	---	---	--	---	----	21,9%	---	---	75%
Hémorragie	---	---	40%	83,3%	---	20,4%	76,5%	22%	25%
Atteinte rénale	---	---	---	---	---	15,1%	---	---	---

**Tableau 14 :** Les données cliniques en fonction des différentes séries récentes

La fièvre a représenté dans notre série un signe constant et continu, elle était toujours présente et donc son taux est de 100 %. Elle varie entre 38,5° et 39,3 °sans atteindre 40°.

Son taux rejoint celui de la plupart des séries étudiées notamment celui de Chan, Diaz, Singh et Xiao Li.[53,52,14]

L'altération de l'état général était présente également chez tous les patients avec un amaigrissement variant entre -2DS et -3DS.

La splénomégalie était présente chez la moitié des patients ce qui concorde avec les séries de Singh et de Minoia faisant d'elle un signe important pour le Diagnostic clinique.[14,26]

L'hépatomégalie a été retrouvée chez seulement 1 malade de notre série (25%) alors qu'elle dépasse ce pourcentage dans toutes les autres séries ou son taux varie entre 47,4% et 100%.

Les ADP étaient présentes à 75% chez nos patients ce qui représente un taux élevé comme c'est le cas dans les séries de Parodi et Singh contre 31 % et 33% pour Diaz et Kenneth respectivement.[27,14,54,52 ,37]

L'atteinte cutanée était présente dans notre étude sous forme de Rash et de prurit (50%) ce taux se rapproche des taux des séries de Smith (47%) et Minoia (67%) .[54,26]

Elle est très fréquente dans la série de Chan[53]

Les signes neuro-sensitifs fréquents chez les enfants par rapport aux adultes étaient absents dans notre série.

Les autres études leur octroient des taux entre 14 et 83,3%.

L'atteinte cardiaque se résumait dans notre série dans l'atteinte péricardique avec un taux de 75% rejoignant la littérature dans cette localisation préférentielle mais avec un taux **de** 25,5% pour Minoia et 50 % pour Singh.[26,14]

Les manifestations pulmonaires étaient très présentes dans notre étude (75%) sous forme de :

- Pneumopathie dans 25% des cas
- Râles sous-crépitants dans 25%
- Râles ronflants dans 25%

Ce taux est loin de celui de Minoia qui ne dépasse pas 22%.[26]

Les hémorragies étaient également présente dans 25 % des cas avec un taux similaire pour 2 études :Minoia et Kenneth cependant cette atteinte a été rapporté par Singh(83,3%) et Xiao(76,5%) avec des taux augmentés.[26,37,14]

Il n'y avait pas d'atteinte rénale dans notre série alors qu'elle était présente dans 15% des cas dans la série de Minoia .[26]

## **2. Présentation biologique : 2.1. Bilan hématologique**

### **a-. Hémogramme :**

L'atteinte hématologique apparait comme l'atteinte la plus fréquente surtout dans un SAM classique , ou la cytopénie ou bicytopénie [10] est presque constante dans la plupart des séries .

Par conséquent l'anémie reste le signe hématologique le plus constamment retrouvé .

### **Anémie :**

Elle est **profonde et presque constante** , retrouvée dans 80 à 100% des cas avec un taux médian d'Hb de **7,2 g/dl** [17] .

Elle est de mécanismes **différents et multiples** ,à la fois central par avortement intra médullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythrocytaire ,et périphérique par érythrophagocytose extra hématopoïétique [17].

L'implication de l'INF- $\gamma$  sécrété par les lymphocytes T par réduction de la durée de vie des GR et inhibition de l'érythropoïèse [17].

L'anémie est souvent **normochrome normocytaire et arégénérative** avec des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire et érythroblastose [10].

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

### **La thrombopénie :**

Normalement l'un des indices hématologiques **les plus importants** [27] à coté de l'anémie mais aussi le **plus précoce** [10] constituant la **bicytopénie typique** à rechercher, elle est présente dans **80%** des cas .

Généralement elle est inférieur à 100000 elts/mm<sup>3</sup>

Dans l'hémophagocytose consécutive à une maladie inflammatoire le taux toléré pour parlé de thrombopénie peut être compris entre 3000 to 292,000 éléments.mm<sup>3</sup> [51,18].

Il existe également une hypothèse selon laquelle le thrombocytose pourrait être retrouvé au début suite à une importante réaction inflammatoire telle que celle présente dans les poussées de la maladie[18] .

La normalisation du taux des plaquettes voir la thrombopénie serait alors l'étape suivante liée à l'aggravation de l'hématophagocytose et ou l'apparition d'une SMG[18] .

Dans une autre étude, des caractéristiques dynamiques et statiques ont été utilisé pour démontrer la variabilité des indices biologiques dans le SAM secondaire à une AJs et un SAM non secondaire à cette même pathologie [51] .

Il a été donc retrouvé que dans les maladies actives quand le taux des globules blancs, des plaquettes et du fibrinogène diminuent d'un niveau élevé vers un niveau plus bas ou vers un taux normal le diagnostique de SAM doit être considéré .

Dans notre série il y avait 3 cas de thrombopénie (75%) contre 1 cas avec un taux normal ce qui rejoint également les données de la littérature vu que ce taux est proche de toutes les séries étudiés.

#### **La leucopénie :**

Est présente dans **61 à 72%** des cas, elle est **plus inconstante et plus tardive** [27]. Le déficit porte sur les lymphocytes mais aussi sur les PNN .Exceptionnellement une hyperleucocytose peut être retrouvée [50] . Dans notre série, une leucopénie a été retrouvé dans 1 cas (25%) .

**Tableau 15** : Signes hématologiques du syndrome d'activation macrophagique selon les séries

Séries	Parodi(2009) [27]	Minoia(2014) [26]	Kenneth.L(2015) [37]	Notre série
Anémie	79%	78%	80%	100%
Thrombopénie	87%	92%	80%	75 %
Leucopénie	2,4%	72%	NM	25%

### **b- Ferritinémie :**

l'hyperferritinémie est un signe quasi-constant et évocateur mais non spécifique [37] car cet indice peut augmenter également dans d'autres pathologies [37].

Cependant l'hyperferritinémie est à la fois une **valeur prédictive, pronostique et évolutive**, elle permet le suivi du traitement et de son efficacité [17,56,57].

Dans le SAM la ferritine dépasse souvent **1000 ug/l** [37] et peut aller jusqu'à 10 fois la normale.

Il a été également trouvé **que l'association de l'hyperferritinémie + une baisse du pourcentage de sa fraction glycosylée de moins de 20%** est un témoin majeur de SAM.

Cette valeur prédictive a plus de spécificité chez les enfants que chez les adultes [17].

Elle semble être également un facteur déterminant et évolutif chez les enfants atteints de maladies inflammatoires notamment de LED et d'AJIs.

En effet une augmentation flagrante du taux de ferritine ou une augmentation rapide de ce taux semble pencher la balance vers une hémophagocytose que vers une simple évolution de la maladie sous-jacente et ce malgré l'absence d'autres aspects cliniques évocateurs.

Parallèlement une mesure répétitive du taux de ferritine au cours du SAM permet son suivi et reflète son activité [56,57,58] .

Egalement une réduction de moins de 50% du taux de la ferritine est associé à une diminution du taux de mortalité [55] .

Série	Hopital d'enfant Rabat (2004)	Parodi (2009) [27]	Singh (2012) [14]	Soamarat (2013) [59]	Kenneth(2015) [37]	Notre série (valeur moyenne)
Ferritinémie (ug /l)	5300	2840,9	11060	30000	2950	19144,75

Dans notre série, il s'est avéré que tous nos cas avaient une hyperferritinémie.

Soit 100% un taux qui dépasse le pourcentage (69,8%) retrouvé dans la littérature et qui montre aussi que l'hyperferritinémie est un signe important pour le diagnostique du SAM

La ferritinémie est > à 1000 ug/l avec une valeur maximale de 550000 ug/l et minimale de 1980 ug/l, se rapprochant ainsi de l'étude de Singh.

### **c- Les troubles de l'hémostase :**

Dans notre série nous avons noté 3 cas d'hypofibrinogénémie soit un taux de 75% comme proposé dans la majorité des études

Cependant le TP est diminué chez 1 cas et le TCK est allongé chez ce même cas ce qui représente 25 % de troubles de coagulation dans notre étude.

En effet, les troubles de l'hémostase sont présents dans 50 à 70% des cas avec une **hypofibrinogénémie** isolée souvent ou associé à une **diminution du taux de prothrombine et/ou allongement du temps de céphaline activé [71]**.

**les D-dimère** sont augmenté dans 50 % des cas et sont un indicateur d'une CIVD qui est un facteur de mauvais Pronostic [17].

**Une diminution du facteur 5** peut également être noté[17] .

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

### **d- Bilan biochimique :**

#### Bilan hépatique :

L'atteinte hépatique biologique est notée dans le **¾ des cas**.

Elle se résume dans **la cytolysé et la cholestase hépatique**, la première est la plus fréquente indépendamment de l'étiologie sous jacente [17] .

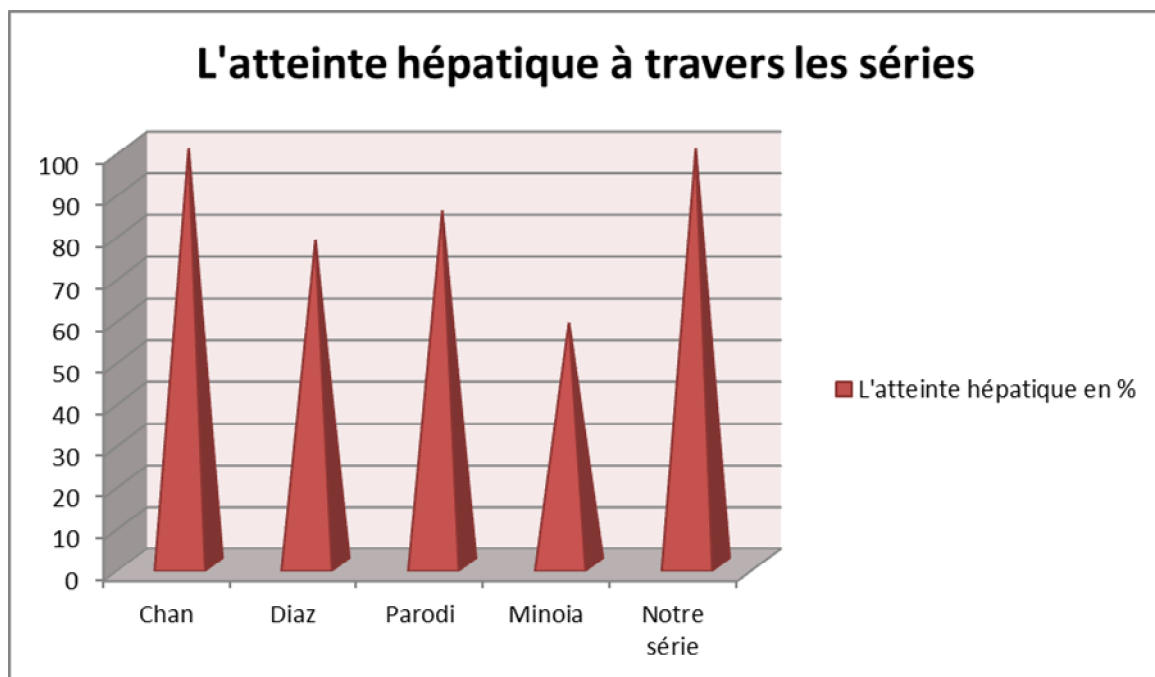
Elle est assez importante avec une augmentation **des ALAT jusqu'à 5 fois la normale** mais peut-être majeure et conduire au décès dans le cadre d'une hépatite fulminante.

La cholestase souvent plus tardive est moins fréquente et corrélée à un pronostic plus défavorable[10] .

Les **LDH sont élevés** (85%) dans la majorité des cas ,parfois de façon importante mais n'ont cependant aucune valeur(ni Pronostic ni Diagnostic)

**La GGT est un indice sensible et important** à suivre à cause de l'infiltration du canal biliaire par les lymphocytes et les macrophages [37].

Dans notre série l'atteinte hépatique est de 100% ceci se rapproche de presque toutes les études de la littérature en particulier celle de Chan.



Fig

ure 15 : Histogramme concernant l'atteinte hépatique à travers les différentes séries

### **Le bilan lipidique :**

**l'hypertriglycéridémie** est précoce et très caractéristique du SAM, elle est fréquente dans 68% des cas [37].

Elle n'est pas ou peu associée à une hypercholestérolémie [17].

C'est une conséquence de l'inhibition de la lipoprotéine lipase par les cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL6, IL1) mais aussi de l'atteinte hépatique [17].

Peut se compliquer de pancréatite.

**Permet le suivi de l'activité de la maladie et disparaît lors de la guérison.**

Dans notre série l'hypertriglycéridémie est présente à 75% des cas ce qui concorde avec les données de la littérature.

Elle s'est accompagnée de 2 cas d'hypercholestérolémie.

### **Les troubles hydro-électrolytiques :** [17]

Une hyponatrémie peut se voir au cours du SAM ainsi qu'une hypoprotidémie et hypoalbuminémie [17].

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

Une insuffisance rénale est souvent rapportée au cours des stades évolués de SAM, en rapport soit avec un syndrome hépatorénal, soit encore avec une toxicité directe de l'IL-6 qui a été clairement montrée comme étant néphrotoxique à taux supraphysiologiques. En effet, l'IL-6 peut induire une

protéinurie (45 % des cas) et une élévation de la créatinine (65 % des cas).  
L'histologie retrouve le plus souvent des lésions glomérulaires minimales.

Dans notre série :

Nous avons noté 2 cas d'hyponatrémie dans notre série

Pas d'hypoprotidémie ni d'hypoalbuminémie

La fonction rénale était intacte chez tous nos malades

**Autre anomalies biologiques :**

- Un syndrome inflammatoire biologique souvent très important [73] avec une paradoxale normalité de la vitesse de sédimentation lors des poussées inflammatoires d'ACJ [72]
- l'élévation des taux de la b2 microglobuline sanguine et urinaire
- élévation de la lipasémie et une acidose lactique
- l'activité NK diminuée [74]
- sCD25 (récepteur soluble de l'IL 2) apparait avoir un rôle prédictif du SAM avant l'apparition des premiers signes cliniques [75] .

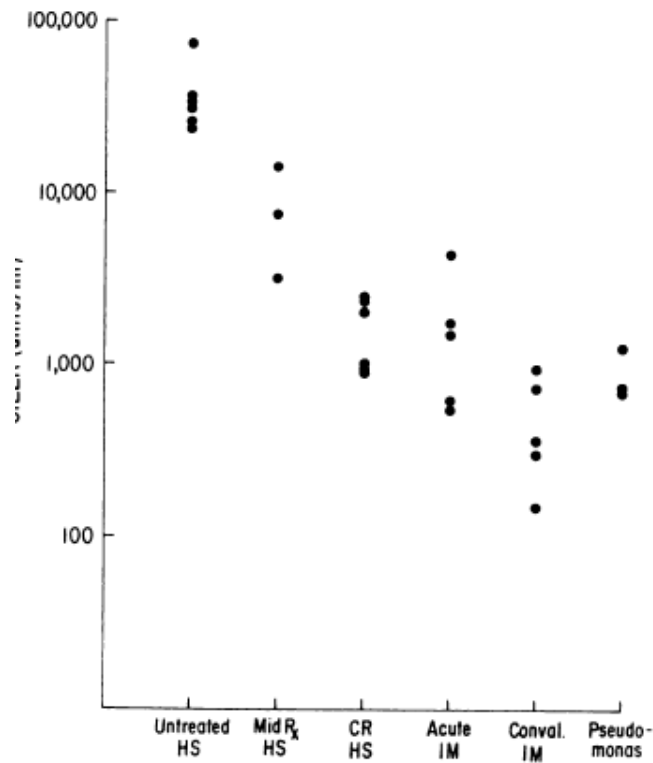
Il reflète l'activité des lymphocytes T et ses valeurs sont variables en fonction de l'âge, il est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.

Son taux élevé joue un rôle de blocage de la réponse immunitaire normale en se fixant à l'IL2.

Ainsi les patients atteints de SAM sont plus susceptible de contracter une infection opportuniste et peuvent exprimer une déficience de l'immunité cellulaire et humorale [76].

Cet effet peut être temporairement inhibé par l'exsanguino-transfusion.

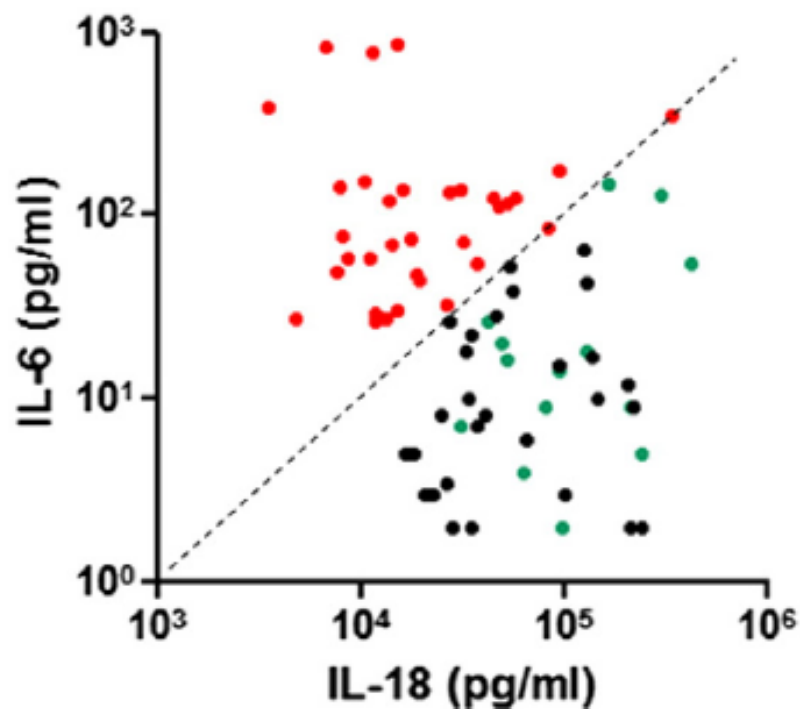
Le taux du sCD25 diminue en cas d'évolution favorable du SAM ce qui permet un suivi de l'efficacité du traitement [76].



**Figure 16** : courbe comparative des niveaux de l'IL2R dans le sérum de patients (atteints de SAM) sous traitement ou non [76]

- CD 163 reflète le degré d'activation macrophagique[76]
- De récentes études ont également démontré le rôle prédictif de l'IL18 surtout à partir d'une valeur spécifique, ainsi que sa relation avec l'évolution de l'arthrite juvénile idiopathique systémique et l'importance du rapport IL18/IL6 [77].

En effet un patient avec un rapport  $> 1000$  va développer facilement un SAM alors qu'un autre avec un rapport  $< 1000$  va plutôt développer la forme sévère de l'AS [77].



**Fig. 1.** Two systemic juvenile idiopathic arthritis (s JIA) subsets based on their serum IL-6 and IL-18 levels. Two subsets of patients with s JIA based on their serum IL-6 and IL-18 levels. IL-6 dominant subset (red circles), IL-18 dominant subset (black circles). Macrophage activation syndrome (MAS) was developed in patients with extremely high serum IL-18 levels. Patients complicated with MAS (green circles).

- la valeur pour laquelle un enfant atteint d'AJI va développer un SAM doit être  $> 477750$  pg/ml, ceci va permettre un dépistage précoce de cette complication [77].

### **3-Aspects cyto-histologiques :**

Se résumant dans la mise en évidence d'une **hémophagocytose**, signe important mais insuffisant en l'absence de tableau clinico-biologique évocateur.

En effet une hémophagocytose seule peut être observée dans les hémopathies malignes (leucémie, lymphome..) chez les patients polyinfectés, polytransfusés, au cours des syndromes hémolytiques d'origine congénitale ou acquise.

#### **a-Myélogramme :**

C'est l'**examen de référence** et le moins agressif montre dans **60,7%** une moelle richement infiltrée **par des histiocytes et macrophage** cytologiquement bénins.

Dans certaines études le pourcentage de macrophage est aussi un critère important. Il doit représenter un **% >3 %** selon Tsuda et al et **>2%** pour Wong .

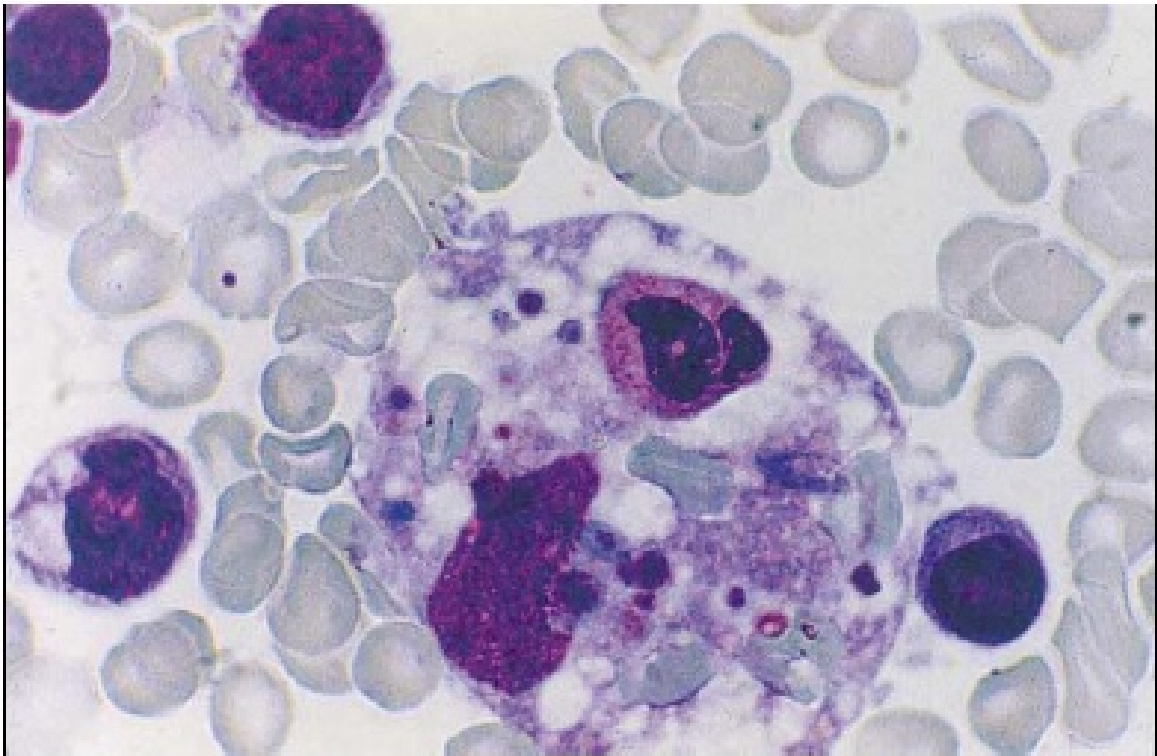
Ces macrophages phagocytent les éléments figurés du sang ainsi que leurs précurseurs.

Une érythroblastose est fréquente et témoigne de l'érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire . C'est ainsi que l'on retrouve un nombre normal sinon augmenté des mégacaryocytes.

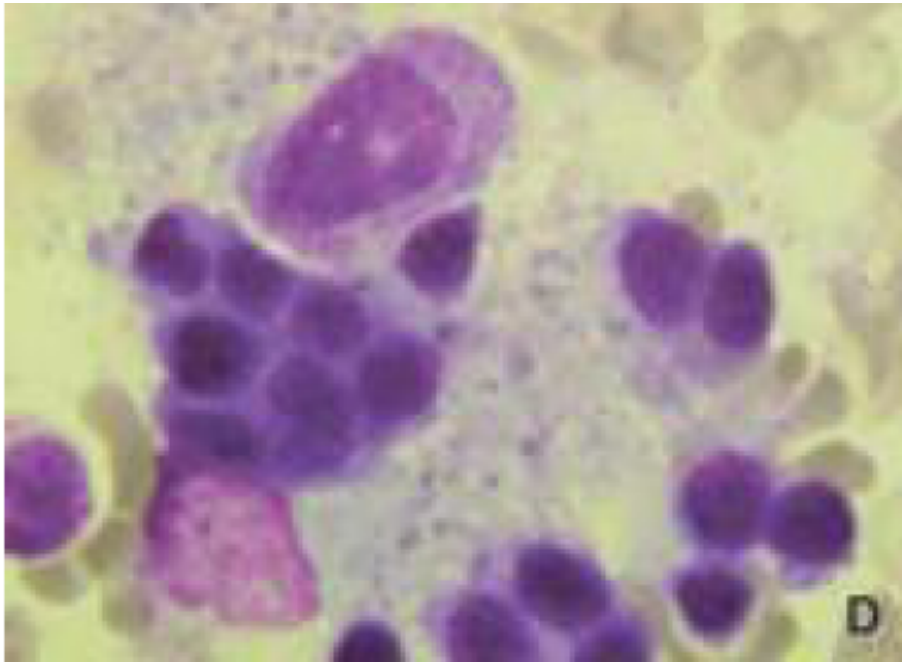
La lignée rouge est parfois dysplasique, la lignée granuleuse devient déplétive au cours de l'évolution.

Quand le myélogramme est peu concluant il est possible de réitérer la procédure plusieurs fois surtout que l'hémophagocytose est souvent absente au début de la maladie.

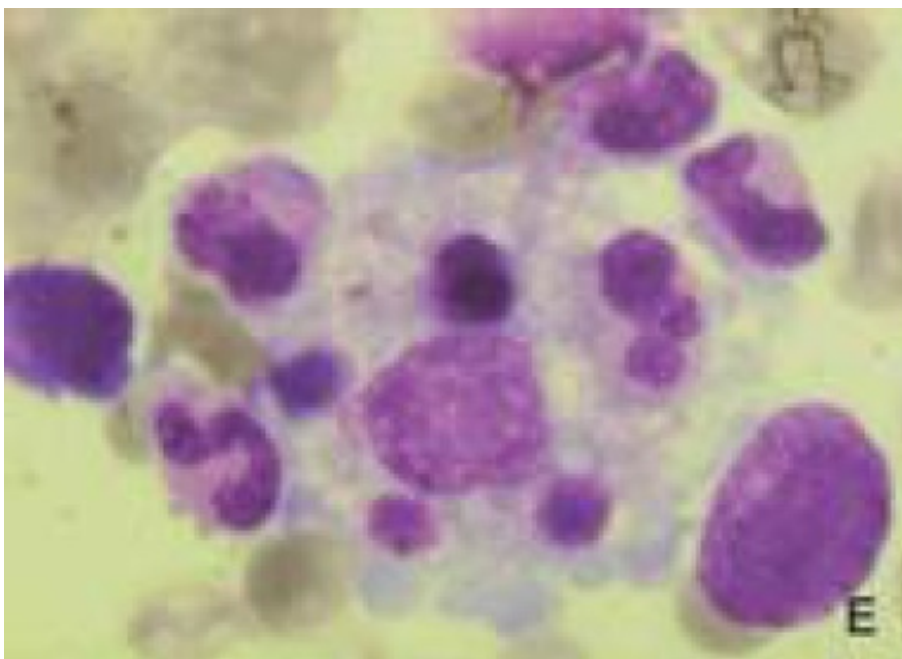
Il est possible d'effectuer d'autres examens cytologiques (cytoponction ganglionnaire, ou du liquide d'ascite, LCR) mais le **myélogramme reste l'examen le plus sensible.**



**Figure 17** : Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme.



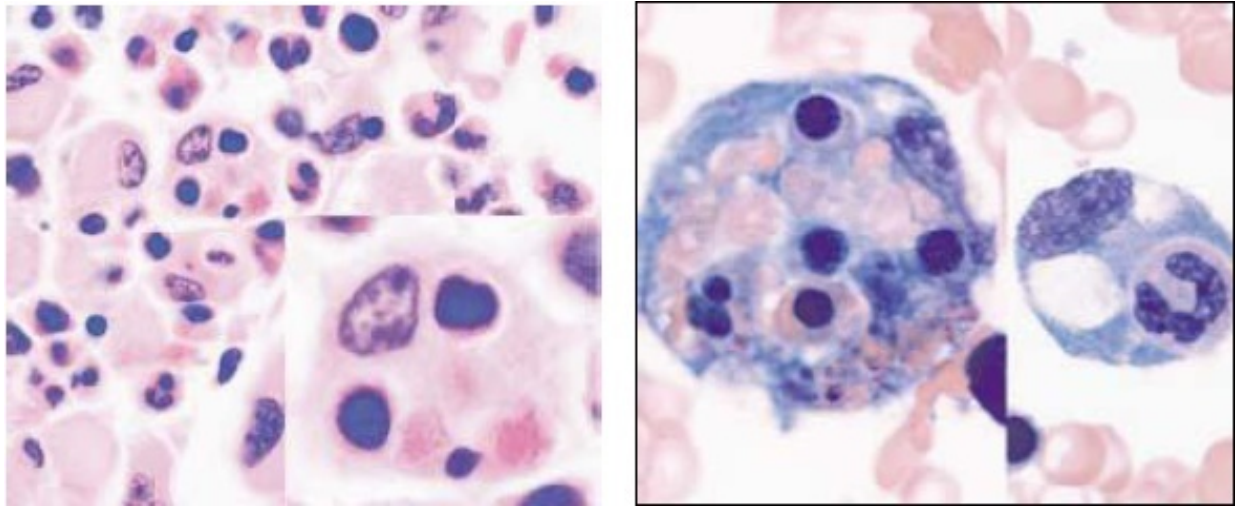
**Figure 18** : Phagocytose d'érythroblastes et d'un myélocyte [60]



**Figure 19** : Hémophagocytose de plusieurs types cellulaires :  
des polynucléaires, un érythroblaste et un lymphocyte [60]b-Histologie :

### **Biopsie médullaire :**

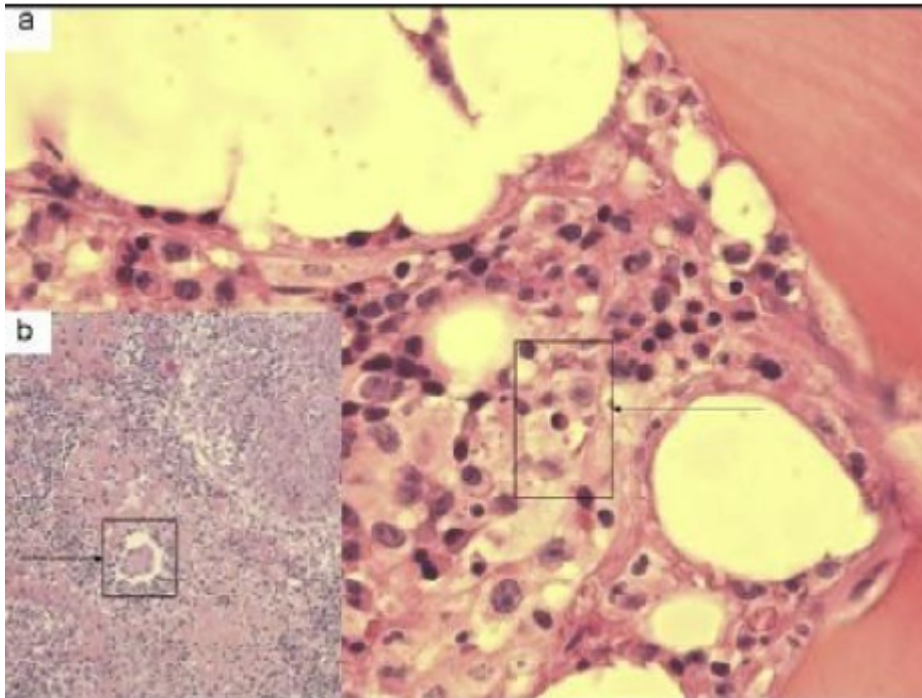
Elle est moins performante pour la mise en évidence d'histiocyte médullaire et d'hémophagocytose active.



**Figure 20:** Biopsie osteomédullaire montrant des images d'hémophagocytose [69]

### **Biopsie ganglionnaire :**

Accessible lorsque les ADP sont périphériques, elle peut montrer des images d'hémophagocytoses souvent sinusales

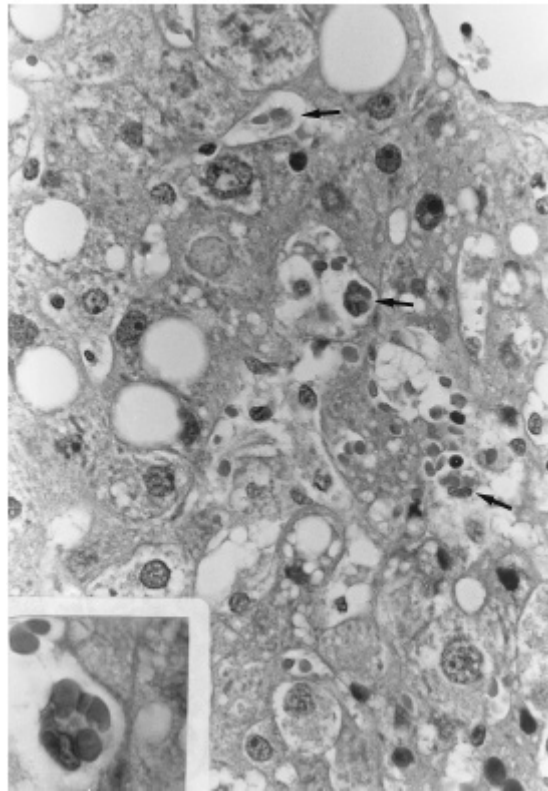


**Figure 21** : Inflammation épithélioïde et macrophages avec des signes de cytophagie [70]

**Biopsie hépatique :**

Souvent difficile à réaliser du fait de la thrombopénie et d'une possible coagulopathie.

Elle peut montrer une infiltration histiocytaire au niveau des sinusoides et des espaces portes hépatiques.



**Figure 22:** biopsie hépatique montrant une phagocytose d'hématies par des macrophages au niveau des espaces sinusoidaux [61].

### **Biopsie splénique :**

Très risqué et donc pratiquement non réalisable.

Va montrer une expansion du cordon de la pulpe rouge avec prédominance de l'activité hémophagocytaire à ce niveau et une déplétion lymphocytaire de la pulpe blanche [63] .

Dans notre série : 2 cas d'hémophagocytoses sur médullogramme ont été objectivés dans notre série soit un pourcentage de 50% alors qu'il est retrouvé dans 100% des cas chez Diaz et chez Chan et 60% de Clarke et 72,3 % dans la série de Minoia.

Série	Diaz	Chan	Clarke	Minoia	Notre série
Pourcentage d'hémophagocytose médullaire	100%	100%	60%	72,3%	50%

#### **4-Critères diagnostiques :**

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

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

Plusieurs auteurs ont proposé des critères diagnostiques pour le SAM comme :

**Tsuda 1997** (tous les critères sont exigés) :

- Fièvre > 7 jours ;
- Cytopénie inexplicquée sur deux ou trois lignées ;
- Hémophagocytose médullaire avec histiocytose > 3 p. 100 (ou > 2 500/ml) ou présence d'hémophagocytose hépatique, splénique ou ganglionnaire.

**Imashuku 1997** (tous les critères sont exigés) :

**Critères cliniques :**

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

Critères biologiques :

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

Critères histologiques :

- Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).

**Histocyte Society 1991/2004**

5 critères doivent être présents

Cliniques

- Fièvre > 7 jours
- Splénomégalie

Biologiques

- Bi- ou pancytopenie avec moelle riche
- TG > 2 mmol/l et/ou fibrinogène < 1,5g/l

- Ferritine > 500 µg/l
- sCD25 sanguin
- Histologiques
- Hémophagocytose (médullaire, splénique, GG)
- Absence de signe de malignité

**Henter et al. (2007)**

- Critère 1 : Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire
- Critère 2 : 5 des 8 critères suivants:
  - Fièvre
  - Splénomégalie
  - Cytopénies affectant 2 lignées ou plus :
    - Hémoglobine < 90 g/l
    - Plaquettes < 100 Giga/l,
    - Neutrophiles < 1 Giga/l
  - hypertriglycémie >3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l
  - hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques
  - activité natural killer diminuée ou absente
  - ferritine > 500 µg/l
- sCD25 ≥ 2400 U/ml.

Ces critères étaient surtout applicables pour les SAM primaires

Ce n'est que récemment que des critères destinés aux SAM secondaires aux maladies inflammatoires plus particulièrement à l'AS, ces critères ont été approuvés par l'ACR et l'EULAR [49].

***Classification of macrophage activation syndrome  
in systemic juvenile idiopathic arthritis***

A febrile patient with known or suspected systemic juvenile idiopathic arthritis is classified as having macrophage activation syndrome if the following criteria are met:

Ferritin >684 ng/ml  
and any 2 of the following:  
Platelet count  $\leq 181 \times 10^9$ /liter  
Aspartate aminotransferase >48 units/liter  
Triglycerides >156 mg/dl  
Fibrinogen  $\leq 360$  mg/dl

Dans notre série :

Le diagnostic du SAM a été posé selon les critères de Henter et Eular .En effet 2 cas avaient 5 ou plus des critères d'HENTER et tous les cas remplissaient les nouveaux critères de l'EULAR.

Les 4 cas avaient une AS

Tous les cas avaient une fièvre >38,5°

Tous les cas avaient une importante hyperferritinémie

75% des cas répondaient aux critères de thrombopénie <180000 elts/mm<sup>3</sup>, ASAT >48UI/l, TG >1,56g/l, Fibrinogène <3,6g/l

## **IV. TRAITEMENT :**

le SAM est une urgence thérapeutique. En effet le traitement doit être instauré en même temps que l'établissement du diagnostic .

il associe un traitement symptomatique à un traitement spécifique et nécessite une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi importante que rapide .

### **1. Buts du traitement :**

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

Les buts du traitement sont :

- Le contrôle de la réaction inflammatoire excessive sévère responsable de la symptomatologie grave.
- Traitement du ou des facteurs favorisants et déclenchant du SAM pouvant contribuer au contrôle de l'inflammation .
- Réduire l'activation monocytaire .

### **2. Traitement symptomatique [65]:**

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

- Suppléer les défaillances d'organes
- Corriger les troubles hydro-électrolytiques fréquents dans cette pathologie (restriction hydrique, épuration extrarénale si nécessaire)
- Corriger les troubles de la coagulation

- Réaliser des transfusions itératives nécessaires devant des pancytopenies souvent très profondes
- Administrer une antibiothérapie large et probabiliste et/ou adaptée si l'infection est confirmée.
- utilisation d'antipyrétiques

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

### **3-Traitement spécifique :**

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

#### **a. Corticothérapie[66 ,67 ,17]:**

C'est le traitement utilisé en première ligne , pour diminuer l'inflammation en inhibant la fonction cytotoxique ainsi que la sécrétion cytokinique.

Sont administré par voie parentérale et à forte dose (un traitement à dose basse ne donnera aucun effet

Dans une étude il a été prouvé que les corticoïdes peuvent aboutir à une rémission dans 68% des cas

La molécule la plus utilisée est la methylprednisolone relayée par la prednisone.

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

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

**b. Cyclosporine A[66 ,67,4,10] :**

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

Peut être donné en monothérapie mais il est souvent donné en association avec la corticothérapie.

En raison de son efficacité certains auteurs ont même proposé son utilisation en première intention.

La posologie est de 2 à 5mg/kg/j.

Elle est utile aussi dans les situations où le patient est résistant aux corticoïdes, chez ces patients elle peut même arrêter le processus de la maladie avec une disparition rapide de la fièvre et l'amélioration des paramètres biologiques en seulement 12 à 24h.

**c. Etoposide[17] :**

Produit cytotoxique inhibant l'entrée en mitose des cellules tumorales par inhibition de topo-isomérase Bien que non spécifique, il a un tropisme particulier pour la lignée monocyte-macrophage et présente un effet cytostatique en particulier sur les lymphoproliférations T, et son utilisation, en association à la cyclosporine, est naturellement justifiée dans ce contexte.

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

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

Les effets secondaires sont nombreux.

**d. Les immunoglobulines [68]:**

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

**e. Les globulines auto-thymocytes[78] :**

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

**f. Plasmaphérèse :**

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

**g. Méthotrexate :**

Employé par voie intra-thécale dans le protocole HLH 94 et pourrait être une option thérapeutique dans les maladies rhumatismales associées au SAM, étant donné que le méthotrexate est un moyen thérapeutique standard dans les arthrites inflammatoires chroniques. Cependant, ce produit peut potentiellement déclencher un SAM .

#### **4. La biothérapie [64,17,10,1,4]:**

Elle a été utilisée comme traitement de l'activité de la maladie

Utilisé de plus en plus actuellement.

##### Les Anti-IL1 :

Plusieurs cas ont bénéficié de l'efficacité de l'Anakinra après une réponse insuffisante aux corticostéroïdes et à la cyclosporine A.

Pour ces enfants les Anti-IL1 ont été efficaces après une durée d'utilisation relativement courte .

De plus l'anakinra apparaît comme un choix sûr puisque c'est une protéine humaine recombinée avec une durée de vie courte et une fenêtre thérapeutique large.

Il a été reporté cependant un cas d'hépatite chez une fille atteinte d'AJIs traité par l'Anakinra

Les Anti-IL1 sont également susceptibles de bloquer la réponse à d'autres biothérapies.

##### Les Anti-TNF $\alpha$ :

La production du TNF dans les premières phases de la maladie a suggéré l'utilisation des inhibiteurs de TNF- $\alpha$  comme potentiels traitements, ainsi Praholad et al ont reporté l'efficacité de l'éthanercept chez un garçon atteint du SAM .

Au total :

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients ayant un SAM ont été traités par :

- Des bolus de methylprednisolone relayés par la prednisone associée à la cyclosporine dans 2 cas .
- Un traitement des facteurs déclenchant a été réalisé chez tous nos patients :
- par éviction d'associations d'AINS
- un traitement par gancyclovir de l'infection à cytomégalo virus
- une biothérapie pour l'activité de la maladie

## **V.EVOLUTION :**

Sous traitement, l'évolution est favorable, une rémission ou une guérison du SAM est alors obtenue, la résolution des symptômes et des anomalies biologiques s'effectue assez rapidement, en moyenne entre 1 et 8 semaines. La disparition totale des signes d'hémophagocytose au niveau médullaire peut être plus tardive et persister plusieurs semaines ou mois sans que cela ait une signification particulière. Les rechutes, une fois la guérison obtenue, sont possibles en particulier au cours des maladies inflammatoires.

Non traité, l'évolution du SAM est fatale .Le décès est précoce dans les quatre à huit semaines, souvent en rapport avec une défaillance multi-viscérale, une hémorragie, ou un sepsis sévère.

Nos 4 patients ont évolué favorablement sous traitement, aucune récurrence du SAM n'a été notée.

## **VI. FACTEURS PRONOSTIQUES [17]:**

Les facteurs pronostics sont dépendants de la maladie sous-jacente ainsi, le pronostic est plus sombre en cas de **thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>**, d'**hyperferritinémie supérieure à 500 ng/ml**, d'**augmentation de la  $\beta$ 2- microglobuline plasmatique** ou des **produits de dégradation de la fibrine (> 10  $\mu$ g/ml)** et surtout de **cholestase hépatique** (bilirubine > 22  $\mu$ mol/l, phosphatases alcalines > 740 UI/l).

La sévérité de la **cholestase (et non de la cytolyse hépatique)** est également corrélée à un **pronostic fatal** pour Kerguenec et al, dans leur série comprenant 30 patients avec SAM et atteinte hépatique, tout comme l'**hypofibrinogénémie**. Dans des plus petites séries, l'augmentation d'autres paramètres, non dosés de façon usuelle semble liée à une gravité plus importante : **taux plasmatiques de TNF $\alpha$ , d'IFN $\gamma$ , de récepteur soluble à l'IL-2.**

Dans notre série 1 patient avait une thrombopénie <100000/mm<sup>3</sup> alors qu'une hyperferritinémie >500ng/ml a été retrouvée dans tous les cas

L'hypofibrinogénémie quant à elle était présente chez 3malades mais aucun cas de cholestase n'a été retrouvée.



## *Conclusion*



Le SAM est une entité clinico-biologique et une urgence diagnostic et thérapeutique résultant de la prolifération et de l'activation anormale et anarchique du système immunitaire en particulier des macrophages et des lymphocytes T .Il peut compliquer de nombreuses pathologies inflammatoires chez l'enfant en particulier l'AS et le LED.

Sur le plan physiopathologique les différentes études semblent incriminer une déficience quantitative et qualitative dans l'activité des Natural-killers conséquence de différentes mutations touchant certains gènes.

Ainsi un échec de l'induction de l'apoptose va conduire à une prolongation de l'expansion des lymphocytes T et des macrophages et donc à une hyperproduction de cytokines communément connue sous le nom d'orage cytokinique à l'origine des différents symptômes cliniques et biologiques de la maladie.

Sur le plan épidémiologique

L'incidence du SAM dans les maladies inflammatoires reste sous-estimée. Il peut atteindre jusqu'à 13% des enfants atteints d'AJIs et la mortalité n'est pas rare.

Nous avons retrouvé une incidence de 3,31% du SAM dans l'AS et une incidence de 0,48% pour l'ensemble des maladies inflammatoires.

Il peut survenir à n'importe quel âge.

Dans notre étude la majorité des patients étaient de sexe masculin mais la prédominance féminine était retrouvée plus fréquemment dans la littérature

Il semble être favorisé par plusieurs facteurs notamment ethniques, infectieux, médicamenteux mais également par l'activité de la maladie sous-jacente. Dans notre série 2 cas ont été déclenchés par l'association d'AINS, 1 cas par l'activité de la maladie et un autre par l'infection au cytomégalovirus.

Sur le plan clinique tous nos patients avaient présenté une fièvre et une altération de l'état général, la splénomégalie a été retrouvée dans la moitié des cas et une hépatomégalie dans 25% des cas. Les adénopathies, l'atteinte pulmonaire et cardiaque étaient plus fréquente et étaient retrouvés chez 3 patients. L'atteinte cutanée et les hémorragies ne s'étaient manifestés que chez 1 patient et l'atteinte rénale était absente.

Sur le plan biologique une bicytopenie a été retrouvée dans 3 cas faite d'anémie et de thrombopénie alors que l'atteinte des 3 lignées n'était présente que dans 1 cas. L'hyperferritinémie signe important pour le diagnostic était présente chez tous nos patients.

D'autres anomalies biologiques comme la cytolyse hépatique, et l'hypertriglycéridémie étaient également quasi-constantes.

Nous avons effectué un medullogramme chez tous nos patients. Cet examen avait permis de mettre en évidence une hémophagocytose dans 50% des cas.

Sur le plan thérapeutique tous nos patients avaient bénéficié d'un traitement symptomatique, d'un traitement pathogénique dont le but était de réduire l'activation macrophagique utilisant la corticothérapie à forte doses en IV en monothérapie et associée à la ciclosporine dans 2 cas, cette dernière peut être même préconisée en première intention par certains auteurs en raison de son efficacité à juguler et à réduire l'inflammation dès les premières phases du SAM.

Le traitement des facteurs déclenchant lorsqu'ils sont connus est également important pour éviter les rechutes, dans notre cas il avait consisté en un traitement antiviral dans 1 cas, de la biothérapie agissant sur l'activité de la maladie dans 2cas et une éviction des associations d'AINS chez 1 malade.

Notre étude nous a donc permis de relever 2 points importants concernant le SAM dans les maladies inflammatoires :

- D'abord y penser devant un tableau clinique et biologique évocateur.
- et réagir le plus précocement possible par un traitement adapté pour éviter l'évolution irrémédiable vers le décès.



## *Résumés*



## RESUME

**Titre :** Syndrome d'activation macrophagique dans les maladies inflammatoires de l'enfant

**Auteur :** NAJEM Salma

**Mots clés :** macrophage ,enfant , Arthrite juvénile idiopathique, hémophagocytose

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomoclinique rare mais grave associé à un taux de morbidité et de mortalité important.

Notre étude a porté sur 4 cas de SAM secondaire à AJIs hospitalisés et traités au sein du service de pédiatrie IV de l'HER.

L'âge des patients était compris entre 1ans 8 mois et 8 ans avec un âge moyen e 5 ans et 3 mois , le sexe ratio était de 3 garçons pour 1 fille.

Cliniquement : une fièvre était présente dans 100 % des cas ainsi qu'une altération de l'état général, un retard staturo-pondéral dans 2 cas, une SMG dans 50% , une HMG dans 25%, des ADP dans 75% , des signes pleuro-pulmonaires dans 75% , cutanées et hémorragiques dans 25% des cas.

Sur le plan paraclinique : une bicytopénie dans 50% et pancytopénie dans 25% des cas avec une Hb < 11,5 g/dl chez tous les patients, thrombopénie <126000 et une leucopénie dans 1 seul cas

Une hyperferritinémie , hypertriglyceridémie et une hypofibrinogénémié dans tous les cas .

Une cytolysé présente également dans 100 % des cas.50% ont présenté une hémophagocytose au medullogramme.

Sur le plan thérapeutique: tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique ainsi qu'un traitement pathogénique sous forme de bolus de méthylprednisolone relayé par la prednisone .

2 patients ont bénéficié d'un traitement par la ciclosporine associée aux corticoïdes.

Un traitement des facteurs déclenchant dans les 4 cas : biothérapie dans 2 cas ,traitement virale dans 1 cas ,éviction d'association d'AINS dans 1 cas .

L'évolution a été bonne pour tous nos patients.

## ABSTRACT

**Title:** macrophage activation syndrome in inflammatory diseases in children

**Author:** Salma NAJEM

**Keywords:** macrophage, child, juvenile idiopathic arthritis, hemophagocytosis

The macrophage activation syndrome (MAS) is a rare clinicopathological entity but associated with significant morbidity and a substantial mortality rate.

Our study focused on four cases of secondary SAM sJIA hospitalized and treated in the pediatric ward IV HER. The age of patients ranged from 1 year 8 months and 8 years with an average age of 5 years and 3 months.

The sex ratio was 3 boys to 1 girl.

Clinically: fever was present in 100% of cases and a poor general condition, failure to thrive in 2 cases, an SMG in 50%, an HMG in 25% of ADP in 75% of pleuropulmonary signs in 75%, skin and bleeding in 25% of cases.

On the plane paraclinique: bicytopenia in 50% and pancytopenia in 25% of patients with Hb <11.5 g / dL for all patients, thrombocytopenia <126000 and leukopenia in one single case. Ferritin, hypertriglyceridemia and hypofibrinogenemia in all cases. cytolysis also present in 100% of cases. 50% experienced an hemophagocytosis to medullogramme.

Therapeutically, all patients received symptomatic treatment and a pathogenic form of bolus methylprednisolone relayed by prednisone monotherapy in 2 cases and associated with cyclosporine in 2 cases.

Treatment of triggers in 4 cases: biotherapy in 2 cases, 1 viral treatment in cases of NSAID foreclosure in 1 case.

The change has been good for all our patients.

## الملخص

العنوان: متلازمة تنشيط البلاعم في الأمراض الالتهابية لدى الأطفال

الكاتب: سلمى ناجم

كلمات البحث: بلعم، الطفل، الأحداث التهاب المفاصل مجهول السبب، بلعمة الكريات

متلازمة تنشيط البلاعم (ماس) هي كيان إكلينيكية نادرة ولكنها مرتبطة بشكل كبير بنسبة وفيات عالية.

ركزت دراستنا على أربع حالات بهذه المتلازمة الناتجة عن التهاب المفصلي عند أطفال المستشفى وعلاجه في جناح الأطفال الرابع HER.

تراوحت أعمار المرضى من عام و8 أشهر إلى 8 سنوات مع متوسط عمر 5 سنوات و 3 أشهر، وكانت النسبة بين الجنسين الأولاد 3 إلى 1 فتاة.

سريريا: كانت الحمى موجودة بنسبة 100% من الحالات والحالة العامة سيئة، نقص في الوزن و الطول في حالتين، تضخم الطحال في 50%، وتضخم الكبد في 25% اعتلال عقد لمفية في 75% من علامات جنبي رئوي في 75%، والجلد ونزيف في 25% من الحالات.

على مستوى نتائج المختبر: نقص في خلايا الدم بنسبة 50% وقلّة الكريات الشاملة في 25% من المرضى الذين يعانون من الهيموغلوبين < 11.5 غ / دل لجميع المرضى، نقص الصفيحات > 126000 ونقص الكريات البيض في حالة واحدة. زيادة الفيريتين، زيادة شحوم الدم ونقص فبرينوجين الدم في جميع الحالات. انحلال خلوي الحالى أيضا في 100% من الحالات. شهدت 50% من بلعمة الكريات في اختبار النخاع العظمي.

علاجيا، تلقى جميع المرضى علاج الأعراض و علاج المرض بالكورتكويد وحده في حالتين أو مع السيكلوسبرين في الحالات الأخرى.

علاج العوامل المؤدية الى المرض في 4 حالات: العلاج البيولوجي في حالتين، حالة العلاج الفيروسي الإمتناع عن العلاج بمضاد لإلتهابات في 1 حالة.

تحسن في جميع حالات مرضانا.



## *Références*



- [1] **A. Grom** Natural Killer Cell Dysfunction: A Common Pathway in Systemic-Onset Juvenile Rheumatoid Arthritis, Macrophage Activation Syndrome, and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis? *Arthritis and rheumatology* ; March 2004 ; 689-698 *Opin Immunol* ; 2001 ; 13:549-54
- [2] **De Saint Basile G., Fischer A** The role of cytotoxicity in lymphocyte hemophagocytosis. *Curr Opin Immunol* ; 2001 ; 13:549-54
- [3] **.Mazodier K., Marin V., Novick D., Farnarier C., Robitail S., Schleinitz N, et al** Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood.*; 2005 ; 106:3483-9
- [4] **Grant S. Schulert and Alexei A. Grom** Pathogenesis of Macrophage Activation Syndrome and Potential for Cytokine-Directed Therapies  
Division of Pediatric Rheumatology, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati ; Ohio 45229 ; 9 October 2014 Ohio 45229
- [5] **Billiau A. D., Roskains T., Van Dainine-Lombaerts R., Mattliys 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: 1648-5
- [6] **Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL** ; Syndrome d'activation monocyto-macrophagique. ; *Encyclopédie médico-chirurgicale: Hématologie* ; 1996; 13-012-G-10: 10

- [7] **Janka G. E. Familial ;and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis ; Eur J Pediatr.2007; 166:95- 109.**
- [8] **A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier ; Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) ;Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407–414**
- [9] **Henter JI, Elinder G, Ost A ;Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis the FHL study group of the Histiocyte society.  
Semin Oncol 1991; 18:29–33**
- [10] **Karras A, Hermine O ;Syndrome d'activation macrophagique ; Rev Med Inter 2002 ; 23:768-78.**
- [11] **Hibi S ;Serum and urine beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome. Cancer 1995; 75: 1700-5.**
- [12] **Komp DM, Buckley PJ, McNamara J, Van Hoff J ;Soluble interleukin-2 receptor in hemophagocytic histiocytoses, searching for markers of disease activity.  
Pediatr Hematol Oncol 1989; 6: 253**
- [13] **.Fauriat C, Just-Landi S,Mallet F,Arnoulet C, Sainty D, et al ;Deficient expression of NCR in NK cells from acute myeloid leukemia: evolution during leukemia treatment and impact of leukemia cells in NCR dull phenotype induction ;Blood 2007; 109: 323-30.**

- [14] **.S.Singh, S.Chandrakasan, J.ahlawalia et al** ;Macrophagic activation syndrome in children with systemic onset juvenil idiopathic arthithis :clinical experience from northwest India ;Rhumatol Int (2012) ; 32 ;881-886.
- [15] **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.
- [16] **H R Freeman, A V Ramanan** ;Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis  
of Paediatric Rheumatology, Bristol Royal Hospital for Children,  
Bristol,  
Accepted 28 April 2010
- [17] **O.Lambotte,F.Marechal** ;Syndrome d'activation macrophagique  
Hemophagocytic syndrome ;Mai-Juin 2007
- [18] **.KaiLehmberg, MD1,\* , Isabell Pink1,\* , Christine Eulenburg, PhD2, Karin Beutel, MD3, Andrea Maul-Pavicic, PhD4, and Gritta Janka, MD** ;Differentiating Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis from Other Forms of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis ;J Pediatr 2013;162:1245-51

- [19] **Fernando Kemta Lekpa<sup>1</sup>, Souhaïbou Ndongo, Seynabou Fall, Abdoulaye Pouye, Mamadou Mourtalla Ka., Thérèse Moreira-Diop** ;Thrombocytose au cours d'un syndrome d'activation macrophagique compliquant un lupus érythémateux systémique  
Published 2014
- [20] **20. Shirono K, Tsuda H** ;Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults ;Eur J Haematol 1995; 55:240–4
- [21] **R. Clement MD (Forensic) a,\* , H. Jouan MD (Anatomo-pathologist) b, F. Le Gall MD (Anatomo-pathologist) b, O. Rodat MD, PhD (Forensic)** ;Macrophage activation syndrome: An autopsy case of sudden death ;Journal of Clinical Forensic Medicine 13 (2006) ; 356–360
- [22] **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. Rheumatol 2001; 28:865–7.
- [23] **A Ravelli<sup>1</sup>, A A Grom<sup>2</sup>, E M Behrens<sup>3</sup> and R Q Cron** ;Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment ;Genes and Immunity (2012) 13, 289–298

- [24] **N. Khadre, O. Benjelloun, I. Benhsaien, K. Bouayed, N. Mikou**  
d'activation macrophagique sur rhumatisme inflammatoire chronique de l'enfant  
Archives de pédiatrie Volume 17(juin 2010), page 59
- [25] **Clovis Artur A. Silva<sup>I</sup>; Carlos Henrique M. Silva<sup>II</sup>; Tereza Cristina M. V. Robazzi<sup>III</sup>; Ana Paola N. Lotito<sup>IV</sup>; Alfredo Mendroni Junior<sup>V</sup>; Cristina M. A. Jacob<sup>VI</sup>; Maria Helena B. Kiss** ;Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis ;J. Pediatr. (Rio J.) ; Dec. 2004 ; vol.80 no.6 Porto Alegre Nov
- [26] **Francesca Minoia, Sergio Davi ` , A. Horne et al** ;Clinical Features, Treatment, and Outcome of Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis ;arthritis & rheumatology ; November 2014 ;Vol. 66, No.
- [27] **.Alessandro Parodi,1 Sergio Davi ` ,1 Alejandra Beatriz Pringe et al**  
Macrophage Activation Syndrome in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus  
AMultinational Multicenter Study of Thirty-Eight Patients ;ARTHRITIS & RHEUMATISM (American College of Rheumatology) ; November 2009 ;Vol. 60, No.
- [28] **Eraso R, Gedalia A, Espinoza LR** ;Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis ;J Rheumatol. 2002 May;29(5):1104

- [29] **Osamu Sakamoto, Makoto Ando, Shinichi Yoshimatsu, Hirotsugu Kohrogi, Moritaka Suga and Masayuki Ando** ; Systemic lupus erythematosus complicated by cytomegalovirus –induced hemophagocytic syndrome and colitis ; Internal Medicine 2002 ; 41: 151-155
- [30] **Edward M. Behrens** ;Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell? Autoimmunity Reviews ;2008 Feb ; Volume 7, Issue 4, Pages 305-308
- [31] **.Dron Gauchan, Hamid Shaaban, Neil Parikh,<sup>1</sup> Nai-Lun Chang,<sup>2</sup> Zaid Altheeb,<sup>1</sup> and Michael Maroules** ; Severe hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of drug-induced hypersensitivity syndrome ;Int J Crit Illn Inj Sci. 2015 Jan-Mar; 5(1): 60–61
- [32] **Atsushi Komatsuda & Yohsuke Okamoto & Takashi Hatakeyama & Hideki Wakui & Ken-ichi Sawada** ;Sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome and hemophagocytic syndrome associated with reactivation of Epstein–Barr virus ;Clin Rheumatol (2008) 27:395–397
- [33] **Yu-Chun Yang, MD, Shiann-Tarng Jou, MD, Yue-Hiang Chang, MD, Jao-Shwann Liang, MD, and Wang-Tso Lee, MD, PhD** ;Hemophagocytic Syndrome Associated With Antiepileptic Drug ;Pediatr Neurol 2004;30:358-360.

- [34] **Willekens C<sup>1</sup>, Cornelius A, Guerry MJ, Wacrenier A, Fourrier F**  
Fulminant hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by pandemic A (H1N1) influenza: a case report. ; J Med Case Rep. 2011 Jul 3;5:280.
- [35] **Shi H<sup>1</sup>, Wang HW, Cheng PX, Hu XF, Liu QJ, Wan LJ ;**  
Macrophage activation syndrome in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: analysis of 13 patients.  
2006 Nov;44(11):812-7.
- [36] **Seref Olgar, Turkan Ertugrul, Omer Devecioglu, Kemal Nisli, and Rukiye Eker Omeroglu ;**Does red-man reaction stimulate macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis?  
J Rheumatol December 200734(12):2491-2494
- [37] **Kenneth L McClain, MD, PhD ;** Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis Jul 29, 2015
- [38] **K Nouette-Gaulain<sup>a</sup>, H Rossi<sup>a</sup>, M Neau-Cransac<sup>b</sup>, A Quinart<sup>a</sup>, P Revel<sup>a</sup>, F Sztark<sup>a</sup>**  
Insuffisance hépatique aiguë sévère et syndrome d'activation macrophagique : cause ou conséquence ? Annfar.2003.12.008

- [39] **N. Berkane, F. Ait belkacem, R. Ramdani, S. Zobiri, I. Benkaidali**  
**Dermatologie, CHU Mustapha, Alger, Algérie ;** Panniculite histiocytaire cytophagique entrant dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique chez un nourrisson *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* ;décembre 2013 ;Volume 140, n° 12S
- [40] **Jan-Inge Henter, MD, PhD, Inger Nennesmo, MD, PhD**  
Neuropathologic findings and neurologic symptomtwenty-three children with hemophagocytic lymphohistiocytosis ;*The Journal of Pediatrics* ; March 1997 ;Volume 130, Issue 3, Pages 358–36
- [41] **.Caroline de Kerguenec MD<sup>1</sup>, Sophie Hillaire MD<sup>1</sup>, Vincent Molinié MD<sup>2</sup>, Claude Gardin MD<sup>3</sup>, Claude Degott MD<sup>4</sup>, Serge Erlinger MD<sup>1</sup> and Dominique Valla MD**\_Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases *The American Journal of Gastroenterology* (2001)
- [42] **-Imashuku S, Ikushima S, Hibi S, Todo S ;** Langherans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan: epidemiological studies.  
*Int J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 1:241–6.
- [43] **A. Pringe, L. Trail, N. Ruperto, A. Buoncompagni, A. Loy, L. Breda, A. Martini and A. Ravelli**  
Review: Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication?*Lupus* 2007 16: 587

- [44] **Cimaz & Lehman & Asherson** ; Pediatrics in Systemic Autoimmune Diseases, 1st Edition ; Elsevier Science 03 Oct 2007
- [45] **Daisuke araki,Hiroshi fujii,Masami matsumura,Masakazu yamagishi,akihiro yachie,Mitsuhiro kawano** ;Ethanercept-induced Lupus accompagnied by hemophagocytic syndrome ;Division of rhumathology,Department of internal Medecine ,kanazawa university Graduate school of Medecine Internal medecine 2011 ; Vol .50 No 17P1843-1848
- [46] **Assari, Raheleh Ziaee, Vahid et al** ; Dynamic changes, cut-off points, sensitivity, and specificity of laboratory data to differentiate macrophage activation syndrome from active disease ; 2015
- [47] **SERGIO DAVÌ, ALESSANDRO CONSOLARO, DINARA GUSEINOVA et AL** An International Consensus Survey of Diagnostic Criteria for Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis J Rheumatol 2011;38;764-768
- [48] **Valentina Cetica, PhD,a Elena Sieni, MD,a Daniela Pende, PhD,b Cesare Danesino, MD, et al** ; Genetic predisposition to hemophagocytic lymphohistiocytosis: Report on 500 patients from the Italian registry Pavia, Naples, Rome, Monza, Padua, Turin, and Ragusa, Italy, and Cambridge, United Kingdom ; J Allergy Clin Immunol 2015
- [49] **Angelo Ravelli,1 Francesca Minoia,2 Sergio Davi,2 AnnaCarin Horne,Bovis et al** 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis ; February 10, 2016

- [50] **-Besma Ben Dhaou Hmaidi, Fatma Derbali, Fatma Boussema, Sonia Ketari Jamoussi, Lilia Baili, Samir Kochbati, Ouahida Cherif, Lilia Rokbani**\_Le syndrome d'activation macrophagique : à propos de 4 observations La tunisie Medicale - 2011 ; Vol 89 ( n°01 ) : 70 - 75
- [51] **Raheleh Assari, Vahid Ziaee, Arash Mirmohammadsadeghi et al**  
Dynamic changes, cut-off points, sensitivity, and specificity of laboratory data to differentiate macrophage activation syndrome from active disease  
Received 15 December 2014; Revised 3 April 2015; Accepted 7 April 2015
- [52] **F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen ;** Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge  
Réanimation médicochirurgicale ;2009 : 285-286
- [53] **-Chane SH, Shing MK, Lee V, Li CK, Yuen P ;** Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children ;Hong Kong Med J 2008; 14: 308-313
- [54] **-Rohtesh S. Mehta, Roy E. Smith ;**Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a review of literature ; Medical Oncology ; December 2013, 30:740

- [55] **Dimitri Poddighe ,Lorenzo Cavagna b, Valeria Brazzelli ,Paola Bruni, Gian Luigi Marseglia\_**; A hyper-ferritinemia syndrome evolving in recurrent macrophage activation syndrome, as an onset of amyopathic juvenile dermatomyositis: A challenging clinical case in light of the current diagnostic criteria\_ ; 5 Mai 2014
- [56] **Urban Emmenegger, Ursula Frey,Andrea Reimers, Christoph Fux,3 David Semela, Philippe** ; Hyperferritinemia as Indicator for Intravenous Immunoglobulin Treatment in Reactive Macrophage Activation ; American Journal of Hematology 2001 ; 68:4–10
- [57] **Coffernils M, Soupart A, Pradier O, Feremans W, Nève P, Decaux G** Hyperferritinemia in adult onset Still's disease and the hemophagocytic syndrome. The Journal of Rheumatology ;1992 ; 19(9):1425-1427
- [58] **AlisonM. Schram, Federico Campigotto, AnnMullally,Annemarie F ogerty, Elena Massarotti, Donna Neuberg,Nancy Berliner** ; Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population Blood 2015 125:1548-1552
- Suthep Wanitkun & Kwanchai Pirojsakul &  
Jarin Vaewpanich
- [59] **Soamarat Vilaiyuk & Nongnuch Sirachainan & Suthep Wanitkun & Kwanchai Pirojsakul & Jarin Vaewpanich** ; Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review ; Clin Rheumatol (2013) 32:899–904

- [60] **R.costello, K.Mazodier, V. Baccini, G. Kaplanski, T.Le Treut, G Sébahoun**  
Lymphohistiocytose hémophagocytaire ; EMC Hématologie 2007 ; 13-012-G-10
- [61] **Caroline de Kerguenec, M.D., Sophie Hillaire, M.D., Vincent Molinie', M.D., Claude Gardin, M.D, Claude Degott, M.D., Serge Erlinger, M.D., and Dominique Valla, M.D**  
Hepatic Manifestations of Hemophagocytic Syndrome: A Study of 30 Cases THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY Elsevier Science 2001 Vol. 96, No. 3, 2001
- [62] **Younous S, Amal S, Mahmal L ;** Macrophagic activation syndrome and fulminant hepatitis ; Ann Fr Anesth Reanim. 2006 Sep;25(9):1012-3
- [63] **Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E ;** Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation ; Réanimation 2005; 14:604-13
- [64] **Grant S. Schulert, MD, PhD, Alexei A. Grom, MD;** Macrophage activation syndrome and cytokine-directed therapies ; Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2014) 28
- [65] **Caherec A, Bremond JL ;** Qu'est ce que le syndrome d'activation lymphohistyocytaire ou syndrome d'activation macrophagique ? quand faut-il y penser ?  
Rev Med de Tours . 1999 ; 33(1 ) : 21-1

- [66] **Fietta P, Manganelli P** ; The hemophagocytic syndrome (macrophage activation syndrome) ; *Minerva Med* 2003 Feb ;94 (1) : 19-27
- [67] **Imashuku S, Teramura T, Morimoto A, Hibi S** ; Recents developments in the management of haemophagocytic lymphohistiocytosis ; *Expert Opin Pharmacother* 2001 Sep ;2(9) :1437-48 ; Review
- [68] **Larroche C<sup>1</sup>, Bruneel F, André MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B, Genereau T, Zunic P; Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovation Technologiques (CEDIT)** ; Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-Hp  
*Ann Med Interne (Paris)*. 2000 Nov;151(7):533-539
- [69] **Deborah W. Sevilla, John K. Choi, and Jerald Z. Gong** ; Mediastinal Adenopathy, Lung Infiltrates, and Hemophagocytosis Unusual Manifestation of Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma: Report of Two Cases ; *Am J Clin Pathol* 2007; 127:458-464
- [70] **Sandrini, A.-B. Beucher, M.-C. Rousselet, M. Gardembas, C.Lavigne** ; Tuberculose compliquée d'un syndrome hémophagocytaire ou syndrome d'activation Macrophagique ; *Médecine et maladies infectieuses* (2009)1-4

- [71] **Layadi M** ; Syndrome d'activation macrophagique A propos d'un cas  
Memoire pour obtention du DUi d'immuno-hématologie pédiatrique ;  
2000
- [72] **Bouskraoui M** ; Une observation exceptionnelle associant une hépatite  
aiguë virale A, une  
arthrite chronique juvénile et un syndrome d'activation macrophagique ;  
Médecine et maladies infectieuses 2003 ; 33 : 358–60.
- [73] **A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier** ; Syndrome  
d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) ;  
Pathologie Biologie 2004 ; 52 : 407–414
- [74] **Schneider EM., Lorenz I., Muller-Rosenberger M., &  
AL** ; Hemophagocytic  
lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytotoxicity  
but normal expression of transcripts relevant to killer-cell-induced  
apoptosis ; Blood 2002; 100:2891-8.
- [75] **Komp DM, McNamara J, Buckley P** ; Elevated soluble interleukin-2  
receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes ;  
Blood 1989; 73:2128-32.
- [76] **Diane M. Komp, James McNamara, and Patrick Buckley** ; Elevated  
Soluble Interleukin-2 Receptor in Childhood Hemophagocytic  
histiocytic syndrom\_March 24, 2016.

- [77] **Masaki Shimizu, Yasuo Nakagishi, Natsumi Inoue, Mao Mizuta, Giyo Ko, Yutaka Saikawa** ; Interleukin-18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis ; *ILClinical Immunology*(2015) 160 277–281
- [78] **Andreea Coca<sup>a</sup>, Kemp W. Bundy<sup>a</sup>, Bethany Marston<sup>a</sup>, Jennifer Huggins<sup>b</sup>, R. John Looney** ;—Macrophage activation syndrome: Serological marker and treatment with anti-thymocyte globulin ; *Clinical Immunology* ; July 2009 ; Volume 132, Issue 1, Pages 10–18

## *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 أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

## أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 281

سنة : 2016

**متلازمة تنشيط البلاعم  
في الأمراض الإنتهابية المزمنة  
تجربة جناح مستشفى الأطفال IV**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: سلمى ناچم**

المردادة في: 24 أكتوبر 1990 بالرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** بلعميات – الأطفال – إتهاب المفاصل المجهول السبب – بلعمة خلايا الدم .

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد : عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: بدر السعود بنجلون الضخامة

أستاذة في طب الأطفال

السيد: حسن آيت اوامر

أستاذ في طب الأطفال