



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 36

Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/03/2015

PAR

Mr. **Hassan LAHMAM**

Né Le 20 Novembre 1986 à Souk Sebt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Hémophagocytose - Activation macrophagique

Myélogramme - Cytopénie

JURY

Mme. **L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mr. **M. CHAKOUR**

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mr. **H. QACIF**

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mr. **B. BOUAITY**

Professeur d'Oto-rhino-laryngologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISI Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie

BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

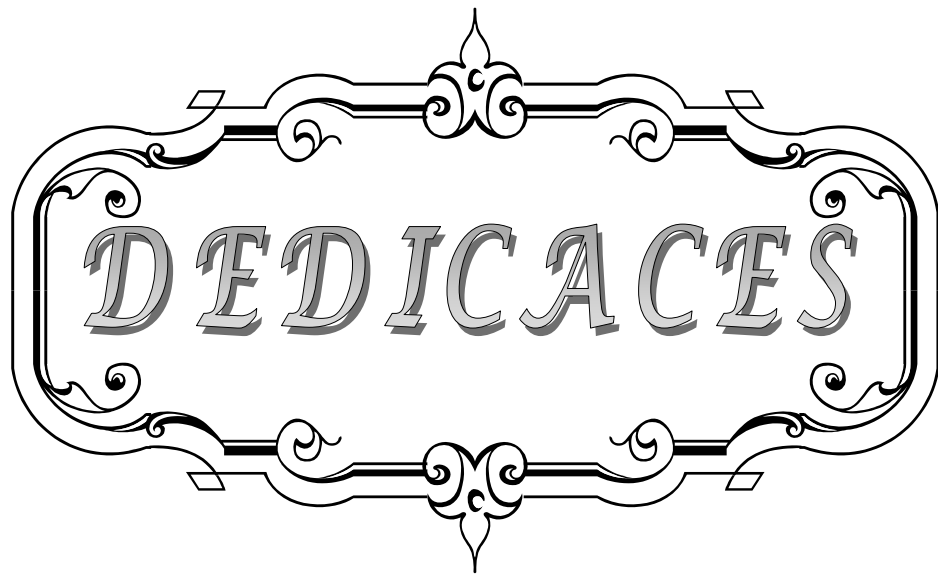
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses

ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique

EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "DEDICACES" is written in a stylized, italicized serif font within the frame. The frame has a central decorative element at the top and bottom, resembling a fleur-de-lis or a similar heraldic symbol. The overall design is elegant and classic.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, Le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que



🌹 Je dédie cette thèse ... ✍️

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A MON TRÈS CHER PÈRE

De tous les pères, tu as été le meilleur, tu as su m'entourer d'attention, m'inculquer les valeurs nobles de la vie, m'apprendre le sens du travail, la rigueur, l'organisation, le courage, la rage de réussir, l'honnêteté et la responsabilité.

Merci d'avoir été toujours là pour moi, de m'avoir donnée la force de continuer et d'avancer. Merci d'avoir fait de moi l'homme

Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta bonté, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect, ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.

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 Mes sœurs et mes frères

*Mohammed, Fatima, Jamila, Zohra, Abdessamad, Latifa, Khadija,
Chadia, Abla*

L'affection et l'amour fraternel que vos me portez m'ont soutenu durant mon parcours.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour que j'ai pour vous et que je suis parvenue à vous rendre fier de votre frère.

Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.

A mes nièces et mes neveux

Houda, Yassine, Zakaria Lahmam, Hindé, Ilham, Ghizlane, Salma, Loubna, Souhír, Azdine, Mohammed, Kaoutar, Maroua, Malak, Rime, Anass, Farah, Yasmine, Zakaria Mesoudi, Assia, Khaoula, Hajar
Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite, et vous aider à réaliser vos rêves.

A mes chers cousines et cousins

Vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis. L'amour et la gentillesse dont vous m'avez entouré m'ont permis de surmonter les moments difficiles. Merci pour votre soutien. Que dieu vous aide à atteindre vos rêves et de réussir dans votre vie.

A Mes Amis

Nabil Tantaoui, Mustapha Khada, Hassan Guaragui, Abdeljalil Mankra, Nordine Samih, youness Jamal, Khalid Jamal, Abdessamad Jamal, Mohammed el Hadraoui, Salah maskouri, Rabiyy el Quadiri, Rachid Oukassou, Hicham Talha, Hamid el Kerrati, Mustapha Ghazoui, Ahmed Mougui, Charaf Ziane, Yassine Maslik, Radouane Hamali, Hicham Kachkach, Youssef Saïdi, Abdessamad et Alauoi, Meryem el Mouadili, Asmae el Hamri, Ghita Taalibi, Hasna el Khayraoui, Ibtissam Rabiyy, Amal Fekkar

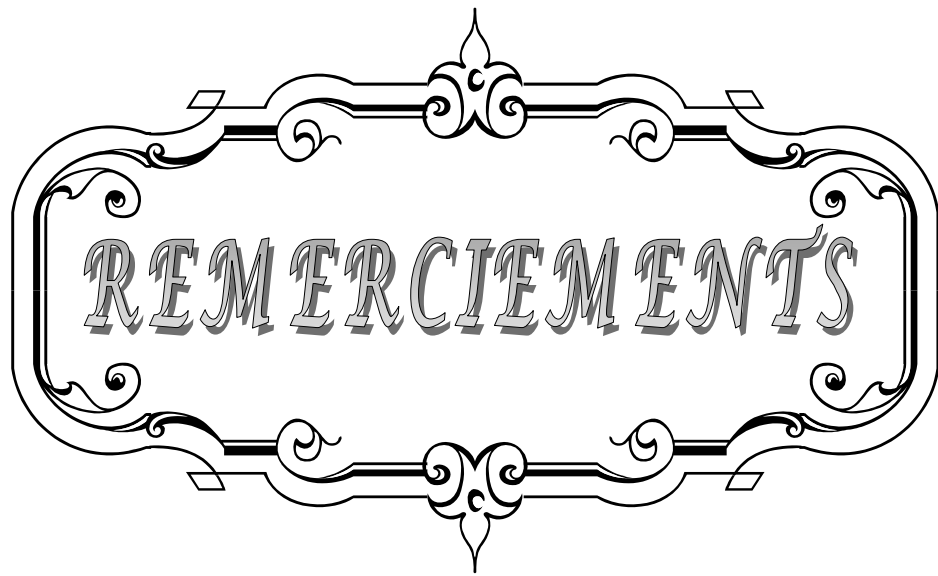
*Je suis désolé si j'oublie quelqu'un, mais sachez que ma fidélité envers vous ne souffre ou ne souffrira d'aucune équivoque.
Vous êtes, pour moi, une source d'estime à jamais.*

*A tous ceux qui me sont chers. Et que je n'ai pas pu citer leurs noms
Sachez que l'amour que j'ai pour vous et qui n'a pas besoin d'être concerté sur du papier.*

*Votre présence m'a aidé à surmonter les épreuves.
Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand respect.*

A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu vous accorde sa miséricorde.



REMERCIEMENTS

A decorative, ornate frame with intricate scrollwork and flourishes. The word "REMERCIEMENTS" is centered within the frame in a stylized, serif font with a slight shadow effect. The frame features a central vertical axis with a pointed top and bottom, and horizontal bars with curved ends and small decorative elements.

*A notre maître et présidente de thèse
Mme Lamíaa ESSAADOUNI
Professeur d'e Médecine Interne au CHU Mohammed VI*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez donné
en acceptant de présider notre jury de thèse.
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 maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Mohamed CHAKOUR
Professeur agrégé en Hématologie a l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Malgré vos multiples préoccupations, vous avez bien voulu nous confier
ce travail et le diriger.
Vos qualités humaines et professionnellés nous ont toujours marqué.
Votre disponibilité et votre acharnement nous inspirent un grand
respect.
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre estime et de notre sincère
gratitude.*

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Hassan QACIF
Professeur agrégé en Médecine Interne a l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous
avoir parmi nos membres de jury
En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand
honneur.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre
profond respect*

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Saïd ZOUHAIR
Professeur de Bactériologie Virologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

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

*Votre compétence et votre sens de devoir nous ont profondément
imprégnés.*

*Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre
reconnaissance.*

*A Notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Brahim BOUAITY
Professeur agrégé en ORL à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

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

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

*Veillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre
profond respect.*



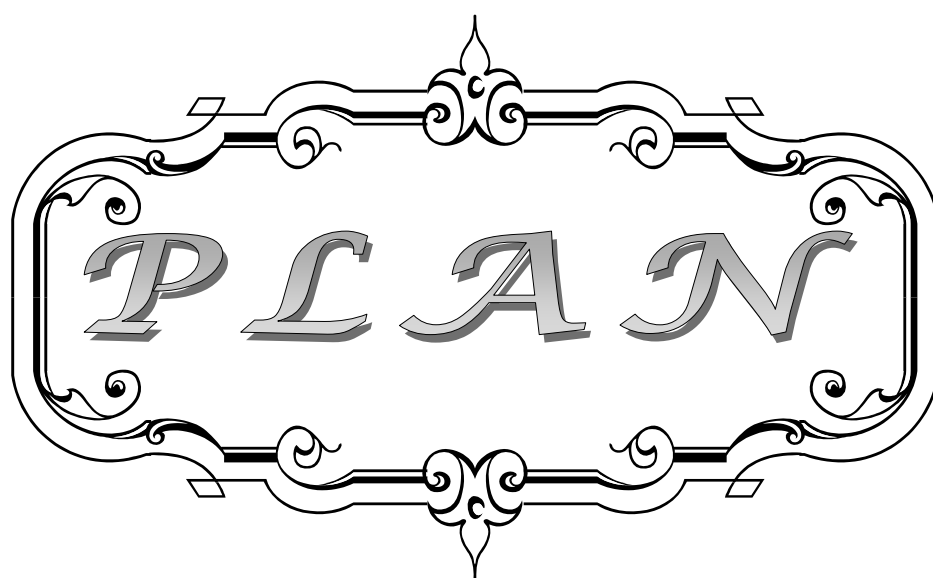
ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

ADO	:	Antidiabétiques oraux
ADP	:	Adénopathie
AEG	:	Altération de l'état général
ALAT	:	Alanine amino transférase
ASAT	:	Aspartate amino transférase
BOM	:	Biopsie ostéomédullaire
C3G	:	Céphalosporines de 3eme génération
CCMH	:	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-G	:	Colony forming unit-granulocytic
CFU-GM	:	Colony forming unit granulo-Monocyt
CFU-M	:	Colony forming unit-monocytic
CG	:	Culot globulaire
CIVD	:	Coagulation intra-vasculaire disséminée
CMV	:	Cytomégalovirus
CRP	:	C reactiv protein
CSF	:	Colony stimulating factor
Fas	:	Apoptosis stimulating fragment
Fas-L	:	Fas ligand
EBV	:	Epstein barr virus
GB	:	Globules blancs
GGT	:	Gamma glutamyl transférase
Hb	:	Hémoglobine
HHV	:	Human herpes virus
HLA	:	Humain leucocyt antigen
HLH	:	Lymphohistiocytose hémophagocytaire.
HPM	:	Hépatomégalie

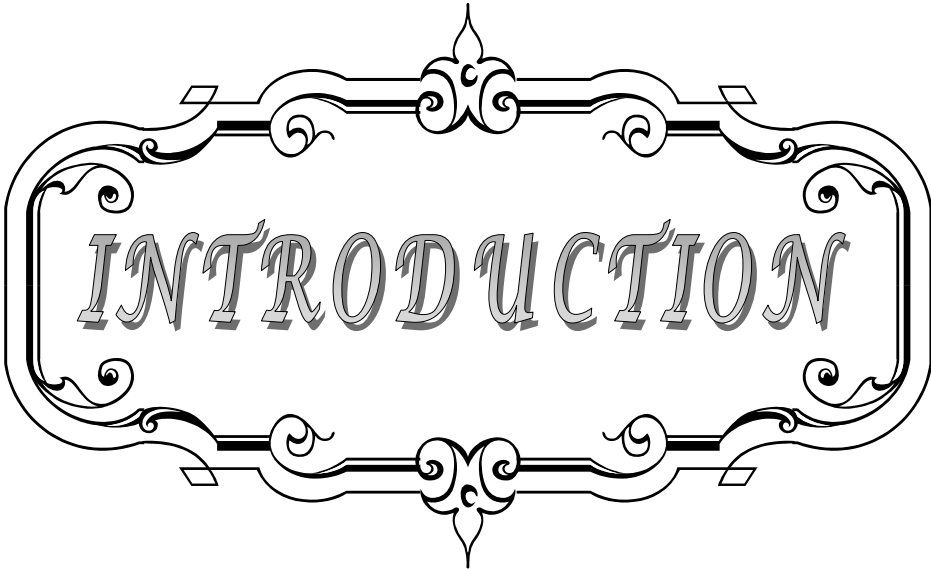
HSV	:	Herpes simplex virus
HTLV	:	Human T cell lymphotropic virus
HVA	:	Virus de l'hépatite A
HVB	:	Virus de l'hépatite B
HVC	:	Virus de l'hépatite C
IFN	:	Interféron
Ig	:	Immunoglobulines
IL	:	Interleukine
LCR	:	Liquide céphalo-rachidien
LDH	:	Lactates deshydrogénase
LEAD	:	Lupus érythémateux aigue désaminé
LH	:	Lymphohistiocytose
LHF	:	Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale
LYST	:	LYSosomal Trafficking regulator
M-CSF	:	Monocytic-Colony Stimulating Factor
MNI	:	Mononucléose infectieuse
MNP	:	Système mononuclé phagocytaire
MQ	:	Macrophages
MV	:	Murmures vésiculaire
NFS	:	Numération formule sanguine
NK	:	Cellules natural killer
NSE	:	Estérase non spécifique
PA	:	Phosphatase acide
PAL	:	Phosphatase alcaline
PDF	:	Produits de dégradation de la fibrine
PFC	:	Plasma frais congelé
PL	:	Ponction lombaire
PLQ	:	plaquette
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles

SAM	:	Syndrome d'activation macrophagique
SAP	:	SLAM Associated Protein
sCD25	:	Récepteur soluble de l'interleukine2
SLAM	:	Signaling lymphocytic activation molecule
SPG	:	Splénomégalie
TCA	:	Temps de céphaline active
TDM	:	Tomodensitométrie
TG	:	Triglycérides
TGF	:	Transforming growth factor
Th	:	Lymphocytes T helper
TNF	:	Tumor necrosis factor
TP	:	Taux de prothrombine
VCA	:	Viral capsid antigen
VGM	:	Volume globulaire moyen
VIH	:	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	:	Very low density lipoprotein
VS	:	Vitesse de sédimentation
VV	:	Vibrations vocales
VZV	:	Virus varicelle zona
XLP	:	X-linked lymphoprolifération



INTRODUCTION	1
MATERIEL ET METHODES	4
I. Matériel	5
II. Méthodes	5
1. Critères d'inclusion	5
2. Critères d'exclusion	5
3. Collecte de données	5
III. Cadre d'étude	6
IV. Nos observations	7
RESULTATS	19
I. Données épidémiologiques	20
II. Etude clinique	22
III. Etude paraclinique	25
IV. Critères diagnostiques	34
DISCUSSION	35
I. Epidémiologie	36
II. Diagnostic positif	38
1. Présentation clinique	38
2. Présentation biologique	41
2.1. Bilan hématologique	41
a. Hémogramme	41
b. Myélogramme	43
c. Hémostase	48
2.2. Bilan biologique complémentaire	50
a. Bilan hépatique	50
b. Bilan lipidique	52

c. Hyperferritinémie	53
d. Bilan hydro électrolytique	54
e. Autres	55
2.3. Récapitulatif biologique	55
3. Histologie	56
3.1. Biopsie ostéomedullaire	56
3.2. Autre	56
4. Critères diagnostiques	57
4.1. Henter et al	57
4.2. Histocyte Soceity	58
4.3. Imashuku	58
4.4. Tsuda	59
CONCLUSION	60
Annexe I Fiche d'exploitation	64
Annexe II	69
I. Définition	70
II. Physiopathologie	71
III. Diagnostic différentiel	85
IV. Etiologies	86
V. Traitement	96
Annexe III Myélogramme	105
RESUMES	109
BIBLIOGRAPHIE	113



INTRODUCTION

*L*e syndrome d'activation macrophagique (SAM) est également connu sous les termes de syndrome d'activation lymphohistiocytaire, syndrome hémophagocytaire.

*I*l correspond à une association clinico-biologique complexe résultant de l'activation inappropriée et de la prolifération de cellules issues de la lignée lymphohistiocytaire, système cellulaire jouant un rôle central dans les mécanismes de défense de l'organisme. Il reste encore méconnu et son diagnostic est fréquemment retardé chez certains patients étant donné la présentation atypique et polymorphe de ses manifestations.

*I*l existe deux principaux cadres nosologiques :

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

*L*es SAM « secondaires », pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses. [1]

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

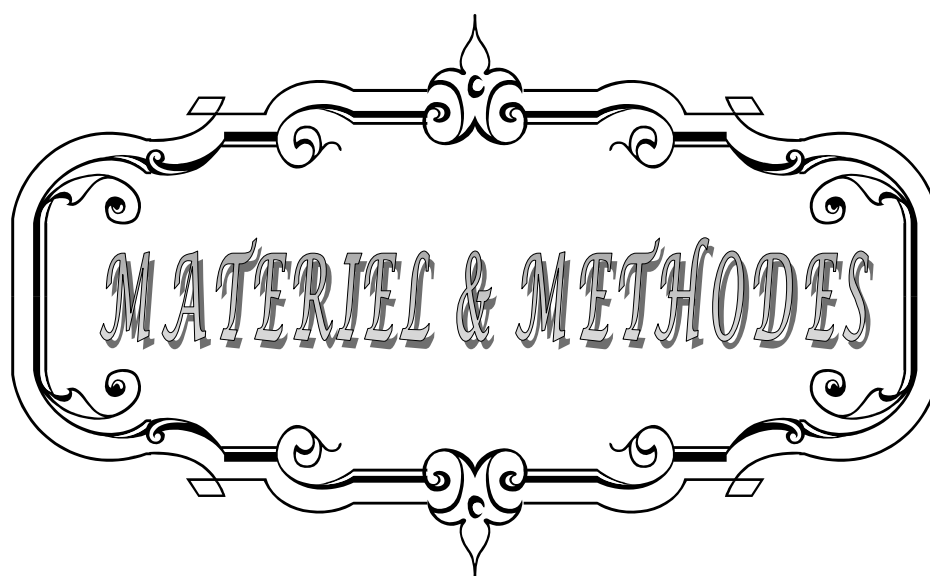
*C*ependant, depuis sa première description en 1952, de nombreuses études ont permis d'avancer dans la compréhension de cette pathologie.

*P*lus récemment, de nouvelles données de biologie moléculaire et d'immunologie ont contribué à une avancée dans les techniques de diagnostic [1]

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

*N*ous rapporterons dans ce travail 6 cas de Syndrome d'activation macrophagique dont le diagnostic hématologique a été réalisé au service d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech et dont la prise en charge a été faite au service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech et au service de médecine interne du CHU Med VI de Marrakech. Un des patients a été pris en charge dans un établissement privé

*C*e travail a pour objet d'établir une mise au point sur le syndrome d'activation macrophagique à travers ces cas, d'attirer l'attention sur le diagnostic hématologique d'hémophagocytose et d'une large revue de la littérature.



MATERIEL & METHODES

I. Matériel d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période d'un an, allant du mois de novembre 2012 au mois d'octobre 2013, à propos de 6 cas de syndrome d'activation macrophagique, colligés au laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

II. Méthodes d'étude

1. Critères d'inclusion

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

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

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

2. Critères d'exclusion

On a exclus de notre étude les patients ayant un tableau clinico biologique très suggestif sans image évidente d'hémophagocytose au myélogramme.

3. Collecte de données

Les données de cette étude rétrospective ont été collectées pour chaque patient par exploitation de son dossier médical.

Pour chaque patient une fiche de recueil de données a été remplie (annexe 1 : fiche d'exploitation).

III. Cadre d'étude

Les laboratoires d'hématologie se situent au sein du bloc des laboratoires.

Il se compose d'une unité de cytohématologie et d'une unité d'hémostase. Dans les locaux des laboratoires, on distingue :

Une salle dans laquelle est installée trois automates de cytohématologie.

Une salle d'hémostase équipée de deux automates et d'une centrifugeuse.

Le personnel se composait d'un professeur, quatre professeurs assistants et une équipe de résidents en formation.

L'activité démarrait à 8 heures du matin. Les techniciens procédaient à la réception, à la centrifugation puis à la répartition des plasmas obtenus selon les tests demandés. Avant la réalisation des tests demandés, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

IV. Nos Observations

→ OBSERVATION 1

Il s'agit de Mr S.A, âgé de 57 ans, connu diabétique type 2 sous ADO, asthmatique sous beta2 mimétiques, hospitalisé pour une symptomatologie qui remonte à 10 jours de son admission faite d'un syndrome hémorragique (gingivorragie, épistaxis, hématurie), avec des ecchymoses d'apparition spontanée, associée à des manifestations respiratoires type de dyspnée, toux et d'expectorations verdâtres. Le tout évoluant dans un contexte fébrile.

L'examen clinique trouve un patient fébrile à 38,5°C, tachycarde à 90 b/min, et présente un purpura pétéchial et ecchymotique au niveau des bras et des jambes avec des râles ronflants diffus au deux champs pulmonaires.

Le bilan biologique révèle : une bi-cytopénie à l'hémogramme faite d'anémie normochrome normocytaire. (Hb : 10,7 g/dl, VGM : 86,8 μ m³, CCMH : 32,7 g/dl), Thrombopénie à 3000 éléments /mm³, hyperleucocytose au dépend des neutrophiles (GB = 16720/ mm³, Neutrophiles = 15350/mm³), une ferritinémie élevée à 2360 ug/l, des LDH à 225 U/l. Un bilan hépatique a été demandé montrant un taux de prothrombine à 100%, les transaminases, GGT, PAL et la bilirubinémie a des taux normaux, le bilan lipidique est sans anomalie ainsi que le reste des exploration biologiques et radiologiques, notamment l'ionogramme, la CRP, fonction rénale, les sérologies (syphilis, VIH, HVA), la radiographie du thorax. Un myélogramme est réalisé montrant des signes d'activation avec des images d'hémophagocytose.

La prise en charge thérapeutique à consisté a une antibiothérapie non spécifique a base de macrolides, insulinothérapie, transfusion de culot plaquettaire, bolus de méthylprednisolone et relais per os par la prednisone (1 mg / kg/jour).

L'évolution a été Favorable avec disparition des signes hémorragique et normalisation du bilan biologique (Hb : 14,6 g/dl, plaquettes : 299 000 / mm³, GB : 6 800/mm³)

Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)

- Myélogramme :

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	38%
• Proérythroblastes	02
• Erythroblastes basophiles	09
• Erythroblastes polychromatophiles	15
• Erythroblastes acidophiles	12
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	53%
• Myéloblastes	02
• Promyélocytes	03
• Myélocytes	11
• Métamyélocytes	09
• Granulocytes neutrophiles	26
• Granulocytes éosinophiles	02
• Granulocytes basophiles	-
MONOCYTES	02%
LIGNEE LYPHOIDE	07%
• Lymphoblastes	-
• Lymphocytes	06
• Plasmocytes	01
• Lymphoplasmocytes	-
CELLULES ANORMALES	-
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	++++
INTERPRETATION	<p>Moelle riche, montrant de très nombreux mégacaryocytes. Ces mégacaryocytes sont présents à tous leurs stades de maturation y compris les stades plaquetto-gènes.</p> <p>La lignée érythroblastique est légèrement hyperplasique. Les autres lignées ne présentent pas d'anomalies morphologiques.</p> <p>On note, par ailleurs, une faible activation macrophagique avec signes d'hémophagocytose.</p>

→ OBSERVATION 2

Il s'agit de Mr B.M, âgé de 45 ans, tabagique chronique (15 P/A), sans antécédents pathologiques particuliers, hospitalisé pour une symptomatologie qui remonte à 2 mois avant son admission, installée progressivement et faite de douleurs abdominale diffuses, d'une diarrhée glairo-sanglante, des arthralgies d'allure inflammatoires intéressant les grosses, moyennes et petites articulations. L'évolution a été marquée par l'exagération des douleurs et l'apparition des lésions purpuriques au niveau des quatre membres et une symptomatologie respiratoire faite de toux et des expectorations striées de sang. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre, d'amaigrissement et d'altération de l'état général.

L'examen clinique trouve un patient fébrile, asthénique avec des conjonctives légèrement décolorées et présentant un purpura ulcère nécrotique diffus intéressant les bras et les jambes.

Le bilan biologique a trouvé : anémie normochrome normocytaire (Hb : 5,9 g/dl, VGM : 86,4 μm^3 , CCMH : 34,2 g/dl), une hyperleucocytose au dépend des neutrophiles (GB = 27060 / mm^3 , Neutrophiles = 24350/ mm^3), un taux de plaquettes normal à 299000/ mm^3 , hyperferritinémie à 1570 $\mu\text{g/l}$, CRP élevé à 135 mg/l , taux de prothrombine à 15,4% et un TCA allongé (59s/30s), hyponatrémie à 131 mmol/l . Un myélogramme a été demandé et objectivant une activation macrophagique avec la présence de quelques images d'hémophagocytose. La radiographie pulmonaire a montré la présence d'une opacité pulmonaire hétérogène, bien limitée, le scanner abdominal a montré un épaississement digestif associé à un épanchement péritonéal, infiltration et ganglions mésentériques d'allure inflammatoire. Le reste du bilan était sans particularité.

La prise en charge thérapeutique a consisté à un traitement symptomatique, une antibiothérapie non spécifique à base de céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G 2g x 2 /jr), hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'évolution a été favorable avec régression des signes cliniques et biologique.

- Myélogramme

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	29%
• Proérythroblastes	02
• Erythroblastes basophiles	08
• Erythroblastes polychromatophiles	10
• Erythroblastes acidophiles	09
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	50%
• Myéloblastes	02
• Promyélocytes	06
• Myélocytes	10
• Métamyélocytes	06
• Granulocytes neutrophiles	25
• Granulocytes éosinophiles	01
• Granulocytes basophiles	-
MONOCYTES	04%
LIGNEE LYPHOIDE	17%
• Lymphoblastes	
• Lymphocytes	13
• Plasmocytes	04
• Lymphoplasmocytes	-
CELLULES ANORMALES	-
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	++++
INTERPRETATION	<p>Moelle riche, montrant de nombreux mégacaryocytes.</p> <p>Les différentes lignées sont représentées sans anomalies morphologiques.</p> <p>Par ailleurs, on note une réaction macrophagique importante avec de rares signes d'activation macrophagique, parfois des images d'hémophagocytose sont notées.</p>

→ OBSERVATION 3

Il s'agit du patient A.Y, âgé de 27 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, hospitalisé pour un syndrome anémique et un syndrome infectieux clinique et biologique. La symptomatologie remonte a un mois de son admission, faite de manifestations respiratoires (toux productive, des expectorations verdâtres), douleurs thoracique localisées au niveau de l'hémithorax gauche sans irradiation, manifestations digestives a type d'épigastralgies récidivante et troubles de transit. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'amaigrissement.

L'examen clinique trouve un patient fébrile 39.5°C avec un état général altère, une diminution des VV et MV, une hépatosplénomégalie, et des ADP lenticulaires cervical, axillaire gauche et inguinal.

Le bilan biologique montre une anémie normochrome microcytaire (Hb : 9 g/dl, VGM : 78,2 um³, CCMH : 34 g/dl), une thrombopénie à 51 000 plaquettes /mm³, une Leucopénie (GB = 860/mm³ avec des Neutrophiles a 380 /mm³),une hyperferitinémie à 1910 ug/l, hypertriglycéridémie à 2.41 g/l, hypocholesterolémie à 0,85 g/l, CRP à 154.9 mg/l, une hyponatrémie à 125 mmol/l et une hypochlorémie a 89 mmol/l, LDH augmenté à 673 UI, le bilan hépatique a objectivé des transaminase et des GGT élevés (ASAT : 133 U/l, ALAT : 133 U/l, GGT : 89 U/l), un taux de prothrombine a 63,2%, les phosphatase alcalines et la bilirubinémie à des taux normaux. L'échographie abdominale a objectivé une hépatosplénomégalie hétérogène. Le reste du bilan biologique et radiologique est sans particularité.

Devant la présentation clinique et biologique (fièvre, splénomégalie, AEG, pancytopénie, hyperferitinémie, hypertriglyceridémie) un syndrome d'activation macrophagique est fortement évoqué ainsi un myélogramme a été réalisé montrant des images caractéristiques d'hémophagocytose.

- Myélogramme :

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	10%
• Proérythroblastes	01
• Erythroblastos basophiles	02
• Erythroblastos polychromatophiles	03
• Erythroblastos acidophiles	04
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	68%
• Myéloblastes	03
• Promyélocytes	10
• Myélocytes	15
• Métamyélocytes	16
• Granulocytes neutrophiles	24
• Granulocytes éosinophiles	-
• Granulocytes basophiles	-
MONOCYTES	7%
LIGNEE LYPHOIDE	15%
• Lymphoblastes	-
• Lymphocytes	12
• Plasmocytes	03
• Lymphoplasmocytes	-
CELLULES ANORMALES	-
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	Présente, mais sous représentée
INTERPRETATION	<p>Hypoplasie de la moelle osseuse expliquant le caractère central de la pancytopénie.</p> <p>Absence de prolifération blastique ou de cellules métastatiques.</p> <p>Présence des macrophages activés avec des débris intracellulaires ne correspondant pas à des corps de leishmanie contenant parfois des éléments cellulaires caractéristiques d'une Hémophagocytose.</p>

→ OBSERVATION 4

Il s'agit de la patiente A.N, âgée de 46 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, hospitalisée pour une fièvre chronique avec un syndrome anémique. Le début de cette symptomatologie remonte à un mois avant son admission par d'installation progressive une pâleur cutanéomuqueuse et une fièvre non chiffré. Le tout évoluant dans un contexte d'asthénie et d'amaigrissement.

L'examen clinique trouve une patiente pale, fébrile à 38,8°C, tachycarde a 90 battements/min, dont l'état général est altéré et présentant une hépatomégalie, une splénomégalie, et des ADP lenticulaires au niveau cervical et axillaire gauche, sans autres anomalies a l'examen clinique.

Le bilan biologique révèle une anémie normochrome normocytaire (Hb : 7,9 g/dl, VGM : 92,5, CCMH : 35,4), une thrombopénie à 90000 plaquettes / mm³, un taux normal des leucocytes (GB : 4500/ mm³), une hypertriglycémie à 4,32 g/l, hypocholestérolémie à 1,15 g/l, un taux élevé des HDL à 2,33 g/l, les transaminases et les GGT élevés (ASAT : 102U/l, ALAT : 251 U/l, GGT : 107 U/l), CRP à 217, VS : 52,une ferritinémie a un taux normale . Le myélogramme a mis en évidence des signes d'activation macrophagique avec images d'hémophagocytose. A l'échographie abdominale une hépatosplénomégalie est présente. Le reste du bilan paraclinique est sans particularités.

La prise en charge initiale a consisté à un traitement symptomatique, antibiothérapie non spécifique et transfusion de CG.

Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)

- Myélogramme:

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	10%
• Proérythroblastes	01
• Erythroblastos basophiles	04
• Erythroblastos polychromatophiles	03
• Erythroblastos acidophiles	02
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	77%
• Myéloblastes	01
• Promyélocytes	15
• Myélocytes	16
• Métamyélocytes	14
• Granulocytes neutrophiles	30
• Granulocytes éosinophiles	01
• Granulocytes basophiles	-
MONOCYTES	07%
LIGNEE LYPHOIDE	06%
• Lymphoblastes	-
• Lymphocytes	03
• Plasmocytes	03
• Lymphoplasmocytes	-
CELLULES ANORMALES	-
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	Rares et dystrophiques
INTERPRETATION	Moelle très riche Hyperplasie de la lignée granuleuse sans hiatus cytologique laissant suggérer un aspect plutôt réactionnel a une cause infectieuse. Présence de signes d'activation macrophagique avec signes d'hémophagocytose.

→ OBSERVATION 5

Il s'agit de B.H, âgée de 32 ans, suivie pour un Lupus Erythémateux Disséminé, retenu sur la présence de critères diagnostic. La patiente a été traitée par des bolus de méthylprednisolone, de hydroxychloroquine sulfat et une corticothérapie per os.

En octobre 2013, elle est ré hospitalisée pour une suspicion d'une poussée lupique, devant une fièvre non chiffrée, des myalgies diffuses, des arthralgies et chute de cheveux. Le tout évoluant dans un contexte d'asthénie, anorexie et amaigrissement non chiffré.

A l'examen clinique la patiente est en mauvais état général, fébrile à 38.8 C, et présente des taches pétéchiales au niveau du visage.

Le bilan biologique révèle une bi-cytopénie : anémie normochrome microcytaire (Hb : 7,9 g/dl VGM : 76,4 um³, CCMH : 33,9 mg dl), leucopénie à 2900/mm³ au dépend des Neutrophiles (neutrophiles :1856/mm³) , un cytolysé hépatique (ASAT : 285 UI/l, ALAT : 154 UI/l), un taux élevé des LDH à 1291 UI/l, une hypertriglycéridémie à 2,9 g/l, une hyperferritinémie à 1736 ug/l, faisant soulever le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique en dépit de preuve cytologique.

En parallèle un bilan a été demandé a la recherche d'un facteur déclenchant d'origine infectieux. La radiographie du thorax révèle une opacité basale gauche de type alvéolaire sans autres anomalies au reste du bilan. Une antibiothérapie a base de C3G et aminoside est instaurée.

Néanmoins devant la persistance de la fièvre et la non amélioration clinique et biologique d'autres explorations on été demandées, notamment un myélogramme montrant des images d'hémophagocytose.

La prise en charge a consisté en un traitement symptomatique, antibiothérapie, une corticothérapie à base de bolus de méthylprednisolone et de prédnisone per os.

- Myélogramme

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	38%
• Proérythroblastes	-
• Erythroblastos basophiles	4
• Erythroblastos polychromatophiles	18
• Erythroblastos acidophiles	16
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	52%
• Myéloblastes	-
• Promyélocytes	01
• Myélocytes	15
• Métamyélocytes	10
• Granulocytes neutrophiles	26
• Granulocytes éosinophiles	-
• Granulocytes basophiles	-
MONOCYTES	-
LIGNEE LYPHOIDE	10%
• Lymphoblastes	-
• Lymphocytes	07
• Plasmocytes	03
• Lymphoplasmocytes	-
CELLULES ANORMALES	-
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	++
INTERPRETATION	<p>Moelle riche avec présence de nombreux mégacaryocytes.</p> <p>Présence d'une activation macrophagique avec images d'hémophagocytose sur les lames examinées.</p> <p>Le reste des lignées sont bien représentées aussi bien sur le plan qualitatif que quantitatif avec respect des pyramides de maturations.</p>

→ OBSERVATION 6

Il s'agit du patient A.M, âgé de 35 ans, hospitalisé pour suspicion d'une leucémie, qui a présenté depuis plus d'un mois un syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragies) avec une fièvre persistante.

L'examen clinique a retrouvé un patient fébrile à 39 C, asthénique, avec hépatosplénomégalie et des adénopathies latéro-cervicales et axillaires, évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et d'amaigrissement.

Le bilan biologique révèle une bi-cytopénie à l'hémogramme avec un taux d'Hb à 12,5 g/dl, une thrombopénie à 4000 élément/mm³, leucopénie à 1200 GB/mm³, une hyperferritinémie à 2600 ug/l, des LDH augmentés à 457 U/l. Le reste du bilan biologique était normal notamment le bilan d'hémostase et le bilan hépatique. L'échographie abdominale a objectivé une hépatosplénomégalie avec présence d'un épanchement liquidien minime. Par ailleurs, un myélogramme a été réalisé montrant des images d'hémophagocytose. En conséquent un syndrome d'activation macrophagique est retenu ainsi une enquête étiologique entre prise à la recherche d'une éventuelle cause de ce syndrome.

- Myélogramme

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	15%
• Proérythroblastes	-
• Erythroblastes basophiles	04
• Erythroblastes polychromatophiles	05
• Erythroblastes acidophiles	06
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	16%
• Myéloblastes	01
• Promyélocytes	04
• Myélocytes	02
• Métamyélocytes	03
• Granulocytes neutrophiles	06
• Granulocytes éosinophiles	-
• Granulocytes basophiles	-
MONOCYTES	09%
LIGNEE LYPHOIDE	60%
• Lymphoblastes	-
• Lymphocytes	44
• Plasmocytes	12
• Lymphoplasmocytes	04
CELLULES ANORMALES	-
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	-
INTERPRETATION	<p>Céllularité très diminuée en raison de l'hémodilution, ou éventuellement d'une aplasie médullaire en cours.</p> <p>Plasmocytose médullaire faite en totalité de plasmocytes dystrophiques (toute formes confondues).</p> <p>Présence d'un contingent histio-monocytaire avec signe d'activation macrophagique et images d'hémophagocytose.</p> <p>Lymphocytose médullaire relative sans traduction de malignité.</p>



RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Fréquence

Pendant notre étude le service d'hématologie de l'Hôpital Avicenne de Marrakech a reçu 70 prélèvements médullaires, six d'entre eux ont présenté des images d'hémophagocytose. Soit une incidence de 6 cas par an.

2. Répartition par âge et par sexe

Notre série a comporté 4 patients de sexe masculin (66,67%) et 2 de sexe Féminin (33,3%), soit un sexe ratio (H/F) de 2 (figure n1).

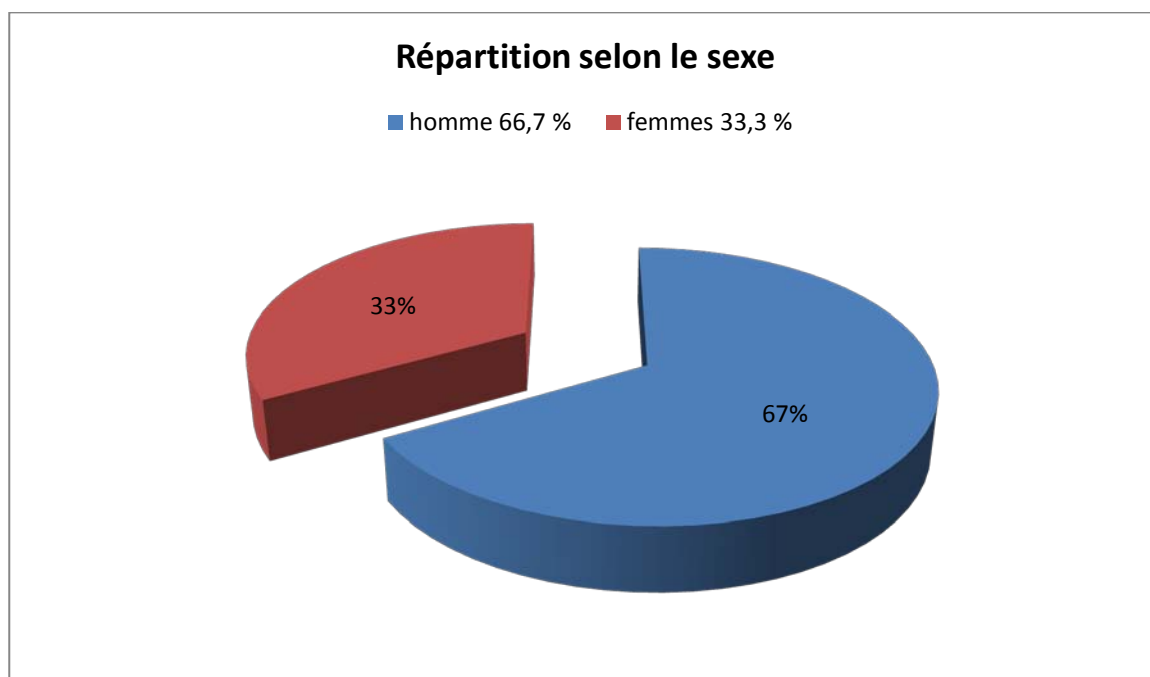


Figure n1: Répartition des malades selon le sexe.

L'âge moyen de nos patients était de $40,33 \pm 8,82$ ans avec des extrêmes allant de 27 ans à 57 ans (figure n 2).

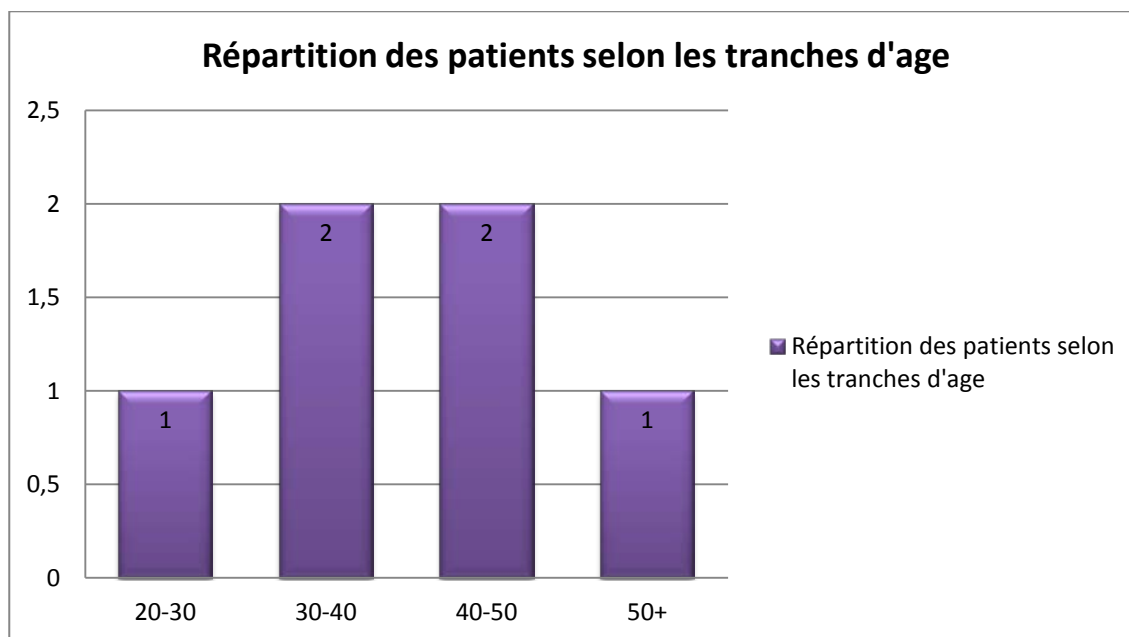


Figure n2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

3. Répartition géographique

Dans cette étude 3 de nos patients appartenait au milieu rural (50%), et 3 autres au milieu urbain (50 %) (figure n 3).

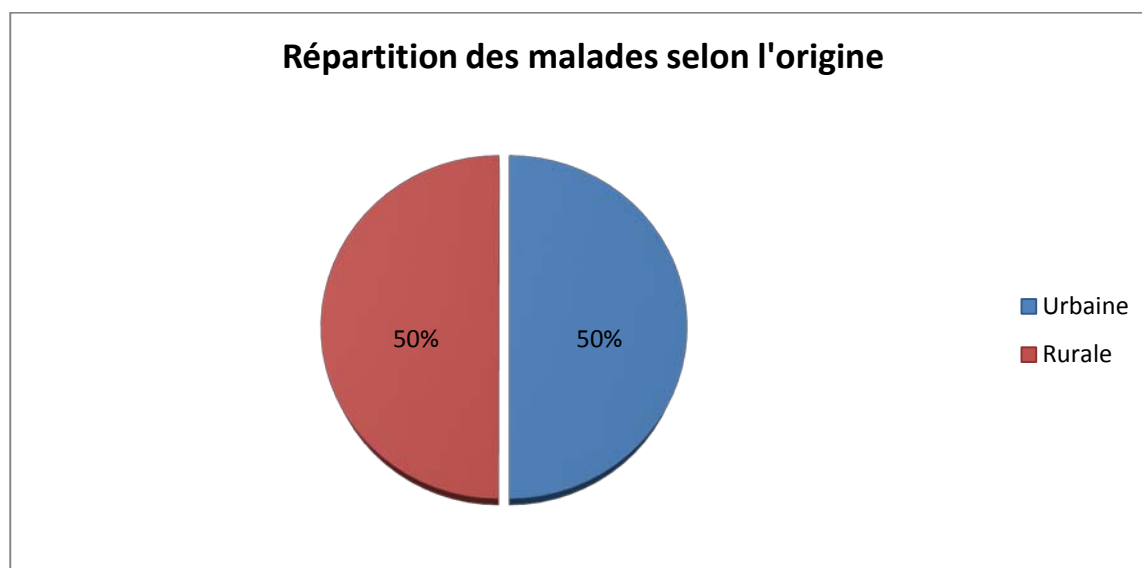


Figure n3 : Répartition des patients selon l'origine.

4. Niveau socio-économique

Tous les patients sont issus de familles ayant un niveau socioéconomique bas à moyen.

II. Etude clinique

1. Antécédents

Deux de nos patients ont des antécédents de maladies sous jacentes, le premier est connu asthmatique et diabétique non insulino-dépendant, sous ADO et beta2 mimétique, le deuxième patient est suivi pour un LEAD et traité par corticothérapie et hydroxychloroquine.

2. Motif de consultation

Dans notre série, les motifs de consultation des patients étaient dominés par la fièvre et les manifestations hémorragiques (tableau I).

Tableau I : Motifs de consultation des patients

Les symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Fièvre	6	100 %
Manifestations hémorragiques	2	33,3 %
Syndrome infectieux	1	16,67 %
Douleurs abdominales	1	16,67 %
Myalgies	1	16,67 %

3. Délai de prise en charge

Le délai de prise en charge est le délai écoulé entre le début de la symptomatologie clinique et l'hospitalisation. Il était variable avec une moyenne de 28,33 jours, et des extrêmes allant de 10 jours à 2 mois (tableau II).

Tableau II : Variation du délai de consultation chez nos patients

Cas	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6
Délai de Consultation/jrs	10	60	30	30	10	30

4. Signes généraux

Les signes généraux que présentaient les patients étaient trop variables avec prédominance de la fièvre et de l'altération de l'état général (tableau III).

Tableau III : Les signes généraux retrouvés chez les cas étudiés

Signes généraux	Nombre de cas	Pourcentage
Fièvre	6	100 %
AEG	5	83,3%
Pâleur cutaneo muqueux	1	16,67 %
Tachycardie	1	16,67 %

5. Signes fonctionnels

Les signes retrouvés chez nos patients sont (tableau IV) :

5.1. Les signes hémorragiques :

- Gingivorragie + épistaxis de moyenne abondance chez deux patients (cas 1 et 6)

5.2. Les signes digestifs

- Douleurs abdominales chez un cas (cas 2)
- Epigastralgies chez un cas (cas 3)
- Diarrhées chez deux cas (cas 2 et 3)

5.3. Les signes pulmonaires

- Dyspnée présente chez un patient (cas 1)
- Douleurs thoraciques chez un patient (cas 3)
- Une toux notée chez 3 patients (cas 1, 2 et 3)
- Des expectorations chez un patient (cas 3)

5.4. Les signes cutanés

- Purpura observé chez 2 patients (cas 1 et 2)
- Taches pétéchiales au visage et une chute de cheveux chez le cas 5.

5.5. Les signes ostéoarticulaires

- Arthralgies observées chez deux patients (cas 2 et 5)
- Myalgies chez un seul patient (cas 5)

Tableau IV : Les signes fonctionnels retrouvés chez les cas étudiés

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Signes hémorragiques	2	33,3 %
Signes digestifs	2	33,3 %
Signes pulmonaires	3	50 %
Signes cutanés	3	50 %
Signes ostéoarticulaires	2	33,3 %

6. Les signes physiques

Les signes physiques retrouvés chez nos patients sont (tableau V) :

6.1. Organomégalie

Etait présente chez 3 patients (cas 3, 4, 6) soit 50 % des cas et faite de splénomégalie, hépatomégalie et des adénopathies.

6.2. Manifestations pulmonaires

Retrouvées chez 2 patients et représentés par :

- Des râles ronflants chez le cas 1
- Une diminution des VV et MV chez le cas 3

6.3. Manifestations cutanées

Présentes chez 3 patients soit 50 % des cas et représentés par :

- Un purpura dans 2 cas : cas 1, 4, 5 et 9
- Des taches pétéchiales au visage et une chute de cheveux chez le cas 5

Tableau V : Les signes physiques retrouvés chez les cas étudiés

Signes physiques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Organomégalie	3	50 %
Signes pleuro pulmonaires	2	33,3 %
Signes cutanés	3	50 %

III. Etude paraclinique:

1. Bilan biologique

1.1. Bilan hématologique

a. Hémogramme

L'hémogramme réalisé au moment du myélogramme a révélé (tableau VI) :

- une pancytopénie chez un patient (cas 3), une bicytopénie chez 4 patients (cas 1, 4, 5, 6).
- Une anémie normochrome normocytaire Chez 3 cas (cas 1, 2, 4), une anémie normochrome microcytaire chez 2 cas (cas 3, 5), et un taux d'hémoglobine normal chez un cas (cas 6). Le taux moyen d'hémoglobine chez les patients anémiques était de $8,28 \pm 1,54$ g/dl (extrêmes allant de 5,9 à 10,7).

Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)

• une leucopénie moyennement à $1,65 \times 10^3$ éléments/mm³ (extrêmes allant de 0,86 à $2,9 \times 10^3$ mm³), chez 3 patients avec une neutropénie à $0,79 \times 10^3$ éléments/mm³ en moyenne (extrêmes allant de 0,12 à $1,9 \times 10^3$ /mm³). Une hyperleucocytose a été observée chez deux patients avec un taux moyen de leucocytes de $21,9 \times 10^3$ /mm³.

• une thrombopénie chez 4 patients avec un taux moyen des plaquettes de 37×10^3 éléments/mm³ (extrêmes de 3 à 90×10^3 /mm³).

Tableau VI : Valeurs des principaux paramètres de l'hémogramme au moment de la réalisation du myélogramme

Observations	HB	VGM	CCMH	GB	PNN	PLQ
	g/dl	um ³	mg/dl	x10 ³ /mm ³	x10 ³ /mm ³	x10 ³ /mm ³
1	10,7	86,8	32,7	16,72	15,35	3
2	5,9	86,4	34,2	27,06	24,35	299
3	9,0	78,2	34	0,86	0,38	51
4	7,9	92,5	35,4	4,5	3,5	90
5	7,9	76,4	33,9	2,9	18,56	281
6	12,5	84,8	35,1	1,2	0,12	4

b. Myélogramme:

- Tous les patients ont présenté des signes d'activation macrophagique avec des images d'hémophagocytose sur les lames examinées, soit un pourcentage de 100%.
- Cellularité (figure n4) :
 - La moelle a été considérée comme riche chez 4 cas (cas 1, 2, 4, 5) soit 66,67% des cas
 - Elle a été considérée comme hypoplasique chez 2 cas (cas 3, 6) soit 33,33%

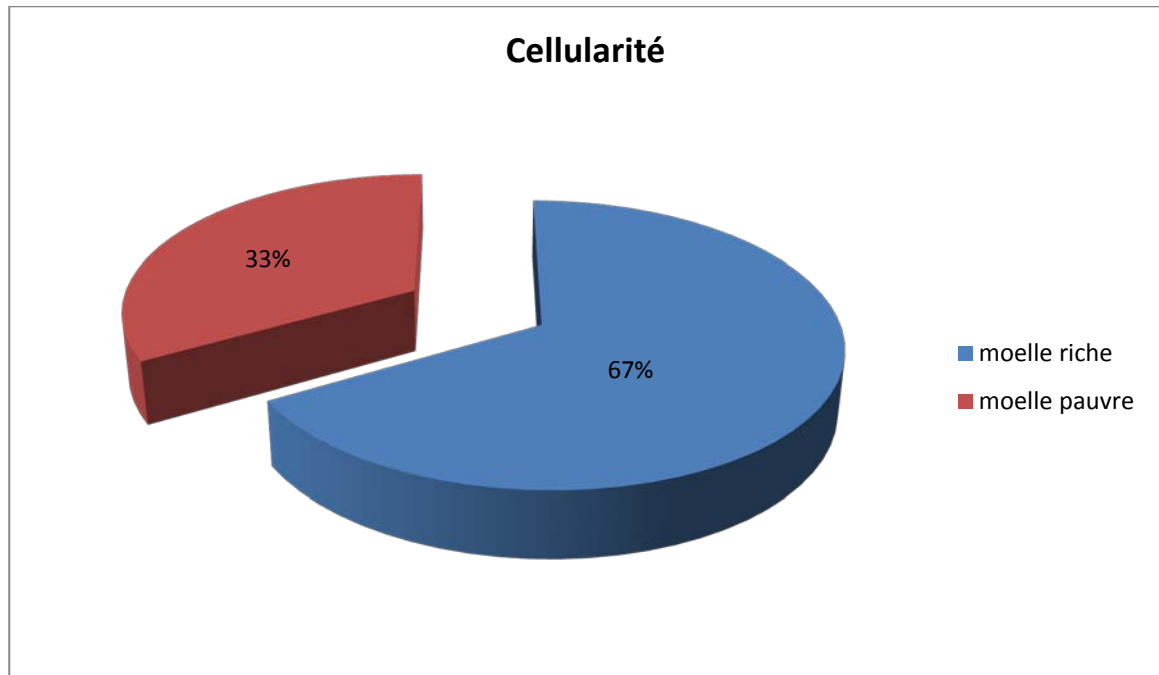


Figure n4 : Répartition des malades selon la cellularité de la moelle

- Lignée mégacaryocytaire (figure n5) :
 - Il a été constaté que les mégacaryocytes sont présentes en nombre important dans 2 cas (4 croix) soit 33,33% des cas
 - En nombre moyen dans un cas (2 croix) soit 16,67% des cas
 - Rares dans 2 cas, soit 33,33% des cas
 - Absents dans un cas, soit 16,67% des cas

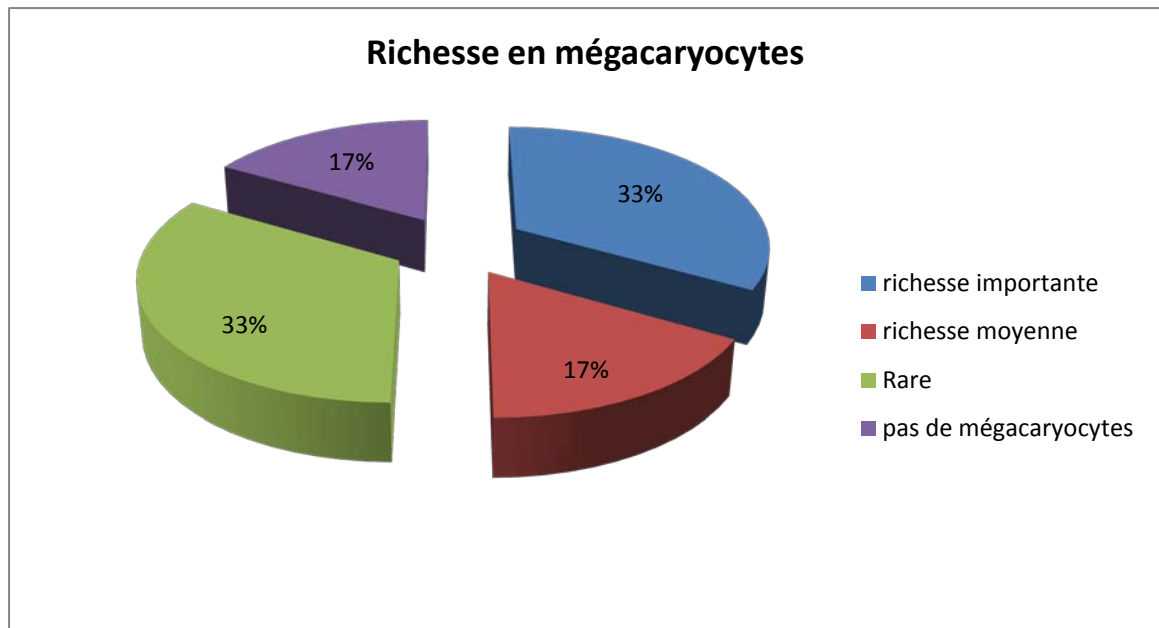


Figure n5 : Répartition des malades selon la richesse en mégacaryocyte

- Lignée érythroblastique (figure 6) :
 - Hyperplasie de la lignée érythroblastique chez 2 patients (cas 1, 5) soit 33,33%
 - Normale chez les autres patients, soit 66,67%

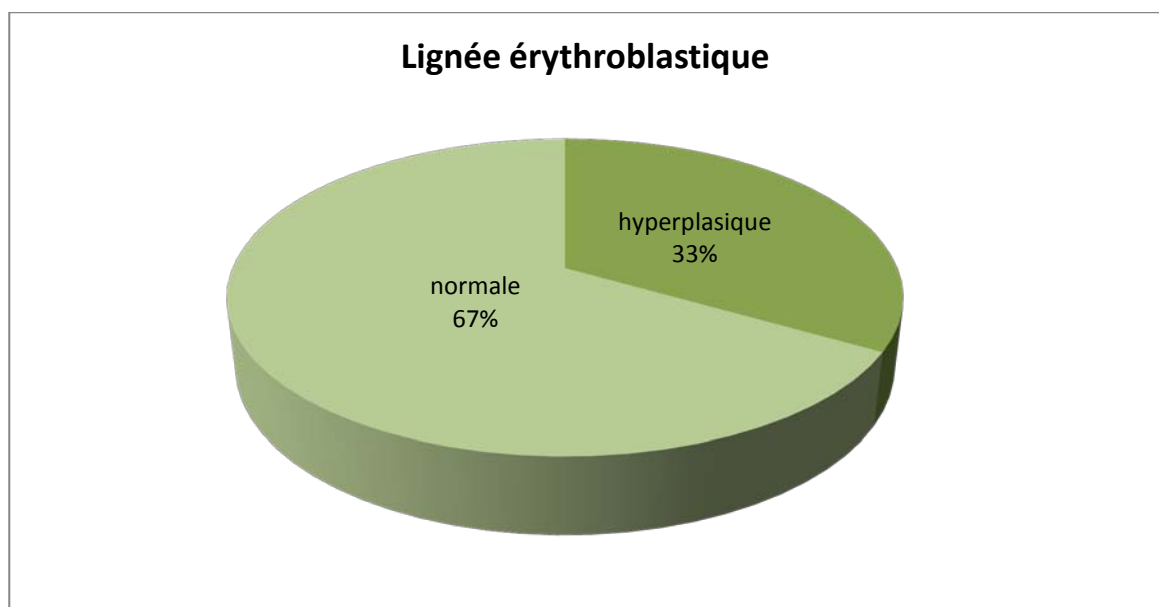


Figure n6 : Répartition des malades selon le profil érythroblastique

- Lignée granulocytaire (figure 7) :
 - Hyperplasique chez le cas 4, soit 16,67%
 - Hypoplasique chez le cas 6, soit 16,67%
 - Sans anomalies chez le reste des patients, soit 66,67%

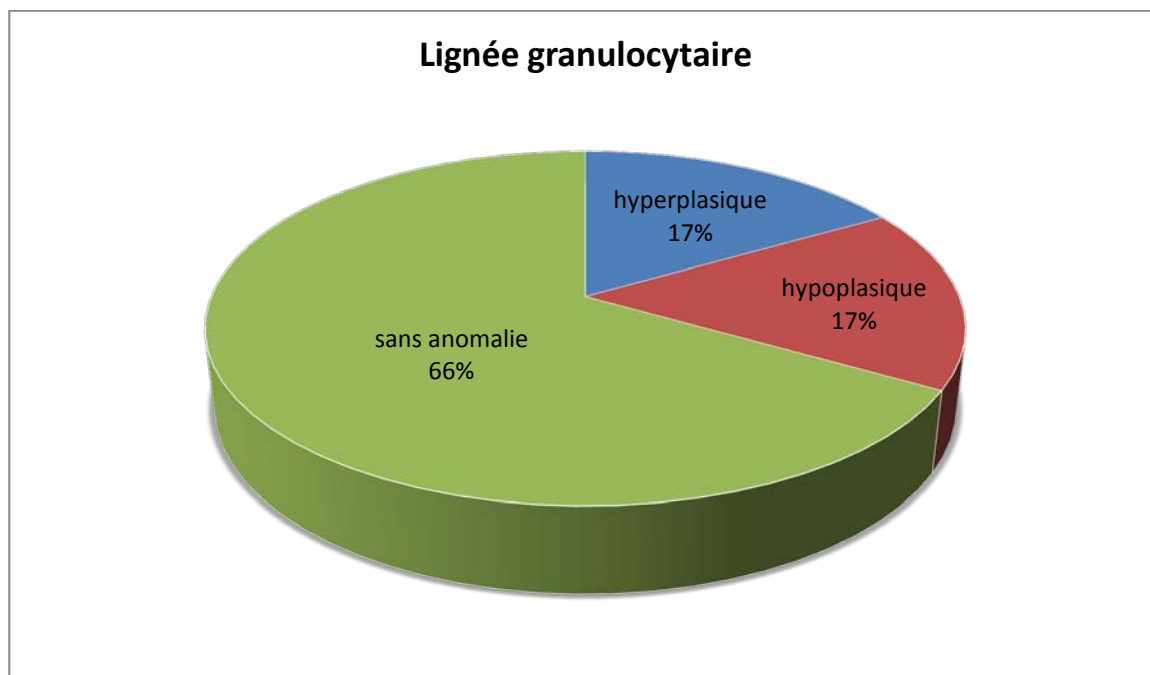


Figure n7 : Répartition des malades selon le profil granulocytaire

- Monocytes (figure n8) :
 - Monocytose dans 4 cas (cas 2, 3, 4, 6), soit 66,67%
 - Absence de monocytes chez le cas 5, soit 16,67% des cas
 - Présents en pourcentage normal chez le cas 1 soit 16,67%

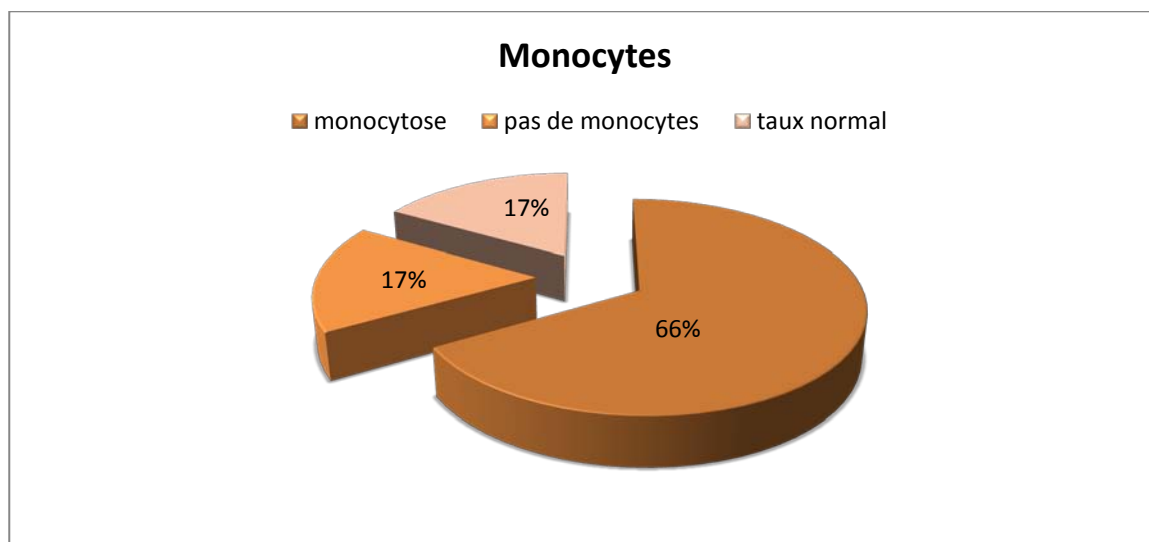


Figure n8 : Répartition des malades selon le profil monocyttaire

- Lignée lymphoïde (figure n9) :
 - Hyperplasie de cette lignée chez le cas 6
 - Légèrement sous représentée dans 2 cas (cas 1, 4), soit 33,33%
 - Sans anomalies chez le reste des patients

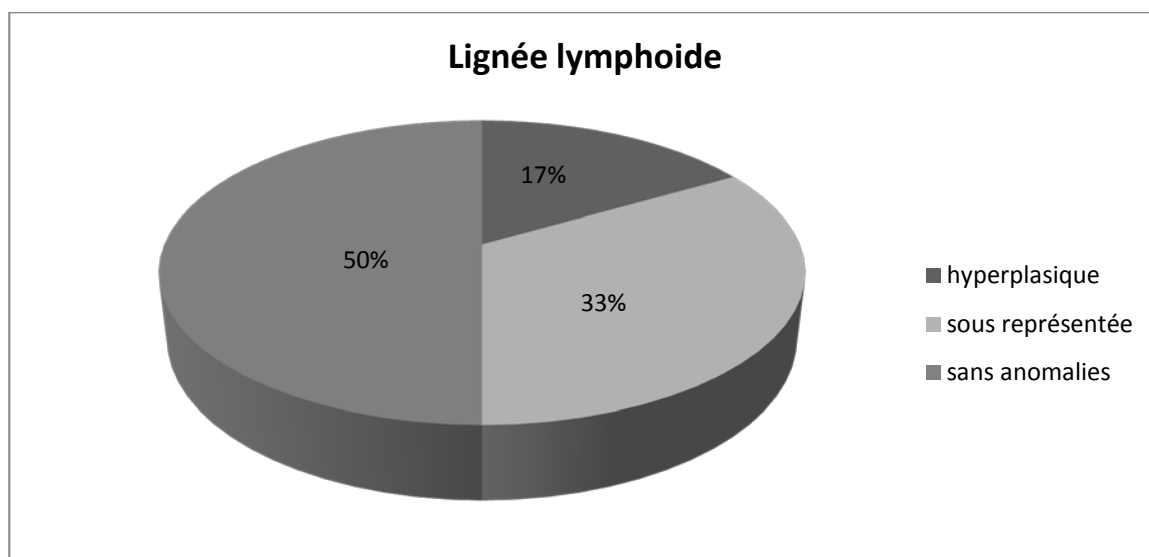


Figure n9 : Répartition des malades selon le profil lymphoïde

- L'analyse des différents myélogrammes n'a pas objectivé la présence de cellules anormales.

c. Bilan d'hémostase

- Taux de prothrombine : était bas chez 2 patients soit 33,33% des cas
- TCK : était allongé chez 1 patient soit 16,67%
- Dosage du fibrinogène n'a pas été réalisé chez nos patients.

1.2. Bilan biologique complémentaire (tableau VII)

a. Bilan hépatique

- Transaminases : on a trouvé
 - Une cytolyse +/- importante chez 3 patients soit 50% des cas.
 - Un taux normal des transaminases chez 3 patients soit 50% des cas.
- Bilan de cholestase :
 - PAL et ou GGT ont été élevées chez 2 patients soit dans 33,33% des cas
- Dosage de LDH : réalisé chez 4 patients et a été élevé chez 2 cas (33,33%).

b. Bilan lipidique

- Une hypertriglycéridémie a été trouvée chez la moitié de nos patients (50%)
- Au dosage du cholestérol, on a noté :
 - Une cholestérolémie normale chez 4 patients (66,67% des cas)
 - Et une hypocholestérolémie chez 2 patients (33,33% des cas)

c. Bilan inflammatoire

- L'accélération de la VS a été trouvée chez 3 patients soit 50% des cas.
- La CRP s'est révélée positive chez 3 cas.

d. La ferritinémie

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez nos 6 patients, et a révélé :

- Une hyperferritinémie chez 5 patients (83,33%) avec des taux allant jusqu'à 2600µg/l
- Une ferritinémie normale chez un seul cas (cas 4)

e. Ionogramme sanguin

- La protidémie :
Le taux était normal chez les 5 patients pour lesquels on a réalisé le dosage
- La natrémie : mesurée chez tous les patients, a montré:
 - une hyponatrémie chez 2 cas soit dans 33,33% des cas.
 - une natrémie normale chez 4 malades.
- La fonction rénale : était correcte chez tous les cas.
- La glycémie : était élevée chez un patient (cas 1).

Tableau VII : récapitulatif des principales anomalies du bilan complémentaire observé dans notre série.

Bilan	Nombre de cas	Pourcentage
TP bas	2	33,33%
TCK allongé	1	16,67%
Transaminases élevées	3	50%
GGT et ou PAL élevées	2	33,33%
Augmentation de LDH	2	33,33%
Hypertriglycémie	3	50%
Hypocholestérolémie	2	33,33%
Hyperferritinémie	5	83,33%
Hyponatrémie	2	33,33%
Glycémie élevée	1	16,67%
VS CRP élevées	3	50%

2. Bilan radiologique (a visé étiologique)

2.1. L'échographie abdominale

Réalisée chez 5 patients, a montré :

- Une hépatosplénomégalie chez 3 patients (60%)
- Un épanchement intrapéritonéal chez 2 patients (40% des cas)

2.2. La radiographie thoracique

Elle a été anormale chez 2 cas :

- Chez le cas 2 : elle a montré une opacité pulmonaire hétérogène bien limitée du côté gauche
- Chez le cas 5 : elle a montré une opacité basale gauche de type alvéolaire.

2.3. TDM abdominale

A été réalisée chez le cas 2 et a montré un épaississement digestif en plus d'un épanchement péritonéal minime et des ganglions mésentériques d'allure inflammatoires.

Le reste du bilan paraclinique était sans particularités chez tous les patients.

IV. Critères diagnostiques

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

Tableau VIII : Critères diagnostiques chez nos malades.

	Cas1	Cas2	Cas3	Cas4	Cas5	Cas6
Fièvre	+	+	+	+	+	+
SPM	-	-	+	+	-	+
Hémophagocytose/ myélogramme	+	+	+	+	+	+
BOM/rate/ganglionnaire	NF	NF	-	NF	NF	NF
Pancytopénie ou bicytopenie	+	-	+	+	+	+
Hypertriglycémie et ou hypofibrinogénémié	-	-	+	+	+	-
Ferritinémie > 500 ug/l	+	+	+	-	+	+
LDH élevés	-	-	+	-	+	+
Activité NK diminuée ou absente	NF	NF	NF	NF	NF	NF
sCD25 > = 2400 U/ml	NF	NF	NF	NF	NF	NF
TOTAL	4	3	7	5	6	6

NF : non fait



DISCUSSION

I. Epidémiologie

1. Incidence prévalence

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie dont la prévalence est probablement sous estimée [2].

Son incidence globale au Japon a été estimée en 1994 à 51,7 cas par an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte [2].

Dans la série de Stephan, une ponction sternale faite systématiquement chez 20 patients non immunodéprimés, hospitalisés en service de réanimation pour un choc septique et ayant une thrombopénie inexplicée, a mis en évidence un SAM chez 12 d'entre eux (60 %) [3].

Une étude a été effectuée par Larroche en France, avec la participation de 39 centres. Au cours de cette étude le nombre de SAM de l'adulte pour l'année 2000, toutes étiologies confondues, s'est élevé à 85 cas, dont 55 d'étiologie infectieuse (environ deux tiers) [3].

Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées et une série suédoise note une incidence d'un cas annuel par million d'enfants [2].

La fréquence du SAM est moins bien connue chez l'adulte; bien qu'elle soit considérée comme plus rare, cette notion de rareté est à reconsidérer en fonction de la fréquence de sa survenue dans le cadre de sepsis sévères ou de pathologies rhumatismales [4,5].

❖ Dans notre série

Les prélèvements montrant la présence d'images d'hémophagocytose dans le cadre d'un Syndrome d'activation macrophagique représentaient 8,6% du total des prélèvements médullaires effectués au service durant la période de notre étude, soit une incidence annuelle estimée à environ 6 cas par an.

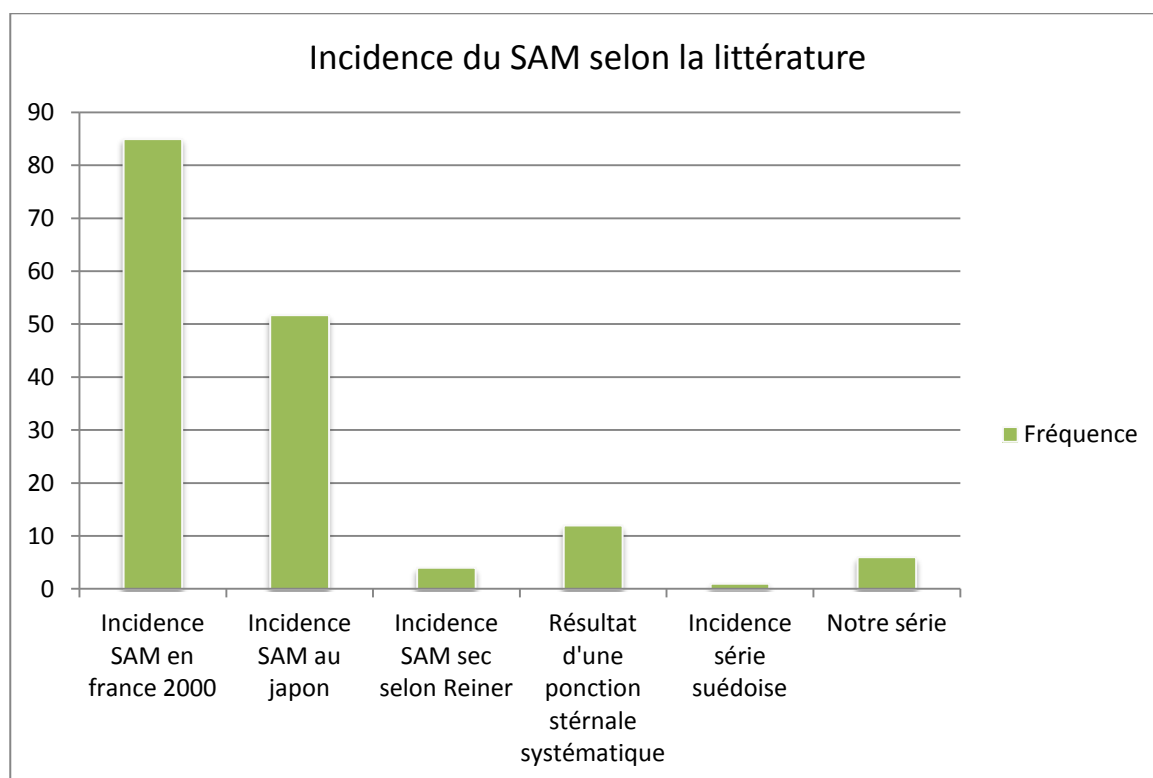


Figure n10 : Incidence du SAM selon les résultats de la littérature [2,3]

Tableau IX: incidence du SAM selon les séries

Etude	Larroche [3]	Japon [2]	Reiner [6]	Stephan [3]	Etude Suédoise [2]	Notre série
Incidence	85	51,7	4	12	1	2

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 [7].

Le sexe ratio est variable selon les auteurs, on note une prédominance féminine pour Albert et coll et une prédominance masculine pour Reiner et coll [8].

Dans notre série

L'âge des patients variaient entre 27 et 57 ans avec une moyenne d'âge de 40,33 ans.

Une prédominance masculine (sexe ratio de 2) a été constatée, ce qui a rejoint les données de la série de Reiner et coll [8].

II. Diagnostic positif

Le Diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques, Les signes cliniques et biologiques étant non spécifiques et se superposant souvent à ceux de la maladie causale. Il doit être systématiquement évoqué devant une défaillance multiviscérale inexpliquée et atypique [9,10].

1. Présentation clinique

Le SAM est un syndrome sévère caractérisé sur le plan clinique par la survenue généralement rapide, voire brutale, d'une fièvre intense à 39-40 °C, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une déshydratation, répondant mal à l'antibiothérapie et nécessitant bien sûr les recherches habituelles devant toute fièvre (hémoculture, sérologie, etc.).

L'aggravation est souvent rapide, en une à deux semaines, pouvant entraîner le passage en réanimation, souvent des antécédents complexes, infectieux, cancéreux, hématologiques, etc., connus ou reconnus à cette occasion.

L'infiltration macrophagique tissulaire va se traduire par l'apparition rapide d'une hépatosplénomégalie et la présence d'adénopathies périphériques et/ou profondes.

Selon l'étiologie (bactérienne, virale ou autre) , l'intensité et la diffusion de l'infiltration macrophagique (des macrophages sont parfois retrouvés en grand nombre dans le LCR, dans le liquide d'ascite...) , des signes neurologiques [11], digestifs, voire pulmonaires peuvent être au premier plan, avec un tableau de choc septique ,ce dernier est alors responsable de collapsus et de défaillance respiratoire aiguë . Une éruption cutanée est plus rarement rencontrée (figure 11).

L'aspect clinique est donc volontiers trompeur, orientant avant tout vers une infection d'organe.

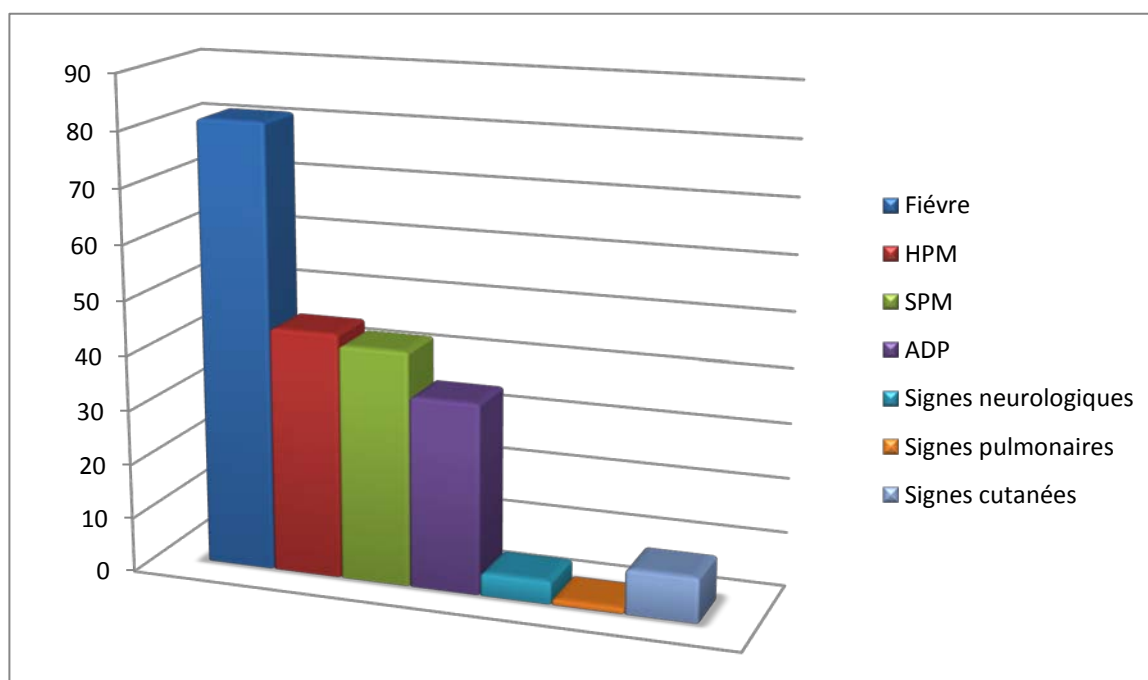


Figure n11 : Manifestations cliniques et leurs fréquences au cours du SAM [2]

Tableau X : Les signes cliniques du SAM selon les séries [12, 13, 5,14]

Séries	Tiab [12] 1996	Tsuda[13] 1997	Emmenger[5] 2002	Diaz [14] 2009	Notre série
Nombre de patients	23	23	57	22	6
Fièvre	23(100%)	23(100%)	89%	100%	100%
AEG	NM	NM	NM	NM	83,3%
SPM	17(73%)	8(34%)	89%	85%	50%
HPM	12(52%)	8(34%)	61%	85%	50%
ADP	8(34%)	16(69%)	44%	31%	50%
Sg Cutanées	5(21%)	6(26%)	64%	14%	50%
Sg pulmonaires	0	0	NM	NM	50%
Hgie	NM	NM	NM	NM	33%

Sg : signes ; SPM : splénomégalie ; HPM : hépatomégalie ; ADP : adénopathies
AEG : altération de l'état général ; Hgie : hémorragie ; NM : non mentionné

❖ **Dans Notre série :**

En effet les manifestations cliniques de nos patients rejoignent celles retrouvées dans la littérature et les séries étudiées.

La fièvre constitue le signe cardinal du tableau clinique, elle a été présente chez tous les patients soit 100% des cas, ce qui rejoignait les données des séries de Tiab, Tsuda et Diaz.

Une altération de l'état général était notée chez la plupart de nos patients, soit 83,3% des cas.

La splénomégalie était un élément quasi constant de la présentation clinique de notre série, retrouvée dans 50% des cas, cependant elle a été représentée avec un pourcentage plus important allant de 73% à 89% dans les séries de Tiab, Emmenger et Diaz contre seulement 34% pour la série de Tsuda.

L'hépatomégalie était présente chez trois de nos patients soit un pourcentage de 50%, ce qui conforme plus ou moins aux résultats de la série de Tiab (52%) et la série d'Emmenger (61%). Alors qu'elle représentait 34% et 85% respectivement dans les études de Tsuda et Diaz.

On a fréquemment noté la présence des signes cutanés (50% des cas) et d'adénopathies (50% des cas) dans notre série ce qui concordait avec les résultats de l'étude d'Emmenger.

Les signes pulmonaires ont été retrouvés dans la moitié des présentations cliniques, soit trois de nos patients dont la symptomatologie a été faite de dyspnée, toux et d'expectorations, ce qui varie des données des séries étudiées où la symptomatologie pulmonaire n'est observée que rarement.

Les signes hémorragiques notamment aussi digestifs et ostéoarticulaires étaient présents chez deux de nos patients soit un pourcentage de 33,33% des cas.

2. Présentation biologique

2.1. Bilan hématologique

a. Hémogramme

L'atteinte hématologique apparaît comme la plus fréquente [15]. Le signe cardinal de cette atteinte est la présence de cytopénie secondaire à une phagocytose intra médullaire des éléments hématopoïétiques [16]. La cytopénie est presque constante dans les différentes séries étudiées, soit 89,4% des cas dans l'étude de Laroche [3]. Alors qu'une bicytopénie est présente dans 100% des cas [2].

L'anémie : est la perturbation la plus fréquente de l'hémogramme et presque constante, retrouvée dans 80% à 100% des cas, elle est de gravité variable, le taux de l'hémoglobine varie entre 8 et 9 g/dl mais peut-être bien inférieur. [17] Elle est de mécanisme mixte, à la fois centrale par avortement intra médullaire lié au moins en partie à la phagocytose des précurseurs érythroblastiques, et périphérique par érythrophagocytose extra-hématopoïétique. Ceci rend compte de son caractère particulier : elle est normocytaire, normochrome, arégénérative, mais associe des stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire avec érythroblastose, chute de l'haptoglobine, augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH) et de la bilirubine libre. Le test de Coombs érythrocytaire est habituellement négatif [18].

La thrombopénie : est quasi-constante, retrouvée dans 86,8% des cas [15], souvent inférieure à 100 000 éléments/mm³ [19]. Elle est précoce et profonde, de mécanisme mixte, peut être d'origine centrale mais aussi périphérique par coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) [2]. C'est la cytopénie la plus couramment observée dans la littérature, elle représente respectivement 95,5%, 95,65%, 86,8%, 100% dans les séries de Tiab, Tsuda, Karras et Diaz.

La leucopénie : présente dans 70% des cas, elle est plus inconstante et plus tardive. Le déficit porte sur les lymphocytes mais aussi sur les polynucléaires neutrophiles [2].

Tableau XI : Signes hématologiques du syndrome d'activation macrophagique selon les séries
[12, 13, 3, 14]

Séries	Tiab [12] 1996	Tsuda[13] 1997	Karras [2] 2002	Diaz [14] 2009	Notre série
Nombre de patients	23	23	17	22	6
Anémie	86,96%	82,6%	81,4%	100%	83,3%
Thrombopénie	95,65%	95,65%	86,8%	100%	67,67%
Leucopénie	78,26%	65,2%	67,7%	NM	50%

NM : non mentionné,

❖ **Dans notre série :**

Concordant avec les données de la littérature, notre étude a montré que l'atteinte hématologique était de loin la plus fréquente, le signe cardinal de cette atteinte était la cytopénie, qui a été présente dans 100% des cas ; la pancytopénie et la bicytopénie ont été retrouvées respectivement chez 1 patient et 4 patients soit 83,33% des cas.

L'anémie a été rapportée dans 83,3% de nos observations, ce qui est en adéquation avec les résultats de plusieurs séries de la littérature, respectivement elle a été représentée par un pourcentage de 86,96%, 82,6%, 81,4%, 100% des cas dans les études de Tiab, Tsuda, Karras et Diaz. Le taux d'hémoglobine était inférieur à 9 g/dl chez 4 de nos patients, ce qui rendait compte de la sévérité de ces anémies surtout pour l'observation numéro 2 dont le taux d'hémoglobine était de 5,9 g/dl. Dans la littérature les anémies retrouvées chez les patients sont surtout des anémies normochromes normocytaires arégénératives [2, 19, 20, 21]. Dans notre série les patients avec une anémie normochrome normocytaire ont représenté un pourcentage de 60% du total des patients anémiques ce qui rejoignait en partie les résultats de la littérature.

La thrombopénie a été légèrement sous représentée par rapport aux résultats des séries étudiées, elle était observée chez 67,67% de nos patients. Dans la littérature, la thrombopénie est souvent inférieure à 100 000 plaquettes/mm³ [19], ainsi que nous l'avons rapporté chez tous nos patients thrombopéniques.

La leucopénie qui existait chez 3 de nos patients soit 50% des cas rejoignait plus ou moins les données de l'étude de Karras (67,7%) et Tsuda (65,2), elle était marquée par une neutropénie dans 2 cas et une lymphopénie dans un cas. Le chiffre des leucocytes était normal dans le cas 4 tout comme il est rapportée chez environ 25% des patients d'après T.Papo [18]

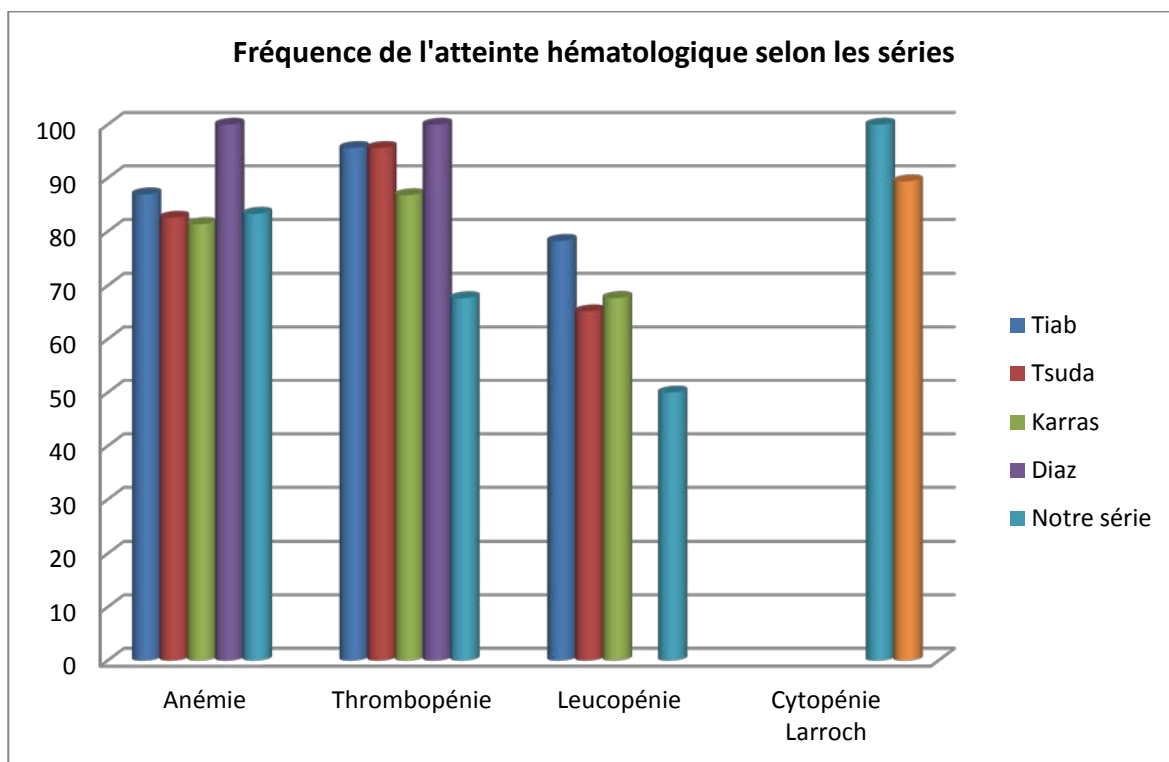


Figure n12: Fréquence de l'atteinte hématologique selon les séries [12, 13, 3, 14].

b. Myélogramme

L'aspect cyto-histologique typique est celui d'une prolifération histiocytaire et/ou macrophagique avec des images d'hémophagocytose [16].

Toutefois, l'hémophagocytose cytologique est importante au diagnostic de SAM mais pas obligatoire, comme nous allons le voir dans le sous chapitre des critères diagnostiques.

En effet, des images de phagocytose peuvent être observées chez des patients infectés par le VIH, au cours de leucémies lymphoïdes ou myéloïdes, chez des patients polytransfusés ou encore lors de syndromes hémolytiques d'origine congénitale ou acquise [16,22].

Les signes d'hémophagocytose sont très souvent recherchés sur le myélogramme mais de façon beaucoup moins fréquente dans les ganglions ou la rate, puisque la pratique d'une biopsie ganglionnaire ou d'une splénectomie ne fait pas parti, du bilan systématique ou du traitement du SAM, sauf complication [4].

Le myélogramme est l'examen de référence, il apporte les critères morphologiques du diagnostic du SAM [16].

Il montre une moelle riche avec une infiltration médullaire par des histiocytes d'aspect cytologique bénin : il s'agit d'histiocytes matures, bien différenciés, sans atypie cytologique [7], ce qui les différencie des histiocytoses malignes. Ces histiocytes médullaires présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement digérés (Figure 13,14) [2,4].

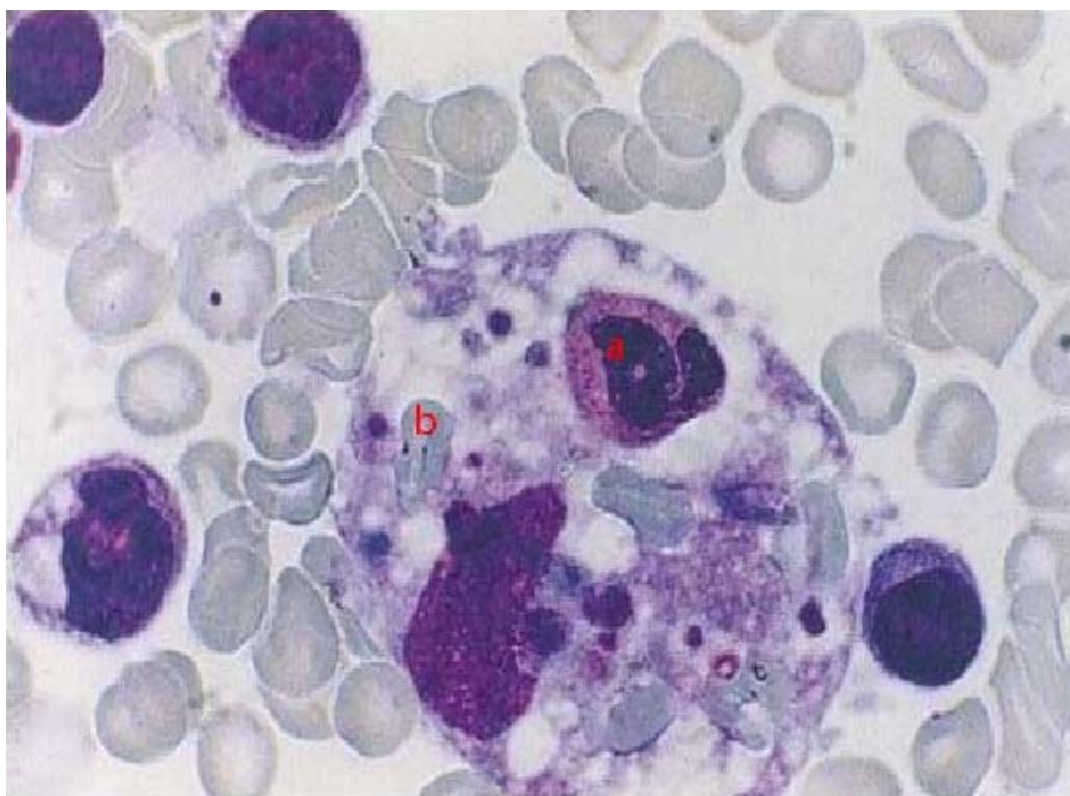


Figure n13 : Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme [2]

On aperçoit un macrophage phagocytant un polynucléaire (a) neutrophile et plusieurs hématies (b)

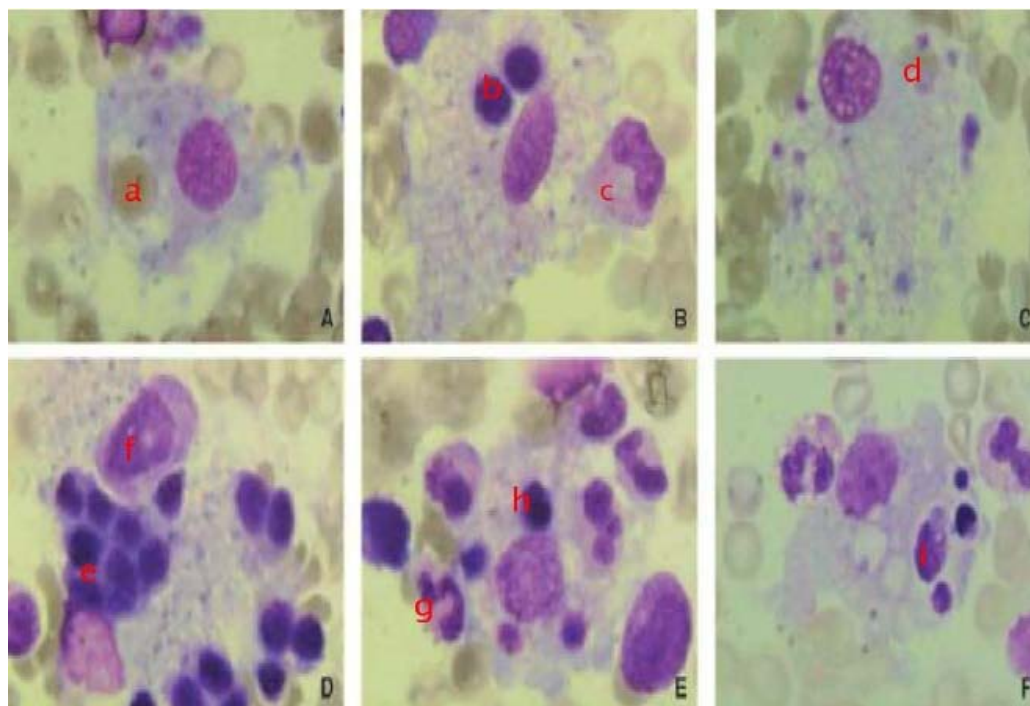


Figure n14 : Exemples d'hémophagocytose sur le myélogramme [4]

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

Le pourcentage des histiocytes-macrophages hémophages est pour certains auteurs, un critère diagnostique important (ils doivent représenter plus de 2% des cellules nucléées pour Wong KF et all et plus de 3% pour Tsuda et all. [13]).

Toutefois, Henter [23] et Imashuka [24] demandent une image d'hémophagocytose sans notion de pourcentage. Cependant, aucune étude n'a prouvé la relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie et son évolution [2].

En pratique, le critère du SAM le plus pertinent paraît être la mise en évidence de macrophages avec images d'hémophagocytose sans notion de pourcentage.

Une érythroblastose est fréquente, témoin de l'érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire [2]. La lignée mégacaryocytaire est quasiment toujours hyperplasique au début avec une maturation qui s'effectue correctement [16]. La lignée rouge apparaît parfois dysplasique, la lignée granuleuse préservée à la phase initiale de la maladie, peut devenir déplétive au cours de l'évolution [25].

La présence de lymphocytes de types activés, identiques à ceux du sang périphérique, peut être notée [7].

Le contexte étiologique peut être parfois évoqué sur le myélogramme lorsqu'il existe un infiltrat hémopathique lymphomateux, en plus si le myélogramme met en évidence des signes d'activation lymphoïdes, il permet d'évoquer une pathologie virale ou une lymphohistiocytose familiale (LHF) [25].

Tableau XII: pourcentage des patients présentant une hémophagocytose selon les séries [26, 27,14]

Série	Janka [26] 2007	Chan [27] 2008	Diaz [14] 2009	Notre série
Hémophagocytose	35%	100%	100%	100%

❖ **Dans notre série :**

Dans nos observations, les ponctions médullaires montraient de nombreux macrophages activés montrant des images d'hémophagocytose avec un pourcentage supérieur à 3 % chez 5 patients, chez un patient le pourcentage n'a pas été mentionné aux résultats du myélogramme, ces données sont en adéquation avec les exigences de Wong et Chan [28] et Tsuda et All [13].

Au total tous nos patients ont présentés des macrophages activés avec images d'hémophagocytose soit un chiffre de 100 % des cas, ce qui rejoignait les résultats de la série de Chan [27] et Diaz [14], tandis qu'ils ne sont retrouvés que dans 35% des cas dans la série de Janka [26]

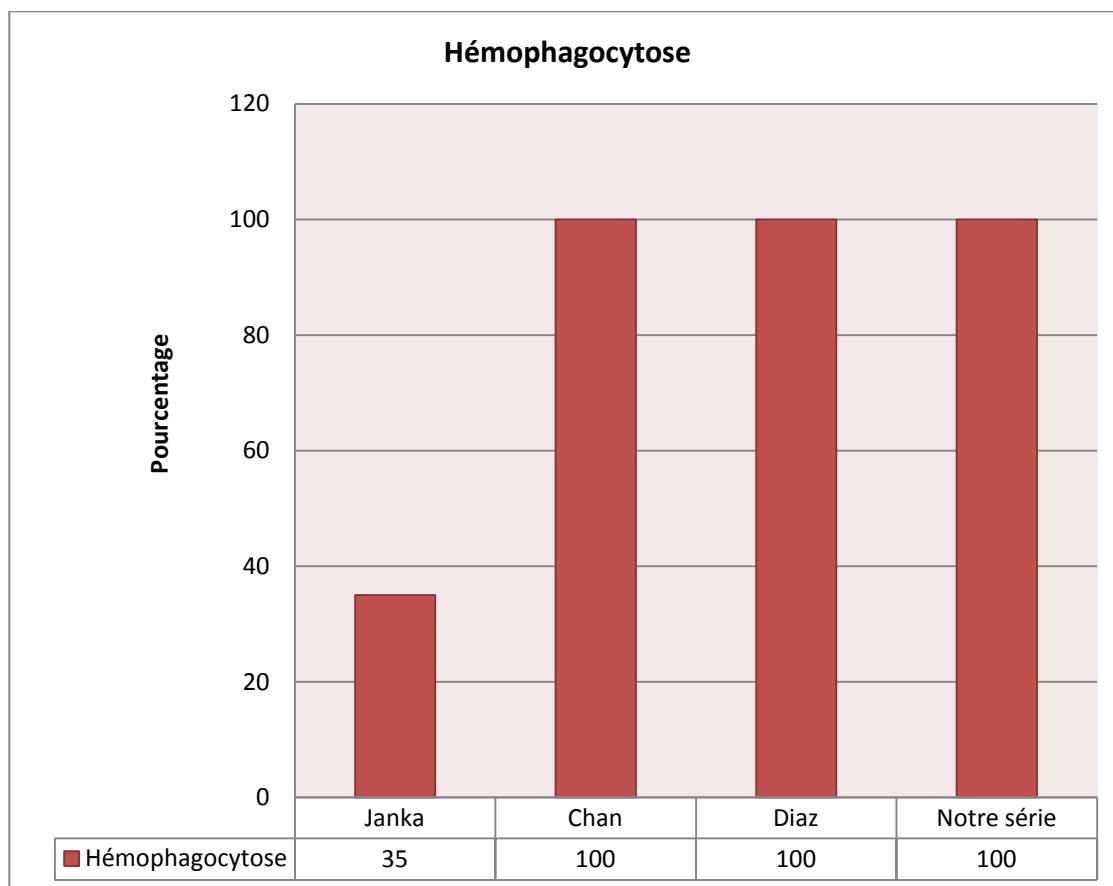


Figure n15 : Pourcentage des patients présentant une hémophagocytose selon la littérature [26,27,14]

On ce qui concerne les résultats du frottis, peu fréquentes sont les études publiées dans la littérature qui s'intéressent aux anomalies du frottis au cours du SAM

Dans notre série on a observé plusieurs anomalies intéressant les différentes lignées et on a constaté une moelle hyperplasique chez quatre de nos patients, ce qui rejoignait en partie les données de littérature où la moelle a été presque toujours hyperplasique. En revanche elle a été considérée comme hypoplasique chez le reste de nos patients (deux cas), chose qui peut être expliquée par les difficultés de réalisation du myélogramme lors de l'aspiration ou de l'étalement sur les lames.

La lignée mégacaryocytaire, dans la littérature est quasiment toujours hyperplasique au début de la maladie [16], ceci était presque en accord avec nos résultats où cette lignée a été

considérée hyperplasique chez 67,67% des cas. L'érythroblastose fréquemment trouvée dans la littérature, était présente chez 2 cas de notre série et elle a été expliquée par l'érythroïèse réactionnelle à l'hémodilution.

La lignée granuleuse, a été révélée hyperplasique chez un patient, hypoplasique chez un autre, et normale chez les quatre patients restants, chose qu'on peut expliquer par les stades d'évolution de la maladie.

La monocytose a été fréquemment observée chez nos patients, soit 66,67% des cas, ce qui était en adéquation avec les données de la littérature.

La plupart des patients ont présenté une lignée lymphoïde sans anomalies soit 66,67% des patients, cependant elle était hyperplasique chez un seul cas et hypoplasique chez un autre.

c. Hémostase

Les troubles d'hémostase viennent en second rang par leur fréquence [19]. D'après Karras et Hermine ces troubles sont retrouvés dans 50 à 70% des cas [2,20, 3]. Ils sont nettement dominés par l'apparition d'une hypofibrinogénémie globalement évaluée à 42,7% selon Larroche [3] et 34,9% des cas selon Karras. Soit isolée, soit associée à l'abaissement des taux de thrombine, de prothrombine et à l'allongement du temps de céphaline activée, témoignant d'une activation de la coagulation, voire d'une réelle CIVD, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic étant donné la survenue de complications hémorragiques pouvant être fatales [2]. Il a été décrit une LH se développant en cours d'évolution d'un purpura thrombotique thrombocytopénique, pour laquelle l'hypothèse de l'activation des neutrophiles et macrophages par les échanges plasmatiques a été évoquée [30].

L'hypofibrinogénémie a pu être mise sur le compte de la sécrétion d'un activateur de plasminogène par les macrophages activés, aboutissant à de hauts niveaux de plasmine clivant le fibrinogène [7].

Le tableau de CIVD est lié à une production excessive d'IFN ainsi que de TNF-alpha [16,17].

Ainsi, une hypofibrinémie est notée dans 35 à 85% des cas [31].

Elle est souvent inférieure à 0,5 g/dl. Le TP est fréquemment abaissé, le TCA peut être allongé. On retrouve aussi des stigmates de CIVD avec l'augmentation des D-dimères et des PDF (produits de dégradation de la fibrine) [19].

La diminution modérée des facteurs II, VII et X, contrastant avec un facteur V normal, traduisant alors une insuffisance hépatocellulaire parfois une coagulopathie de consommation. Cette dernière est de signification péjorative lorsqu'elle est présente [32].

❖ **Dans notre série :**

Le dosage de la fibrinogénémie n'a pas été réalisé, cependant 2 de nos patients présentaient des anomalies d'hémostase intéressant le taux de prothrombine qui était retrouvé bas dans les deux cas, soit 33,33%, et le temps de céphaline activée qui a été allongé dans un cas. Ces résultats concordaient avec certaines séries étudiées où des anomalies du TP et du TCA ont été observées [18].

2.2. Bilan biologique complémentaire

Tableau XIII : Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique selon les séries [12,33,13,3,14]

Séries	Tiab [12] 1996	Sailler[33] 1997	Tsuda[13] 1997	Karras [3] 2002	Diaz [14] 2009	Notre série
Nombre de patients	23	99	23	17	22	6
Anémie	86,96	NM	82,6	81,4%	100	83,3
Thrombopénie	95,65%	NM	95,65%	86,8%	100%	67,67
Leucopénie	78,26%	NM	65,2%	67,7%	NM	50
Atteinte hépatique	100%	59,6%	47,82%	67,1%	78%	50
Hypofibrinogénémié	65,2%	19,2%	30,34%	34,9%	40%	NF
Hyperferritinémie	NM	NM	NM	NM	86%	83,33
Hypertriglyceridémie	NM	NM	NM	NM	93%	50
Hyponatrémie	NM	NM	NM	NM	NM	33,33
sCD25	NM	NM	NM	NM	NM	NF
Activité NK basse	NM	NM	NM	NM	100%	NF

NM : non mentionné, NF : non fait

a. Bilan hépatique

L'atteinte hépatique est fréquente, d'intensité variable, retrouvée dans (80% des cas) : une cytolysé, précoce et parfois sévère, prédominant sur les ALAT, avec des transaminases en moyenne à 5 fois la normale, des phosphatases alcalines en moyenne à 3 fois la normale, une bilirubine en moyenne à plus de 6 fois la normale, accompagnée de signes d'insuffisance hépatocellulaire (hypoalbuminémie, diminution du facteur V à 70% de la normale) [34].

La cholestase, souvent plus tardive, avec élévation de la bilirubinémie semble plus fréquente, et corrélée à un pronostic plus défavorable. La cytolysé et la cholestase sont observées dans près de la moitié des cas [34].

D'après Briaud, une augmentation constante des LDH (lactico-déshydrogénase) plasmatiques existe dans le SAM [35], reflète la lyse cellulaire [2]. Certains auteurs proposent d'inclure ce paramètre dans les critères diagnostiques de la maladie [19, 36].

❖ **Dans notre série :**

L'élévation des transaminases était modérée, en moyen entre 3 à 7 fois la normale, elle a été rencontrée dans 50% des observations, ainsi que la cholestase dans 33,33% des observations, ce qui a fait que l'atteinte hépatique dans notre série soit en adéquation avec les résultats de la série de Tsuda (47,82%) et Sailer (59,6%) avec un pourcentage de 50% de nos cas, contre des pourcentages plus élevés dans d'autres séries, notamment celle de Tiab (100%), Karras (67,1%) et Diaz (78%)

Le dosage des LDH a été réalisé chez 4 de nos patients, revenu élevé chez 2 d'entre eux, soit un pourcentage de 33,33% du total des patients, ce qui a concordé plus ou moins avec les résultats de la littérature où des taux de LDH élevés étaient fréquemment retrouvés, notamment dans la série de Laroche avec un pourcentage de 80% des cas.

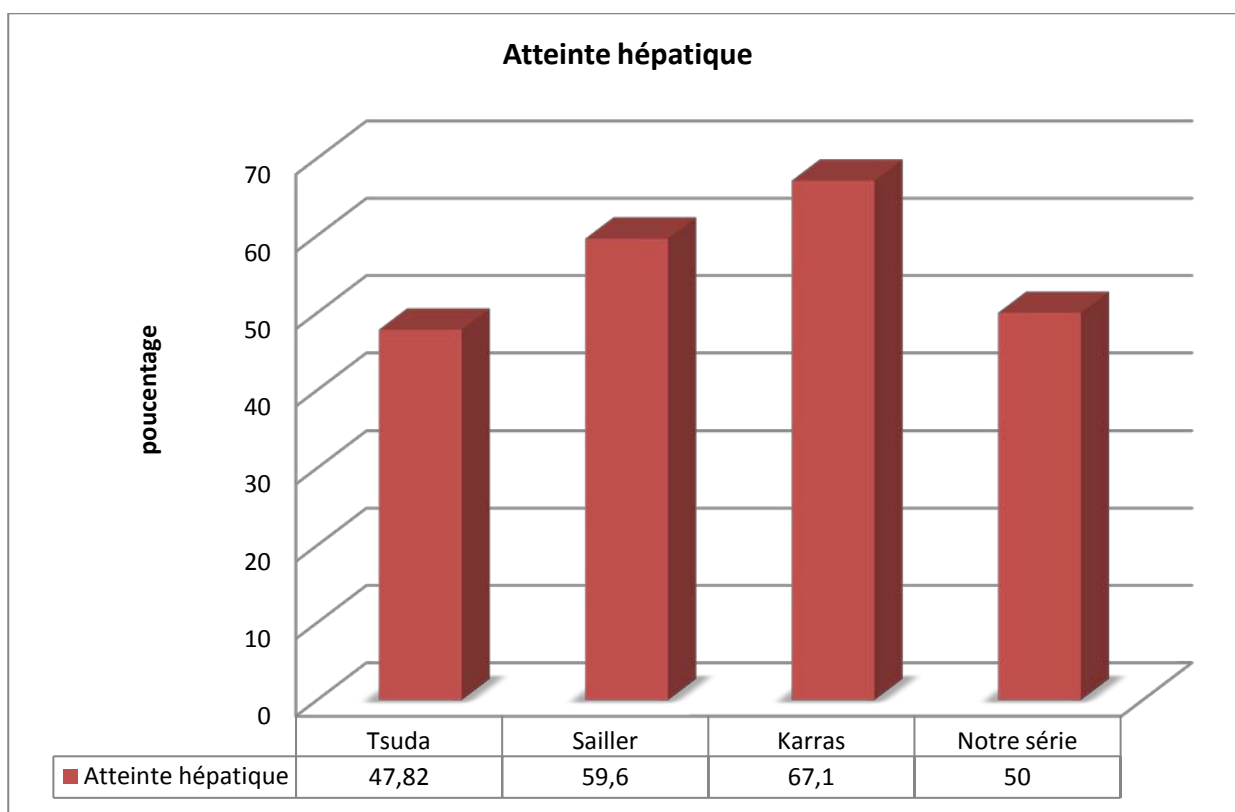


Figure n16 : pourcentage de l'atteinte hépatique selon les séries [13, 33, 3]

b. Bilan lipidique

L'hypertriglycéridémie souvent précoce, pouvant atteindre des taux à plus de 10 fois la normale [2,20]. Elle se produit dans 20% des cas [19]. Dans l'étude de Laroche l'hypertriglycéridémie est notée chez 68,4% des patients contre 93% dans celle de Diaz. En général, elle est supérieure à 2g/dl. Très caractéristique, elle s'accompagne d'une augmentation des lipoprotéines de très basse densité VLDL (Very Low Density Lipoprotein). Elle correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF-alpha [16].

Elle permet de suivre l'activité de la maladie et se normalise lors de la guérison [20,25]. Le taux du cholestérol peut être normal [25], ou diminué [37].

Par ailleurs, une hypercholestérolémie est constatée dans au moins une observation dans la littérature associée à une connectivite infantile [38]. Cette élévation des triglycérides peut par elle même être la cause de complications sévères telles qu'une pancréatite [39], qui peut répondre favorablement aux échanges plasmatiques [4].

❖ **Dans notre série :**

La perturbation du bilan lipidique était constatée chez la moitié de nos patients, faite d'une hypertriglycéridémie observée chez 3 patients, et d'une hypocholestérolémie observée chez 2 patients, ce qui a représenté des pourcentages de 50 et 33,33% des cas.

*c. **Hyperferritinémie***

L'hyperferritinémie est quasi constante, cette augmentation parfois spectaculaire, multifactorielle (syndrome inflammatoire, nécrose hépatocellulaire) [2], excédant le plus souvent 10 fois les normes [19]. Les taux de ferritine sérique semblent être corrélés avec l'activité de la maladie, en particulier au cours de l'évolution sous traitement [40].

La physiopathologie de cette hyperferritinémie n'est pas complètement élucidée mais quelques hypothèses ont été envisagées [41] :

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

L'hyperferritinémie est certes un excellent élément d'orientation [16], elle n'est cependant pas spécifique du SAM [19].

Des études multicentriques sont nécessaires pour déterminer le seuil des taux de ferritine à la fois sensibles et spécifiques du SAM.

❖ **Dans notre série :**

La ferritinémie, dosée seulement dans quatre études est élevée chez 91,5% des patients dans la série de Larroche et chez 86% des patients dans la série de Diaz. Dans notre série les patients rapportant une élévation du taux de la ferritinémie ont représenté un pourcentage de 83,33% des cas.

Emmenger et All ont suggéré une hyperferritinémie supérieure ou égale à 10000 ug/l pour laquelle soit considérée comme un bon marqueur du diagnostic. Henter et all (2007) ainsi que l'Histiocyte society (1991/2004) considèrent un taux supérieur à 500 ug/l suffisant pour

que l'hyperferritinémie soit considérée comme élément du diagnostic du SAM. Dans notre série nos patients répondent aux critères diagnostiques de Henter et de l'Histocyte society avec des taux allant jusqu'à 2600 ug/l.

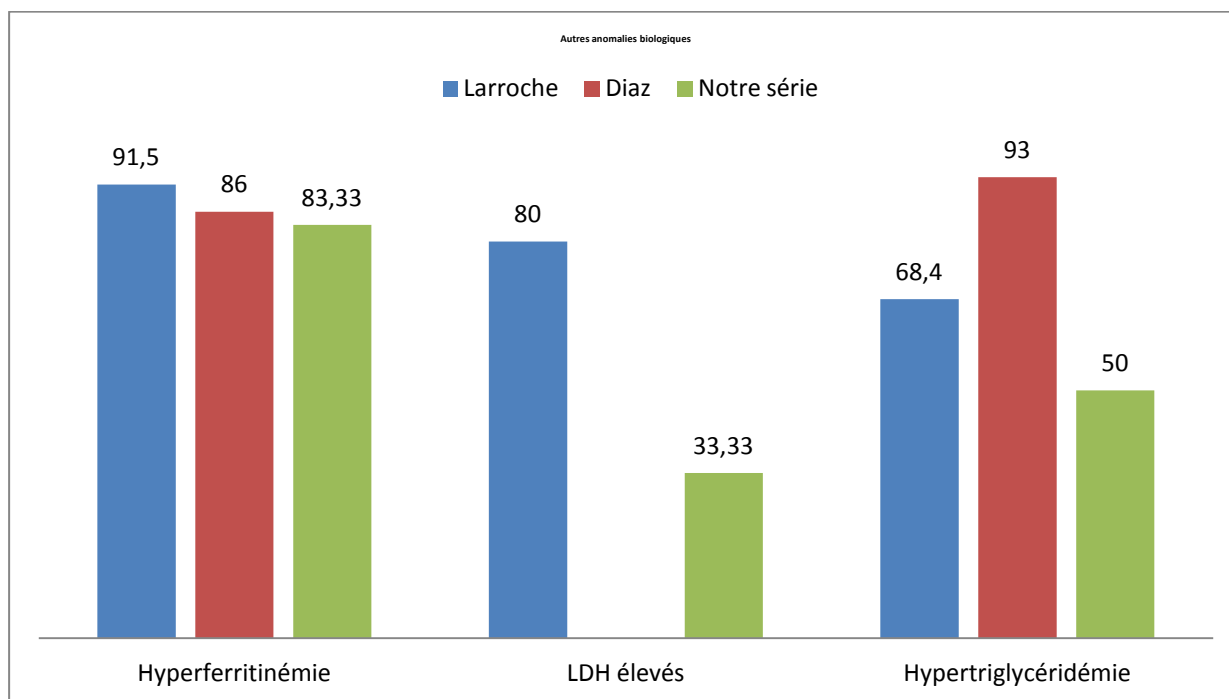


Figure n 17 : Résultats en pourcentage des anomalies biologique de la ferritinémie, LDH et les TG selon les séries [14, 3]

d. Bilan hydro électrolytique

Une hyponatrémie avec natriurèse conservée et hypoprotidémie liées à une hémodilution suggérant l'existence d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [2,19].

On peut également observer une insuffisance rénale aigue avec augmentation des taux plasmatiques de l'urée et de la créatinine parfois en rapport avec la toxicité directe de l'IL6 qui est néphrotoxique à doses supraphysiologiques. En effet, l'IL6 peut induire une protéinurie (45% des cas) et une élévation de la créatinine (65% des cas) [42,16].

❖ **Dans notre série :**

Comme le montre notre étude, et en accord avec les données de la littérature, des hyponatrémies ont été constatées chez nos patients soit un chiffre de 33,33% des patients.

e. Autres

Une hypo- ou hypergammaglobulinémie polyclonale peut être notée [16].

Le sCD25 (récepteur soluble de l'interleukine 2), synthétisé par les lymphocytes T activés, est un marqueur très sensible du SAM puisque son augmentation est constante [43 , 44, 45]. Les très hauts niveaux dosés dans le SAM ne sont en général pas observés lors d'affections bénignes mais peuvent être présents dans des hémopathies lymphoïdes telles que les leucémies aiguës lymphoblastiques, les leucémies liées au virus HTLV ou bien les leucémies à tricholeucocytes [44]. Le taux du sCD25 diminue en cas d'évolution favorable du SAM [44].

L'activité NK: rarement mesurée, elle serait diminuée au cours du SAM [46,44].

Tableau XIV: Signes biologiques du SAM [31].

Signes biologiques	Pourcentage (%)
Anémie	90-100%
Thrombopénie	80-100
Neutropénie	60-90
Hypertriglycémie	60-70
Hypofibrinogénémie	65-85
Elévation des transaminases	35-90
Hyper bilirubinémie	35-75
Augmentation des LDH	45-55
Hyperferritinémie	55-70

2.3. Récapitulatif biologique de notre série

Tous nos patients avaient une cytopénie à l'hémogramme ,83,33% des patients avaient une anémie, 67,7% avaient une thrombopénie et 50% avaient une leucopénie.

Des macrophages activés avec des images d'hémophagocytose ont été constatés chez 100% des patients.

Les troubles de la coagulation étaient présents dans le tiers des cas.

La cytolyse hépatique, l'hyperferritinémie et l'hypertriglicéridémie ont été des paramètres quasi constants chez nos patients.

En revanche, l'élévation des LDH et l'hyponatrémie a été retrouvée chez 33,33% des patients

Nos résultats différaient parfois des données bibliographiques en raison probablement du nombre restreint de cas. Aussi, il serait intéressant de compléter notre série par une étude ultérieure regroupant des cas supplémentaires pour une meilleure crédibilité dans l'analyse des résultats.

3. Histologie

3.1. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire paraît moins performante pour la mise en évidence d'histiocytose médullaire et d'hémophagocytose active. Sa réalisation peut néanmoins aider au diagnostic étiologique en montrant notamment un lymphome sous-jacent au SAM, ou encore un processus infectieux (tuberculose par exemple) [16].

La recherche du SAM peut être facilitée par les immunomarquages: les macrophages sont identifiés par l'anticorps monoclonal anti-CD68 [7].

3.2. Etude des autres tissus

○ Biopsie ganglionnaire

Les adénopathies, lorsqu'elles sont périphériques, sont accessibles et méritent d'être biopsiées car elles peuvent montrer, outre des images d'hémophagocytose souvent sinusales, des anomalies lymphoïdes, un infiltrat lymphomateux ou des stigmates d'infection virale [25].

○ Biopsie hépatique

La biopsie hépatique est souvent difficile à réaliser du fait de la thrombopénie et de la coagulopathie. Cependant, elle peut être très informative en montrant une infiltration

histiocytaire des capillaires sinusoides, des espaces portes et parfois une nécrose hépatocellulaire [47,25].

○ **Biopsie splénique**

C'est un geste inhabituel car très risqué, pratiqué selon une méthode spécialisée. On retrouve à l'histologie une expansion des cordons de la pulpe rouge avec prédominance de l'activité hémophagocytaire à ce niveau et une déplétion lymphocytaire de la pulpe blanche [16]. L'hémophagocytose peut de toute manière être identifiée après splénectomie si le diagnostic n'est pas porté précédemment [7].

○ **Autres**

Plus rarement, l'hémophagocytose peut être mise en évidence dans d'autres organes, tels la peau, le poumon, les reins, les surrénales, l'estomac... [25].

Il est possible, de façon très rare, de retrouver des signes d'hémophagocytose dans le liquide des épanchements séreux ou le liquide céphalorachidien [4].

❖ **Dans notre série :**

Un seul patient a bénéficié d'une biopsie ostéomédullaire, revenue négative.

4. Critères diagnostiques

4.1. Henter et all. (2007)

- Critère 1 : Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire
- Critère 2 : 5 des 8 critères suivants:
 - Fièvre
 - Splénomégalie
 - Cytopénies affectant 2 lignées ou plus :
 - Hémoglobine < 90 g/l
 - Plaquettes < 100 Giga/l,

- Neutrophiles < 1 Giga/l
 - hypertriglycémie >3 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l
 - hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques
 - activité natural killer diminuée ou absente
 - ferritine > 500 µg/l
- sCD25 ≥ 2400 U/ml.

4.2. Histocyte Society 1991/2004

5 critères doivent être présents

- Cliniques
 - Fièvre > 7 jours
 - Splénomégalie
- Biologiques
 - Bi- ou pancytopenie avec moelle riche
 - TG > 2 mmol/l et/ou fibrinogène < 1,5g/l
 - Ferritine > 500 µg/l
 - ↗ sCD25 sanguin
- Histologiques
 - Hémophagocytose (medullaire, splénique, GG)
 - Absence de signe de malignité

4.3. Imashuku 1997 (tous les critères sont exigés) :

- Critères cliniques :
 - Fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C.
- Critères biologiques :
 - Cytopenie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm³, plaquettes < 100 000/mm³), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique ;
 - Augmentation de la ferritine plasmatique (> 3DS ou > 1000 ng/ml) ;

Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)

- Augmentation de la LDH (> 3DS ou > 1000 UI/l).

➤ Critères histologiques :

- Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).

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

- Fièvre > 7 jours ;

- Cytopénie inexpliquée sur deux ou trois lignées ;

- Hémophagocytose médullaire avec histiocytose > 3 p. 100 (ou > 2 500/ml) ou présence d'hémophagocytose hépatique, splénique ou ganglionnaire.

Tableau XV: Tableau comparatif entre les critères diagnostiques de la littérature et ceux de notre série

	Cas1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Total des cas/critères
Henter et all (6)	4/6	3/6	+	5/6	5/6	5/6	1
Histocyte soceity (5)	+	4/5	+	+	+	+	5
Tsuda (3)	+	2/3	+	+	+	+	5
Imatshuku (5)	4/5	3/5	+	3/5	+	+	3

❖ **Dans notre série**

Presque tous les patients ont réunis les critères minimums nécessaires au diagnostic pour au moins deux suggestions de littérature.

Seul un patient a présenté les 6 critères du SAM requis par Henter et all , et 5 des patients ont répondu à ceux suggérés par l'histocyte society et Tsuda.

La moitié des patients ont présentés les critères requis par Imashuku.

Le cas 2 n'a complété le nombre de critères requis pour aucune des suggestions. Le diagnostic a été retenu chez ce patient devant l'hémophagocytose et vu la persistance et la gravité du tableau clinique.

L'activité NK et du taux de sCD25 n'a été réalisé chez aucun patient.



CONCLUSION

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

*L*e tableau clinique est dominé par la fièvre, l'altération de l'état général, l'hépatosplénomégalie et les adénopathies. L'atteinte pulmonaire et l'atteinte cutanée sont observées fréquemment dans ce syndrome.

*B*iologiquement, sur le plan hématologique, on retrouve classiquement une cytopénie, une hémophagocytose et une perturbation du bila d'hémostase. D'autres anomalies biologiques comme la cytolyse hépatique, l'hyperferitinémie et l'hypertriglycémie sont des paramètres quasi-constants.

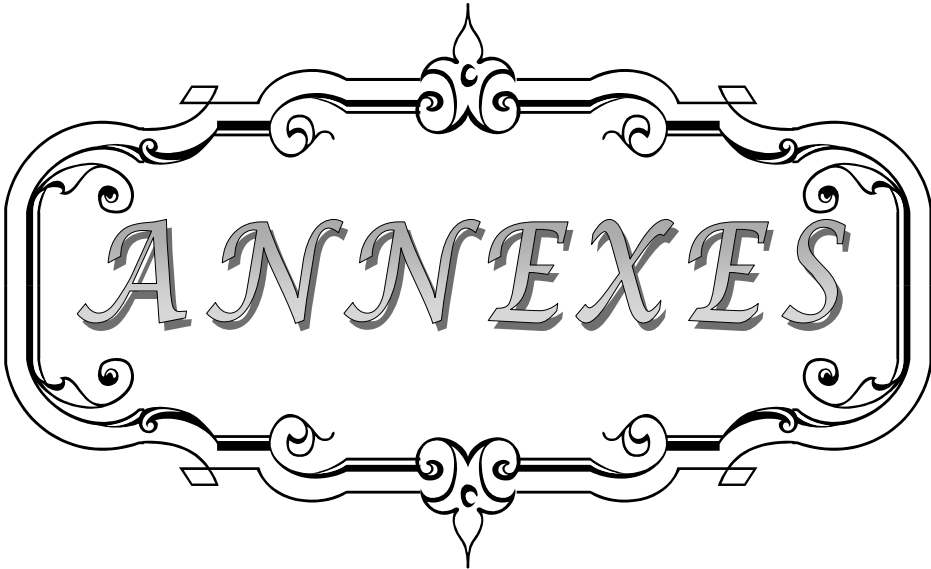
*S*ur le plan étiologique, les étiologies secondaires, en particulier infectieuses, restent les plus fréquentes.

*L*e schéma thérapeutique du SAM de l'adulte n'est pas encore validé. Ceci explique en partie l'évolution fatale dans beaucoup des séries malgré le traitement instauré. Le pronostic varie selon les séries mais reste très défavorable.

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

- Guider les cytologistes et demander la recherche d'hémophagocytose devant tout tableau clinico-biologique évocateur de SAM.
- Si le contexte clinique et biologique est fortement suggestif, la répétition du myélogramme s'impose même s'il avait été considéré comme négatif devant l'absence d'hémophagocytose.

- *Evoquer* le diagnostic devant toute bicytopenie febrile et demander un myélogramme a la recherche d'hémophagocytose.
- *Demander* un dosage du taux du récepteur soluble de l'IL-2 (sCD25) et une étude de l'activité NK en cas de suspicion de SAM
- *La* nécessité d'une coopération multidisciplinaire afin d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des patients.



ANNEXES

ANNEXE I :
FICHE D'EXPLOITATION

Identité

- Nom et Prénom :
- Age :
- Sexe :
- NE :
- Origine

Motif de consultation

Antécédents

- Personnelles
- Familiaux

Présentation clinique

- Altération de l'état général
- Fièvre
- Hépto-splénomégalie
- Adénopathie
- Atteinte cutanéomuqueuse
- Atteinte neurologique
- Autres :

Bilan biologique initial :

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

Explorations cyto-histologique :

- Myélogramme :

Répartition cellulaire	Pourcentage
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE	
• Proérythroblastes	
• Erythroblastes basophiles	
• Erythroblastes polychromatophiles	
• Erythroblastes acidophiles	
LIGNEE GRANULOCYTAIRE	
• Myéloblastes	
• Promyélocytes	
• Myélocytes	
• Métamyélocytes	
• Granulocytes neutrophiles	
• Granulocytes éosinophiles	
• Granulocytes basophiles	
MONOCYTES	
LIGNEE LYPHOIDE	
• Lymphoblastes	
• Lymphocytes	
• Plasmocytes	
• Lymphoplasmocytes	
CELLULES ANORMALES	
LIGNEE MEGACARYOCYTAIRE	
INTERPRETATION	

- Biopsie ostéoméduillaire :
- autres :

Explorations radiologiques :

- Radiographie du thorax
- Echographie :
- TDM :
- Autres :

ANNEXE II :
RAPPEL DE LITTERATURE

I. Définition

Le SAM est une maladie multisystémique, liée à une intense activation du système immunitaire, correspondant à une infiltration plus ou moins diffuse des tissus par des macrophages activés. Il appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes [49] et défini par l'association de critères cliniques, biologiques et cyto-histologiques :

- ✓ Les signes cliniques dont certains sont constants : la fièvre, l'altération profonde de l'état général, la splénomégalie et l'hépatomégalie. D'autres sont moins fréquents : les adénopathies profondes et périphériques, les signes cutanés ou neurologiques.

- ✓ Les signes biologiques représentés par une bi- ou pancytopenie, hypofibrinogénémie, hypertriglycémie, hyperferritinémie, perturbation du bilan hépatique, troubles de la coagulation et une hyponatrémie.

- ✓ Les signes cyto-histologiques : Il s'agit d'une prolifération médullaire et systémique (foie, rate, ganglions, LCR) d'histiocytes activement bénins hémophagocytaires (l'hémophagocytose correspond à la phagocytose d'éléments figurés du sang : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, de leurs précurseurs ainsi que de fragments cellulaires, par les cellules de la lignée monocyto-histiocytaire) [19].

Le SAM est à différencier des proliférations malignes des histiocytes-macrophages : la leucémie aiguë monocyttaire , les leucémies myélomonocytaires aiguë et chronique et l'histiocytose maligne vraie qui reste une maladie exceptionnelle [48].

II. Physiopathologie

1. Rappels sur les macrophages

1.1. Origine des macrophages (figure 18)

❖ Le macrophage est une cellule tissulaire appartenant au système mononucléé phagocytaire (MNP) qui comprend [50]:

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

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

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

❖ Le transit sanguin du monocyte est très court (2 jours) ; le sang contient normalement 4 à 10% (0 à 1000/mm³) de monocytes.

❖ Après avoir quitté le sang, les monocytes se fixent en position tissulaire de manière irréversible. Le pool tissulaire est mal connu mais il est, très largement le plus important. Il constitue le compartiment fonctionnel dont la cellule effectrice est le macrophage.

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

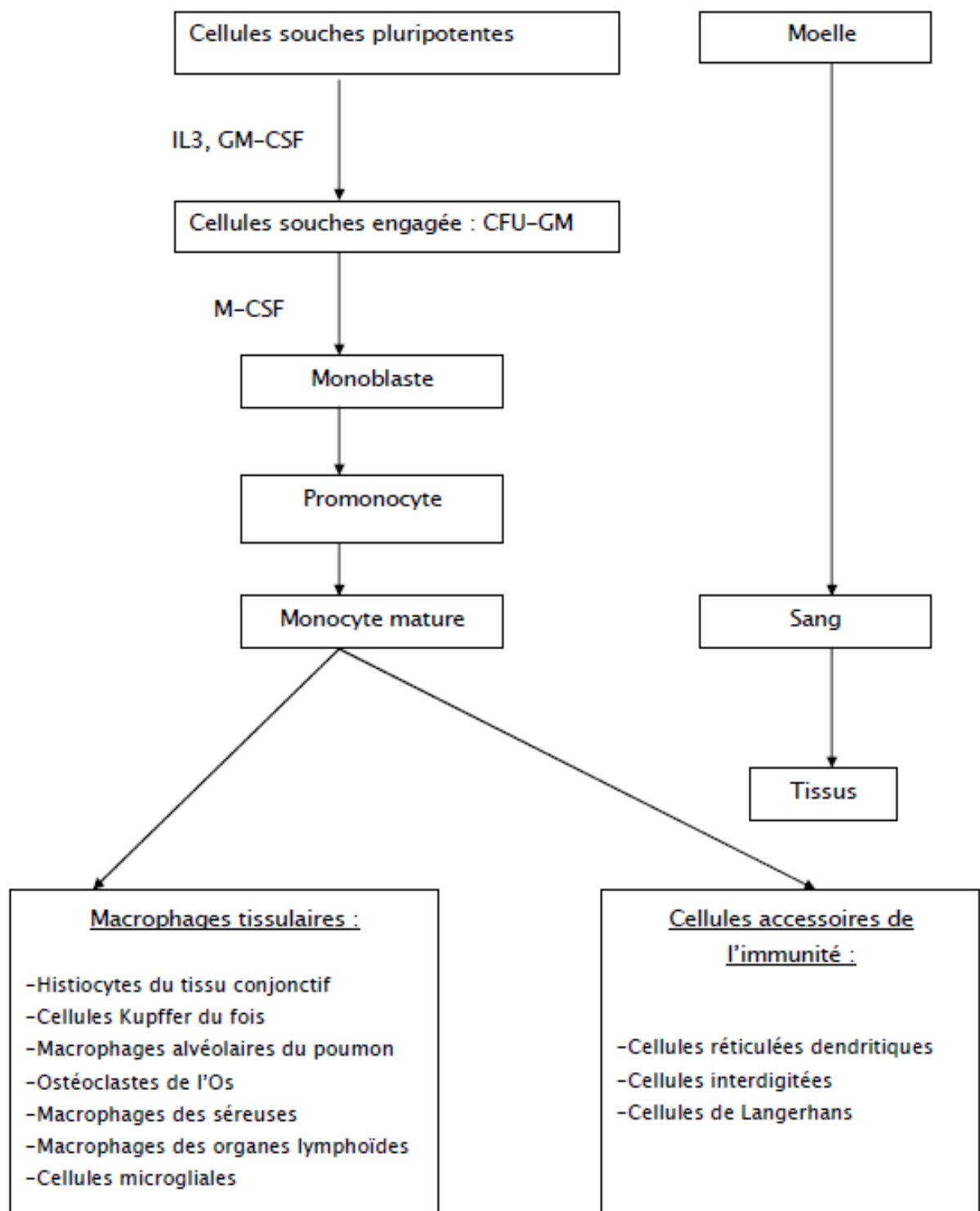


Figure n18 : le système des phagocytes mononuclés [51]

1.2. Caractéristiques morphologiques et cytochimiques

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

b. **Le promonocyte**: a un noyau ovoïde, replié sur lui-même ou déjà réniforme, son cytoplasme est faiblement basophile (Figure19).

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

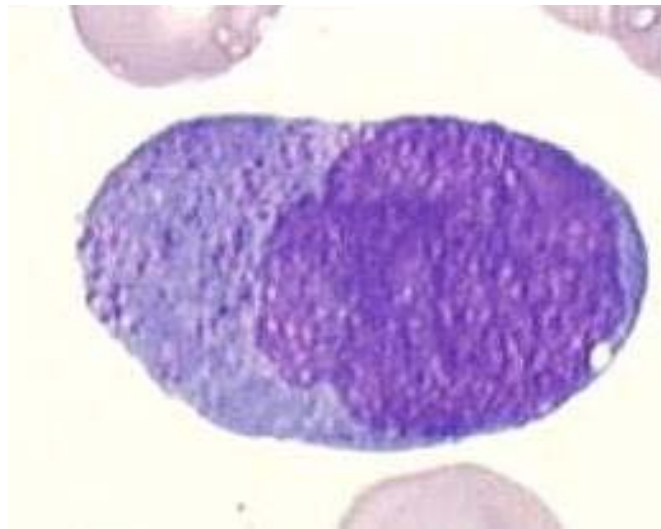


Figure n19: Promonocyte dans la moelle osseuse [52]

c. **Le monocyte** : est une cellule mononucléée de grande taille (15–20 μ), son noyau est irrégulier sans véritable segmentation, ou réniforme, avec une chromatine différant de celle du polynucléaire par sa densité moins grande et sa structure filamenteuse. Son cytoplasme est gris-bleu, semé de fines granulations azurophiles à peine visibles (Figure20). Il produit de

nombreuses substances, son produit de sécrétion le plus important est le lysozyme, mis en évidence par immuno-cytochimie ou par dosage microbiologique dans le plasma.

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

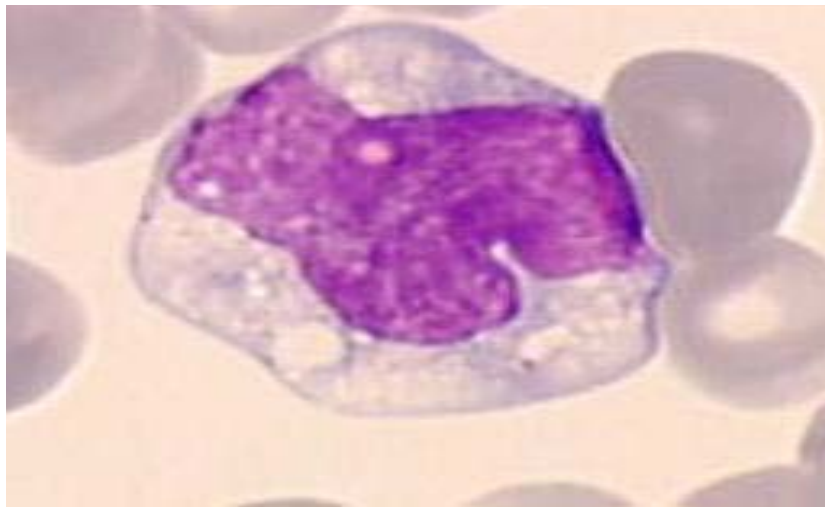


Figure n20: Monocyte sanguin [52]

d. Les cellules tissulaires : Il est habituel à des fins de compréhension, de séparer les cellules matures intra-tissulaires en deux compartiments: les cellules phagocytaires et les cellules accessoires de l'immunité [53].

❖ Les cellules phagocytaires ou macrophages : (Figures 21, 22)

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

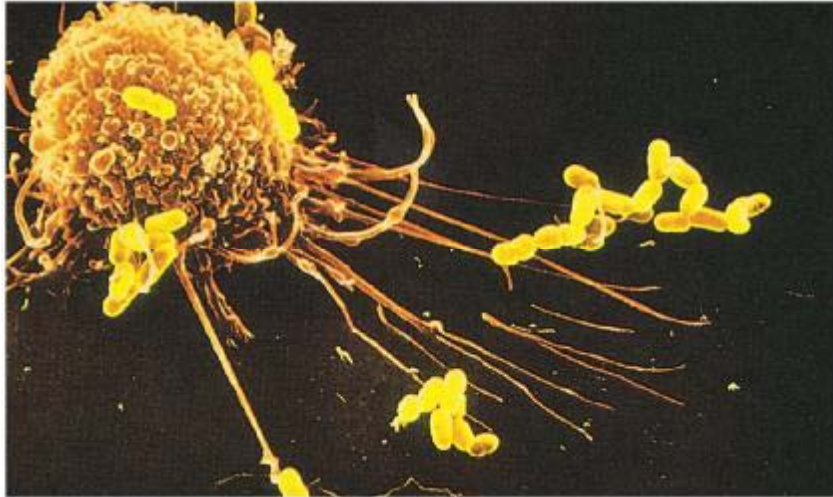


Figure n21 : macrophage phagocytant une bactérie [52]

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

Le profil des antigènes de surface associe l'expression de HLA-DR, CD45, CD11, CD25, CD4 et l'expression variable de CD13, CD14 et CD33. Comme leurs précurseurs médullaires ces cellules sont positives pour l'estérase non spécifique, la phosphatase acide, le lysozyme [53].

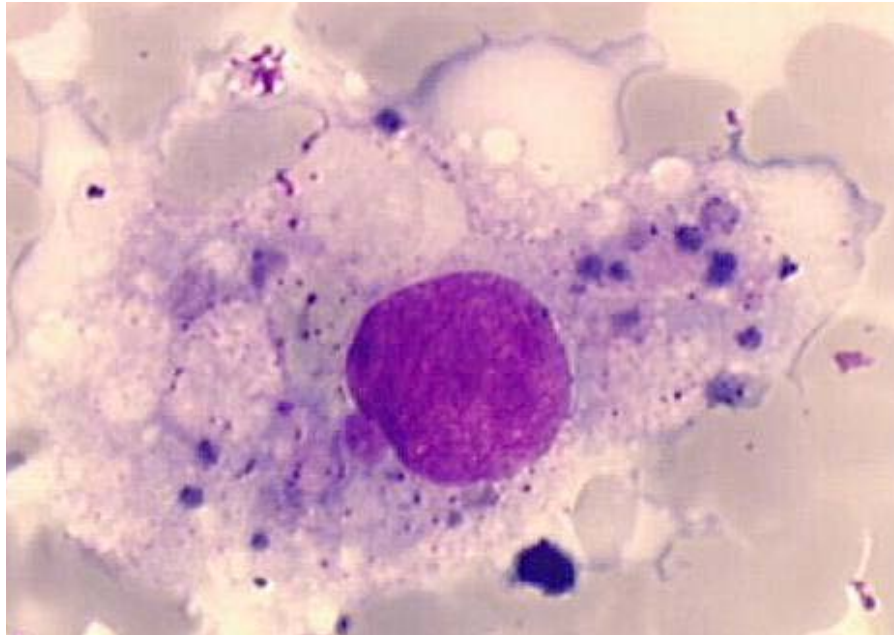


Figure n22 : Histiocytes/macrophage [2]

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

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

Toutes ces cellules expriment les antigènes d'histocompatibilité de classe I et classe II, CD45, le récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines. La protéine S100 est exprimée par la cellule de Langerhans et les cellules réticulaires inter digitées de même que la molécule CD1 [53].

1.3. Fonctions des macrophages : [25]

Les macrophages possèdent 3 grands types de fonctions :

- La phagocytose

- La participation à la réponse immunitaire
- La fonction sécrétrice

a. La phagocytose

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

b. La participation à la réponse immunitaire [54]

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

➤ Présentation de l'antigène :

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

➤ Contrôle de la prolifération tumorale:

Le macrophage a un pouvoir cytotoxique contre les cellules infectées et aussi contre les cellules tumorales. L'IFN γ peut être le support essentiel de cette activité antitumorale. Un autre mécanisme de cytotoxicité anti-tumorale est la sécrétion de TNF- α [54].

c. La fonction sécrétoire

Le macrophage sécrète divers éléments dont :

Interleukines (IL1, IL6),facteur de nécrose des tumeurs (TNF α),interféron alpha (INF α), facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), facteur de croissance transformant (TGF),

facteur de croissance des colonies granuleuses (GCSF), composés du complément (C1, C2, C3, C4, C5), facteurs de coagulation (facteurs V, VII, IX, X), enzymes et inhibiteurs enzymatiques (protéases, inhibiteurs de protéase), protéines de transport (transcobalamine, transferrine).

1.4. Activation des macrophages [25, 55]

L'activation des macrophages désigne généralement l'accentuation des caractéristiques physiologiques qui leur sont attribuées. De façon plus précise, l'activation peut se mesurer par l'augmentation de la sécrétion des métabolites de l'oxygène, de l'IL-1 ou du TNF- α , ou encore de la densité membranaire des récepteurs Fc et des déterminants HLA de classe II [56,57].

- Les facteurs susceptibles d'activer les cellules monocytaires sont :
 - Les toxines bactériennes lipopolysaccharidiques (LPS) et parasitaires ;
 - TNF- α sécrété par les macrophages [58];
 - L'interféron gamma (INF γ) : sécrété par les lymphocytes T CD4+, dans une moindre mesure par les CD8+ et les cellules NK. Il a été montré que l'INF γ pouvait accroître la phagocytose et la lyse de certains micro-organismes et stimuler la sécrétion d'IL6 et de TNF- α par les monocytes.
 - Le M-CSF (facteur de croissance des monocytes-macrophages) permet la survie, la croissance, la différenciation des monocytes et active les fonctions monocytaires. La transcription du gène du M-CSF est essentiellement un phénomène induit par l'activation cellulaire préalable. Il est sécrété par les fibroblastes, les cellules endothéliales, les lymphocytes T, les lymphocytes B infectés par l'EBV et les monocytes [59].

Récemment il a été rapporté une étude des taux de M-CSF et d'INF γ dans des syndromes hémophagocytaires, objectivant des taux élevés lors des phases actives de la maladie, et normaux lors des périodes de rémission, Il apparaissait donc logique d'évaluer la sécrétion de ces cytokines (M-CSF, INF γ , GM-CSF) dans les syndromes hémophagocytaires [60].

- A l'inverse l'IL4 et l'IL10 pourraient inhiber cette activation monocytaire.

2. Mécanisme du SAM

La physiopathologie du SAM reste encore en partie mystérieuse, mais l'étude génétique des formes familiales apportent quelques éléments essentiels dans sa compréhension [2,61].

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

Cette réponse s'amplifie en boucle jusqu'à l'élimination de l'agent pathogène et disparition des cellules présentatrices d'antigène, puis elle s'éteint. Au cours du SAM, tout se passe comme si cette réponse immunitaire ne pouvait s'achever et ne cessait de s'amplifier [16].

L'activation lymphocytaire Th1 se reflète dans l'augmentation des taux plasmatiques de beta2-microglobuline et de récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) ainsi que d'interféron gamma (IFN) circulant. Les taux plasmatiques de sIL-2R et d'IFN sont d'ailleurs corrélés à la gravité de la maladie et au pronostic de l'affection. À l'inverse, les taux plasmatiques d'IL-4 sont effondrés dans ce contexte, montrant bien le déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1, impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique [62]. Les lymphocytes CD8 sont ainsi en état d'activation excessive, comme en témoigne l'élévation des taux sanguins de CD8 soluble et de ligand soluble de Fas (sFasL) [2].

Les monokines produites par les macrophages sont aussi retrouvées à des titres très élevés (tableau XVI) : l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18 [53], le TNF-alpha, et le G-CSF, ainsi que des facteurs de la coagulation (Facteurs V, VII, IX, X) et de la transferrine [16,63].

Tableau XVI : Les cytokines impliquées dans le SAM [25]

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

Les SAM primaires ont permis de mieux connaître le mécanisme de cette pathologie. La découverte par génétique positionnelle des gènes responsables a complètement modifié la compréhension de la physiopathologie du SAM. Ces déficits génétiques ont en commun d'altérer la cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et NK sans modifier leur capacité d'activation ni leur sécrétion de cytokines. La plupart de ces déficits intéressent les granules de cytotoxicité, soit leur contenu effecteur (perforine) soit leur capacité de migration à la membrane cellulaire [16, 64,65].

En présence d'un microorganisme le système immunitaire s'active normalement mais reste inefficace aboutissant à la persistance de l'agent pathogène dans l'organisme, responsable à son tour de l'activation et de la prolifération continue des lymphocytes T CD8 produisant des concentrations élevées d'IFN [66, 47]. Le déficit de cytotoxicité entraînerait une perte de la régulation négative exercée par les cellules cytotoxiques (cellules NK et/ou lymphocytes T CD8) sur les macrophages, conduisant à un excès d'activation lymphocytaire Th1 et à une hypersécrétion d'IFN [67]. L'IFN, en activant les macrophages, favorise l'expansion et l'activation des lymphocytes T CD8 et NK via la sécrétion d'IL-12 et TNF-alpha. La boucle s'auto-amplifie ainsi sans fin expliquant la prolifération macrophagique responsable du syndrome tumoral et de l'hémophagocytose, et « l'orage cytokinique » responsable des autres signes clinico-biologiques [16,64].

La cytotoxicité CD8 n'a jamais été étudiée dans les formes secondaires du SAM et la cytotoxicité NK ne l'a été que rarement, mais paraît déficitaire. Le déficit de la fonction cytotoxique NK observé au cours des SAM secondaires semble être le plus souvent non pas une conséquence du SAM, mais au contraire le facteur prédisposant. C'est possiblement par le biais du déficit de la cytotoxicité NK, qui leur est fréquemment associé, que les néoplasies, les hémopathies malignes, les traitements immunosuppresseurs au long cours, le lupus érythémateux disséminé ou l'arthrite juvénile chronique représentent les situations à risque de SAM secondaire [4, 68].

3. Conséquences de l'activation macrophagique [25,69]

3.1. La fièvre

Elément constant du tableau, elle est liée à la sécrétion d'IL-1 et de TNF α qui sont de puissants agents pyrogènes sécrétés par les monocytes activés [4].

3.2. Les cytopénies

Les cytopénies sont secondaires à une activation de la phagocytose avec consommation des précurseurs hématopoïétiques et des éléments figurés du sang, mais également à une déplétion des précurseurs myéloïdes témoignant de l'action suppressive de certaines cytokines comme l'INF γ (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL [4]), le TNF α et l'IL-1 [16,70].

La lignée granuleuse apparaît plus tardivement déficitaire, il est possible que l'IL-1 et l'IL-6, le G-CSF et le GM-CSF sécrétés par les monocytes stimulent la production de granuleux [70]. Concernant la lignée plaquettaire, il a été montré in vitro que des cellules dendritiques développées en présence de thrombopoïétine et de TNF ont la capacité de phagocyter les mégacaryocytes codéveloppés en culture [2, 29].

3.3. La coagulopathie

La fibrinopénie peut rendre compte d'une atteinte hépatique, mais semble être avant tout liée à une sécrétion d'activateur du plasminogène par les monocytes activés [16, 71].

3.4. L'hypertriglycéridémie

Correspond à un déficit en lipoprotéine lipase, inhibée par le TNF α [72].

3.5. L'hyperferritinémie

Résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré [4].

3.6. L'atteinte hépatique

Les perturbations hépatiques résultent de l'activation macrophagique intrahépatique (cellules de Kupffer) avec cytolysse hépatique et de l'induction, par l'INF γ , de la molécule Fas sur

les hépatocytes entraînant une apoptose hépatocytaire [4]. Par ailleurs, le colony stimulating factor (CSF) entraîne des nécroses hépatiques et de la fibrose portale [16].

Le TNF- α et l'IL1 sécrétés par les monocytes participent à l'atteinte hépatique [73].

Le TNF- α entraîne une élévation des transaminases et une cholestase hépatique [74], l'IL-1 diminue la sécrétion biliaire [75].

Il a été récemment montré que les cytokines pro-inflammatoires et les endotoxines entraînaient un syndrome de cholestase intrahépatocytaire en modulant l'activité des transporteurs hépatocytaires des acides biliaires et autres anions organiques. Cet effet, est particulièrement marqué pour le transporteur de la bilirubine (MPR2) ce qui pourrait expliquer la dissociation qu'il semble exister au cours de certaines cholestases entre une bilirubinémie conjuguée parfois très élevée et une activité sérique des PAL normales ou peu augmentées [76, 77].

3.7. L'organomégalie

Liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés.

Le tableau suivant (tableau XVII), résume les effets clinico biologiques des cytokines dans le SAM :

Tableau XVII : Les cytokines et leurs effets clinico-biologiques dans le SAM [78].

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

Hémophagocytose	M-CSF, IFN γ , IFN α
Insuffisance rénale	IL-6

III. Diagnostic différentiel

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

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

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

L'examen clinique minutieux, l'interprétation des examens biologiques, l'aide des examens radiologiques et immunologiques et finalement la ponction médullaire permettront le diagnostic. Le dosage de la ferritine paraît également d'un bon apport.

Ainsi la présence d'une image d'hémophagocytose peut se voir dans d'autres situations, à noter :

✓ *Hémophagocytose « physiologique » :*

L'image d'hémophagocytose n'affirme pas la pathologie à elle seule. En effet, une hémophagocytose médullaire «physiologique ou adaptée» peut exister, par exemple au décours de transfusions itératives [26] ou d'une nutrition parentérale prolongée contenant des lipides [79].

✓ *Maladies de surcharge :*

Les images d'hémophagocytose peuvent ressembler aux images de cellules spumeuses décrites dans certaines maladies de surcharge comme les glycogénoses, l'intolérance aux protéines dibasiques, la maladie de Gaucher et la maladie de Niemann Pick.

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

L'image cytologique caractéristique de cette pathologie est l'empériplèse, et non pas l'hémophagocytose. Ce syndrome touche des sujets jeunes et se manifeste par une fièvre, une polyadénopathie inflammatoire (cervicale) et une splénomégalie [80]. La biologie retrouve des cytopénies, une hypergammaglobulinémie polyclonale et des stigmates d'auto-immunité (anticorps antinucléaires et facteurs rhumatoïdes positifs). Le diagnostic repose sur l'histologie du ganglion qui montre une prolifération sinusale d'histiocytes siège d'empériplèse (accumulation d'histiocytes à cytoplasme clair contenant des lymphocytes à des stades de destruction variables). Il peut exister une érythrophagie. L'évolution est le plus souvent bénigne en quelques semaines, sans traitement spécifique.

IV. Etiologies

1. Les SAM primaires

Les SAM primaires sont surtout décrites chez l'enfant et l'adulte jeune. Quatre syndromes sont désormais bien individualisés et les anomalies génétiques à leur origine commencent à être connues [81].

1.1. Lymphohistiocytose familiale

La lymphohistiocytose familiale est rencontrée dans la petite enfance (âge moyen de deux mois) [26]. transmise sur le mode autosomique récessif [81,82]. Lorsqu'un cas d'activation

macrophagique survient chez l'enfant, la Lymphohistiocytose familiale doit être évoquée s'il existe des antécédents familiaux ou une consanguinité. Des mutations inactivatrices du gène de la perforine et des gènes impliqués dans le trafic des granules de cytotoxicité ont été identifiées [83].

Les anomalies clinicobiologiques de ce syndrome sont celles de tout syndrome hémophagocytaire, mais avec une fréquence accrue d'atteinte du système nerveux central, les symptômes neurologiques concernent environ 50 % des enfants et peuvent dominer le tableau clinique, voire même précéder les autres symptômes [84,85].

Le pronostic a été transformé ces dernières années grâce aux traitements immuno-chimiothérapeutiques et à l'allogreffe, permettant d'obtenir une survie à trois ans post-greffe de 65 % [86,87].

1.2. Syndromes de Chediak-Higashi et de Griscelli

Le syndrome de Chediak-Higashi est caractérisé par un albinisme partiel (cutané et oculaire) et une immunodépression vis-à-vis des virus et des bactéries. Il existe des anomalies leucocytaires caractéristiques (myéloblastes et promyélocytes contenant de grandes granulations intracytoplasmiques peroxydase positives), une éosinophilie et une neutropénie. Les lymphocytes NK des patients présentent un déficit de leur cytotoxicité. Le gène muté code pour la protéine LYSosomal Trafficking regulator (Lyst), impliquée dans l'adressage des protéines intracellulaires [88]. En conséquence, certaines protéines membranaires lymphocytaires (la perforine ou le CTLA-4) sont déviées de leur destination primitive et adressées par erreur vers les lysosomes cellulaires, expliquant le déficit immunitaire et la présence des grandes vacuoles cytoplasmiques caractéristiques de cette maladie.

Le syndrome de Griscelli est une pathologie voisine du SCH, à la différence que l'on n'y retrouve pas les grandes granulations intracytoplasmiques. Les mutations décrites concernent

deux gènes codant pour la myosine 5A et pour la protéine RAB27A [89], protéines impliquées également dans le trafic intracellulaire lysosomal.

1.3. Syndrome X-linked Lymphoproliferative (XLP) ou syndrome de Purtilo ou maladie de Ducan

Cette maladie est liée à l'X et touche un garçon sur 10p6 naissances [90]. Les mutations sur le chromosome X concernent soit le gène SH2D1A codant pour SLAM-Associated Protein (SAP) [91] pour le XLP de type 1, soit le gène codant XIAP [92] pour le XLP de type 2. Le XLP est caractérisé par une primo-infection EBV gravissime, s'exprimant sous la forme d'un SALH fatal dans deux tiers des cas [26,87,90]. Près de la moitié des patients présentent des manifestations avant toute rencontre avec l'EBV : infections (probablement favorisées par une hypogammaglobulinémie), lymphome B (souvent de localisation intestinale ou iléocœcale), vascularite nécrosante avec granulomatose lymphomatoïde, aplasie médullaire [90]. Les patients ne montrent pas de réponse efficace anti-EBV (faible titre d'anticorps anti-EBNA ou anti-VCA) [91]. La mortalité spontanée de cette maladie, fatale dans 100 % des cas avant l'âge de 40 ans, rend nécessaire une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques quand elle est possible [90].

2. Les SAM secondaires (ou réactionnels)

Rencontrés à tous les âges mais le plus souvent chez l'adulte, l'activation lymphohistiocytaire γ est ici secondaire à des pathologies infectieuses (50 % des cas), lymphoïdes ou tumorales malignes (30%), ou auto-immunes (5 à 10%) [2,33]. Il n'est pas exclu que ces formes «secondaires/réactionnelles» soient favorisées par une prédisposition génétique de types mutations hypomorphes [87,93].

2.1. Etiologies infectieuses (Tableau XVIII)

a. α -SAM et virus

Si on compile les différentes séries de SAMI publiées, les étiologies virales (principalement le groupe des herpès virus) concernent plus de la moitié des observations rapportées.

Les infections à Epstein–Barr virus (EBV) et cytomégalovirus (CMV) semblent en être les plus grandes pourvoyeuses [2, 19, 65].

Tableau XVIII : infections associées au SAM.

Infections virales	Infections bactériennes	Infections parasitaires et fongiques
HSV	M.tuberculosis	Babésiose
VZV	M. avium	Leishmaniose
CMV	Salmonella typhi	Toxoplasmose
HHV6	Leptosperose	Paludisme
HHV8	Brucellose	Pneumocystosis
Parvovirus B19	Chlamydia psittaci	Candida albicans
Adénovirus	Rickettsiose	Aspergillus fumigatus
HAV, HCV	Syphilis	Cryptococcus neoformans
HIV	Legionella	Histoplasma capsulatum
Oreillons	Pneumocoque	Penicillium marneffeii
Rubéole	Staphylocoque	
Myxovirus parainfluenzae	Bacilles à Gramme négatif	
Dengue		

SAM et EBV

De nombreuses affections malignes, terrain favorable en elles–mêmes à la survenue d'un SAM, sont classiquement associées à l'infection à EBV (carcinome naso–pharyngé, lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, maladie lymphoproliférative des transplantés, léiomyosarcome de

l'immunodéprimé) [94]. D'authentiques SAM dits « EBVinduits » (SAM-EBV) ont récemment été décrits et sont individualisés comme entité à part entière par de nombreux auteurs [95,96]. Bien que plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent, ils peuvent toucher les jeunes adultes, le plus souvent immunocompétents [31].

Le diagnostic de SAM-EBV repose sur la réunion des critères classiques de SAM [86] et la preuve d'une infection à EBV. Les limites et difficultés d'interprétation des méthodes sérologiques imposent la détection de l'ADN (ou l'ARN) viral par polymérase chain reaction (PCR) ou hybridation in situ.

Dans la plupart des SAM-EBV, la lymphoprolifération T/NK s'avère clonale à partir d'une seule cellule infectée [97].

Au plan biologique, le SAM-EBV se distingue par des taux particulièrement élevés de LDH et ferritine plasmatiques. La charge virale EBV est plus élevée que lors d'une mononucléose infectieuse et son évolution sous traitement permet de juger de l'efficacité thérapeutique et possède une valeur pronostique [98].

Le pronostic du SAM-EBV était jusque récemment effroyable, le traitement antiviral se révélant inefficace, mais l'utilisation de l'étoposide (VP-16) dans cette indication semble donner des résultats encourageants [99,100].

Enfin, dans les SAM-EBV réfractaires, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.

SAM et autres herpès virus

Le CMV a été incriminé dans plusieurs cas de SAMI, aussi bien chez l'adulte préalablement sain que dans une variété de situations telles que les transplantations d'organes, diverses maladies rhumatologiques ou la maladie de Crohn.

La mortalité rapportée est dans tous les cas très élevée, mais quelques succès ont été enregistrés avec l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses associées à un traitement antiviral spécifique (foscarnet, ganciclovir) [31,101].

Autres virus

Les autres virus pouvant être responsables de SAMI sont présentés dans le tableau XVIII. Le nombre de cas rapportés pour chacun de ces virus reste faible.

Le SAM associé à l'infection par le parvovirus B19 est remarquable du fait de sa faible mortalité et de sa guérison spontanée [31,102].

Les virus de l'hépatite A, B ou C peuvent induire des SAM, bien que l'hépatite A semble plus souvent incriminée [48]. Une hépatite fulminante est parfois difficile à distinguer du SAM et le diagnostic est alors rendu plus complexe [103].

b. SAM et infections fongiques

Les cas de SAMI dus à une infection fongique sont très rares. L'histoplasmosse, les candidoses invasives ou la cryptococcose ont été sporadiquement rapportées comme responsable de SAM, le plus souvent chez des patients présentant une immunodépression sous-jacente (infection à VIH, hémopathie maligne, corticothérapie au long cours) [104, 105].

c. SAM et tuberculose

Une revue récente a regroupé les 37 cas publiés de SAM associés à la tuberculose (SAM-BK) [106]. Les auteurs ne notaient pas de particularité quant à la présentation clinique de ces SAM-BK par rapport à la définition diagnostique actuellement admise [86]. Plus de 80 % des patients présentaient des localisations tuberculeuses extrapulmonaires. La mortalité rapportée était de 50 %. Tous les patients qui n'ont reçu aucun traitement antituberculeux sont décédés. Parmi les patients traités, il n'était pas observé d'effet bénéfique de l'adjonction d'un traitement immunomodulateur (stéroïdes essentiellement) aux antituberculeux. Cependant, la grande diversité des cas rapportés, tant sur le plan de l'infection tuberculeuse causale que des

traitements reçus, ne permet pas de retenir de conclusions thérapeutiques. Il n'existe actuellement aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des SAM-BK.

d. SAM et parasitoses

SAM et leishmaniose viscérale

Le SAM associé à la leishmaniose viscérale (SAM-LV) présente certaines spécificités. Le diagnostic en est rendu difficile par la similitude des signes cliniques et biologiques entre leishmaniose viscérale et SAM induit. Ainsi, le diagnostic de SAM peut être posé sans que la leishmaniose viscérale ne soit reconnue, conduisant à un retard de traitement spécifique et à l'éventuelle administration d'immunosuppresseurs avec de dramatiques conséquences.

Comme le montre une revue récente de 56 cas de SAM-LV, comprenant seulement huit adultes (deux patients décédés), celui-ci est principalement pédiatrique [107].

Le diagnostic de leishmaniose viscérale est souvent difficile à la phase initiale de la maladie et le clinicien doit s'acharner à l'établir, surtout en zone d'endémie, en répétant si besoin les examens (myélogramme avec

myéloculture, sérologie), avant d'envisager un traitement immunosuppresseur. Le traitement de référence est alors l'amphotéricine B liposomale, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM [108,109]. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice [107].

SAM et autres parasites

Des cas de SAMI ont été décrits lors d'infection à *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax* [110]. La persistance de la fièvre ou d'anomalies hématologiques malgré un traitement antipaludéen adapté doit alors faire évoquer le diagnostic de SAM [111].

De très nombreux autres parasites peuvent être responsables de SAMI (tableau XVIII) et l'anamnèse rigoureuse peut permettre de suspecter une étiologie parasitaire en cas de séjour en zone d'endémie [112].

e. SAM et infections bactériennes

Les infections bactériennes sévères peuvent évoluer vers un SAM, prenant, dans ce contexte, la forme d'une défaillance multiviscérale, tableau fréquemment rencontré en réanimation.

Des germes bactériens dits banals (staphylocoque, pneumocoque, E. coli *et* autres bacilles à gram négatif) ont été décrits à l'origine de réels syndromes hémophagocytaires.

Une étude prospective en réanimation a montré que le myélogramme systématique chez des patients thrombopéniques au cours d'un choc septique objectivait une hémophagocytose dans 60 % des cas [113]. Ce travail souligne que l'hémophagocytose est probablement sous-estimée, surtout au cours des syndromes septiques sévères, et qu'elle pourrait expliquer en partie les pancytopénies observées dans ce cadre nosologique.

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

2.2. Hémopathie et Néoplasie

Un SAM peut compliquer ou révéler une hémopathie ou une néoplasie. Il s'agit, dans les séries européennes de lymphomes B diffus à grandes cellules ou de maladies de Hodgkin (en particulier associés à EBV et au VIH) [114, 87,115], et dans les séries asiatiques de lymphomes non hodgkinien T ou NK [116,117].

Le retard et la difficulté diagnostique de certaines présentations d'hémopathies (lymphomes endovasculaires) pourrait expliquer leur association fréquente à un SAM [118]. Les

autres néoplasies pourvoyeuses de SAM sont les tumeurs solides (carcinome gastrique ou ovarien, thymome, sarcome, cancer pulmonaire à petites cellules, tumeurs germinales) [2,33]. Les leucémies aiguës ne sont qu'exceptionnellement associées à un SAM [119]. Les hémopathies de bas grade non transformées ne s'accompagnent habituellement pas de SAM.

2.3. Maladies auto-immunes

Deux maladies auto-immunes dont les poussées (ou l'inauguration de la maladie) peuvent se compliquer d'un SAM sont le lupus et la maladie de Still (forme de l'adulte ou arthrite juvénile) [120, 121, 122, 123]. Chez l'enfant, la maladie de Kawasaki et les vascularites sont également décrites comme pouvant se compliquer de SAM [124]. Le SAM se rencontre également au cours de l'évolution de diverses autres maladies auto-immunes, mais il est alors secondaire le plus souvent à une infection opportuniste dans un contexte d'immunosuppression liée au traitement de la maladie auto-immune [120,121].

Concernant le lupus systémique, le SAM survient le plus souvent au cours de la poussée inaugurale de la maladie [121,122]. Les poussées lupiques associées au SAM sont caractérisées par une fréquence élevée d'atteinte cardiaque (myocardite ou péricardite), et la maladie lupique semble par la suite plus sévère dans son évolution (en termes de fréquence et d'intensité des poussées) [122]. Une maladie de Still doit être évoquée devant un épisode de SAM accompagné d'arthralgies, d'une pharyngite, d'une éruption cutanée fugace et d'une cytolyse hépatique [123]. Le facteur déclenchant peut être une infection virale (herpès virus) ou la prise d'un traitement inflammatoire non-stéroïdien [125]. Le SAM peut modifier la présentation biologique de la maladie de Still et doit être évoqué devant un chiffre de neutrophiles « anormalement normal » associé à un chiffre de ferritinémie très élevé (> 10 000 µg/L) [126,123].

Chez l'adulte, les autres maladies auto-immunes associées au SAM sont variées (vascularites systémiques, polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, sclérodermie systémique, connectivites mixtes, syndrome de Sjögren, sarcoïdose, etc.) [2, 120, 121, 33], mais le SAM est dans ce cas habituellement secondaire à une complication infectieuse opportuniste, favorisée par le traitement immunosuppresseur de la maladie sous-

jacente. Il faut être particulièrement vigilant chez les patients traités par immunosuppresseurs pour une maladie de Crohn sur le risque de réactivation CMV, pouvant être à l'origine de tableau de SAM sévère [127].

2.4. Déficit immunitaire associé au SAM

Un déficit immunitaire primitif ou secondaire devra être recherché devant un SAM. En effet dans près de la moitié des cas, le SAM survient sur un terrain de déficit immunitaire, le plus souvent acquis (infection par le VIH, traitement immunosuppresseur) [114]. Une étude récente décrit les principales causes de SAM associées à une infection VIH ; le lymphome est la principale cause (surtout maladie de Hodgkin), avant les infections opportunistes (surtout tuberculose et CMV) [115]. Des études génétiques montrent que les lymphocytes T CD8 et les cellules NK sont impliqués dans le contrôle du VIH [128]. Le défaut de cytotoxicité des lymphocytes T CD8 et des cellules NK au cours de l'infection VIH pourrait ainsi expliquer, au moins en partie, la prédisposition à développer un SAM.

2.5. Médicaments

Des observations de SAM attribuées à des médicaments ont été décrites (triméthoprime-sulfaméthoxazole, glycopeptide) [129,130].

Le Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome déclenché par un médicament (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, allopurinol, dapsone, minocycline, etc.), peut évoluer vers la défaillance multiviscérale, et partage des similitudes clinicobiologiques avec le SAM [131].

2.6. Maladies métaboliques

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

l'intolérance aux protéines lysinuriques, le déficit multiple en sulfatases, la galactosémie, le syndrome de Pearson, la galactosialidose, ou les troubles du métabolisme du propionate [132].

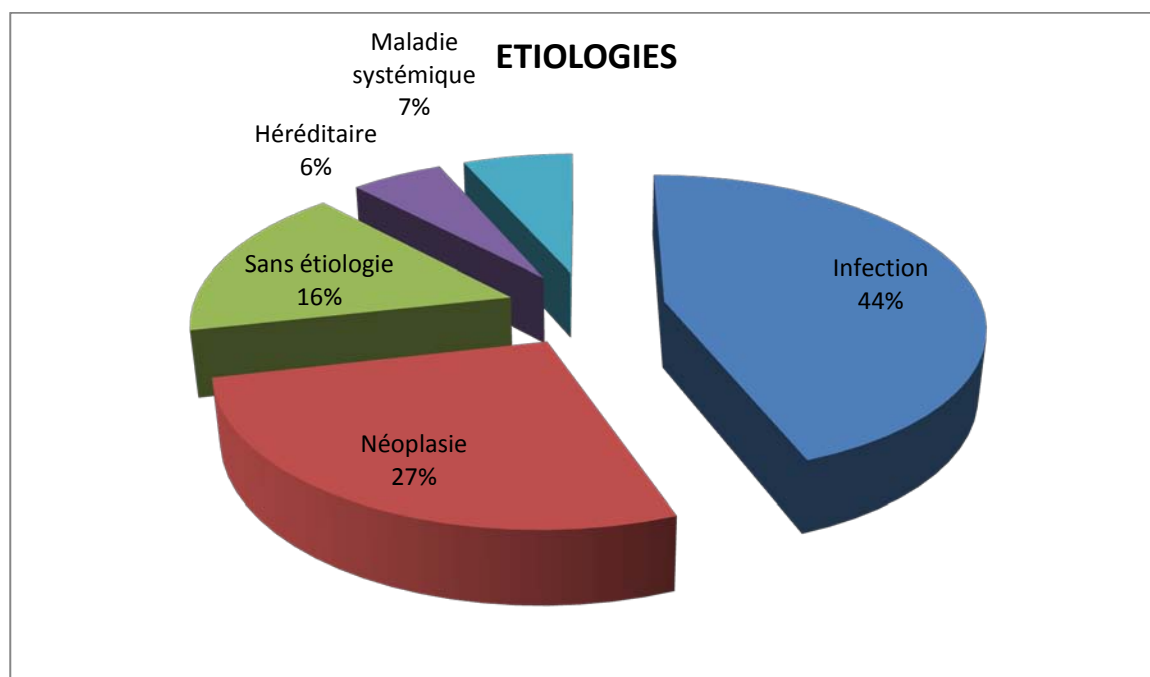


Figure n21 : Analyse des 8 plus grandes séries

Risdall, Reiner, Albert, Tiab, Sailler, Wong, Tsuda, Kaito [133].

V. Traitement

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

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

1. Buts du traitement [71]

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

Les buts du traitement sont :

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

2. Moyens thérapeutiques [16, 62,134]

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

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

L'utilisation de facteurs de croissance (granulocyte colony-stimulating factor [G-CSF]) pour lutter contre la neutropénie est controversée. Certains auteurs rapportent une exacerbation du SAM sous G-CSF [135] tandis que d'autres la recommandent [3, 136]. L'administration de

granulocyte macrophage colonystimulating factor (GM-CSF) est en revanche unanimement proscrite [31].

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 [49].

3. Traitement spécifique du SAM

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

Il a pour but d'atténuer la réponse inflammatoire et de contrôler la prolifération cellulaire, en utilisant des produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et cytotoxiques [134].

3.1. Corticothérapie :

Elle est recommandée, notamment dans les SAM secondaires à une maladie auto-immune (lupus ou maladie de Still) [120,122,123]. Les études observationnelles chez l'adulte montrent que les corticoïdes sont utilisés en bolus (15 mg/kg) ou à la dose de 1 mg/kg par jour [121,122,123]. Les protocoles pédiatriques utilisent la dexaméthasone [86,87].

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

En cas d'hémopathie suspectée d'être à l'origine du SAM, il est nécessaire de réaliser la biopsie avant de débiter la corticothérapie.

En effet, les corticoïdes peuvent provoquer une nécrose tumorale et rendre difficile l'interprétation des prélèvements histologiques pour le diagnostic d'hémopathie.

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

3.2. Les immunoglobulines [4]

Les gammaglobulines intraveineuses sont souvent utilisées dans les LH, bien que l'on ne dispose pas d'essai randomisé démontrant leur réelle efficacité, mais un taux de réponse global de près de 60% est avancé. Elles sont plus efficaces dans les LH d'origine infectieuse (78 % de réponses) que dans les autres étiologies (39% de réponses) [137], avec une inefficacité notable dans les LH associées aux lymphomes ou autres pathologies malignes.

Chez l'enfant Les Ig polyvalentes ont montré une certaine efficacité dans les formes de SAM secondaires à des infections virales. Dans les formes familiales, elles ne sont pleinement efficaces que dans les épisodes sans signes de gravité [16].

Il est nécessaire d'instituer le traitement par Ig pendant la phase précoce d'installation de la LH, correspondant à la période d'augmentation des taux de ferritine, dont la diminution sert de marqueur d'efficacité du traitement [138].

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

En l'absence de données suffisantes et établies, l'utilisation des IgIV en première intention pour contrôler une poussée n'est pas recommandée par les auteurs.

3.3. Étoposide (VP16)

L'étoposide est le traitement recommandé en cas de SAM sévère [87, 114], par analogie avec les données issues des études pédiatriques [86, 99]. Une étude pédiatrique montre que l'utilisation précoce de l'étoposide dans le traitement du SAM est associée à une survie globale meilleure [99]. L'étoposide est utilisé par voie intraveineuse à la dose de 150 mg/m² en dose unique [87], cette dose pouvant éventuellement être répétée 48 heures plus tard si le SAM n'est pas contrôlée (persistance de la fièvre). L'étoposide permet le plus souvent de mettre fin à l'hémophagocytose en 24 à 48 heures, ce qui se traduit cliniquement par une obtention de

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

L'étoposide peut être administré avant les prélèvements histologiques à la recherche de tumeur car il ne « négative » pas les histologies. En cas de SAM sévère, il est recommandé d'initier le traitement par étoposide rapidement, même face à des infections non résolues, des cytopénies, ou des dysfonctions d'organes [87].

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

3.4. La ciclosporine

Est un agent immunosuppresseur qui inhibe les fonctions lymphocytaires en intervenant dans les premières étapes de l'activation des lymphocytes T et entraînant une défaillance de la transcription des gènes responsables de l'activation dite « précoce » tels les gènes codant pour les cytokines [139], elle agit également en inhibant l'expression de l'IL-6, l'IL-1, TNF- α , la nitriteoxyde synthétase et la cyclo-oxygénase 2 [140].

Elle est utilisée dans les protocoles de traitement des formes « primaires/génétiques » de SAM, notamment en traitement de maintenance après le contrôle initial de la poussée par étoposide et corticoïdes [86].

La ciclosporine a été décrite efficace dans certaines situations de SAM secondaires [141]. L'utilisation de la ciclosporine dans les SAM secondaires de l'adulte n'est pas recommandée en première intention, en l'absence de données établies.

3.5. Biothérapies

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

L'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 (anakinra) pourrait être intéressant, notamment en cas de SAM secondaire à une maladie de Still [142]. En revanche, les anti-TNF-

ne semblent pas avoir d'efficacité, voire pourraient être délétère puisque des cas de SAM semblent avoir été déclenchés par l'utilisation d'anti-TNF- au cours d'arthrite chronique juvénile [143,144] ou de polyarthrite rhumatoïde [145,146].

3.6. Les globulines anti-thymocytes

Peuvent être l'équivalent de l'étoposide dans les situations où la maladie est réfractaire, mais leur utilisation est limitée à cause de leur coût et de leurs effets secondaires (immunodépression sévère, réactions allergiques) [147].

3.7. Plasmaphérèse

La plasmaphérèse peut atténuer l'hypercytokinémie, elle a donné des résultats positifs dans la majorité des cas rapportés [148].

3.8. Greffe allo-génique de la moelle osseuse

Représente le traitement de choix dans la lymphohistiocytose familiale et dans les autres formes héréditaires du SAM.

3.9. Autres

La fludarabine : est un antimétabolite purinique qui entraîne une immunosuppression profonde en agissant sur les cellules NK et les lymphocytes T. Il a démontré son efficacité dans la lymphohistiocytose familiale [149].

Le Méthotrexate a été employé par voie intra-thécale dans le protocole HLH 94 [150] 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 [151,152].

4. Traitement de la pathologie sous-jacente

4.1. SAM de cause infectieuse

Le traitement spécifique de l'agent causal infectieux s'impose dès que ce dernier a été identifié. Cependant, dans certaines étiologies (notamment les SAM-EBV), le traitement antiviral n'est pas déterminant du pronostic du SAMI.

Un bénéfice du traitement antiviral n'a été retrouvé que pour les SAMI liés à l'infection par herpes simplex virus, varicella zoster virus et cytomégalovirus [49,153].

Cependant, certains auteurs ont récemment remis en cause l'efficacité du ganciclovir dans les SAMI associés au CMV chez l'adulte immunocompétent, considérant que les effets secondaires du traitement antiviral surpassaient les bénéfices attendus [154].

L'aciclovir s'avère inefficace dans les SAM-EBV, probablement en raison de sa faible activité antivirale anti-EBV. Le pronostic particulièrement sombre des SAM-EBV conduit à recommander un traitement immunomodulateur et/ou cytotoxique précoce et agressif qui sera détaillé plus loin [55].

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

4.2. SAM et lymphomes

En cas de lymphome, la polychimiothérapie du protocole de traitement contiendra préférentiellement de l'étoposide qui est le médicament efficace sur le SAM, en remplaçant par exemple la vincristine du protocole R-CHOP (protocoles de traitement des lymphomes B) par de l'étoposide.

En cas de SAM associé à une maladie de Castleman multicentrique associée au VIH et HHV-8, nous préconisons de d'abord contrôler la poussée de SAM avec de l'étoposide, avant d'envisager un traitement par rituximab.

En effet, des réactions paradoxales de type « flare-up » parfois très sévères ont été observées après utilisation du rituximab seul, sans étoposide [115].

4.3. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire et maladies auto-immune

Lorsqu'un SAM est secondaire à une maladie auto-immune inaugurale ou en poussée (situation rapportée chez l'adulte dans le lupus systémique ou la maladie de Still), un traitement immunosuppresseur doit être envisagé, en plus de la corticothérapie. Le plus souvent des bolus d'endoxan sont utilisés [3,31].

En revanche, lorsque le SAM est présent de façon concomitante avec une infection active (favorisée par le traitement immunosuppresseur d'une maladie auto-immune), le traitement anti-infectieux doit être instauré et le traitement immunosuppresseur diminué.

VI. Evolution et pronostic

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

Les évolutions chroniques sont possibles, notamment au cours du sida [7, 155].

Non traité, l'évolution du SAM est fatale (tableau XIX). Le décès est précoce dans les quatre à huit semaines, souvent en rapport avec une défaillance multi-viscérale, une hémorragie, ou un sepsis [16].

Le pronostic vital du SAM reste globalement réservé, et est essentiellement lié à la maladie associée.

La LHF non traitée est invariablement fatale. Le protocole HLH-94 et la greffe de moelle allogénique ont totalement modifié le pronostic et permettent d'atteindre respectivement un taux de survie de 78% [150] et de 66% [156]. Ainsi, selon le registre international de lymphohistiocytose familiale (122 patients) la survie à 5 ans est à peine de 10 % pour les patients traités par chimiothérapie conventionnelle (VP16- corticoïdes-méthotrexate intrathécal), alors qu'elle est de 66 % pour les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe [156,157]. Le schéma de

conditionnement idéal pour l'allogreffe n'étant pas encore établi, des avancées peuvent encore être espérées dans ce domaine.

Cependant, l'atteinte neurologique ne semble pas être accessible au traitement, même par transplantation de moelle [157, 158].

Dans les SAM réactionnels, le pronostic dépend de plusieurs paramètres [2] :

- précocité du diagnostic,
- positivité du bilan étiologique,
- mise en route précoce d'un traitement anti-infectieux adapté,
- étiologie néoplasique associée,
- statut immunitaire antérieur (HIV, immunodéprimé).

Dans la méta-analyse cumulant les principales séries publiées, le pronostic est défavorable dans environ 48 % des cas, montrant bien la gravité de cette pathologie [2].

Le pronostic des SAM secondaires reste sombre, notamment ceux induits par l'EBV, puisqu'on compte 20 à 43% de décès dans les causes infectieuses et jusqu'à 100% dans les origines non infectieuses. L'étude effectuée par Imashuku et al. En 1995 chez 74 patients atteints de SAM secondaires (dont 71 enfants) montre, outre la valeur péjorative du taux l'IFN-gamma, une association significative entre le degré d'élévation du taux de récepteur soluble de l'IL2 et la survie des patients. Cet élément serait un bon facteur pronostique.

L'âge de début et l'intervalle entre le début du traitement et la greffe de moelle n'ont pas d'incidence sur le pronostic des patients en termes de survie.

Tableau XIX : Mortalité du SAM selon différentes études [2].

	Nombre de cas	Nombre de Décès	Pourcentage de décès (%)
Risdall, 1979	19	5	26
Reiner, 1988	23	7	30
Albert, 1992	25	28	62
Tiab, 1996	23	17	74
Wang, 1992	40	18	45

Syndrome d'activation macrophagique (A propos de 6 cas et revue de littérature)

Sailler, 1997	99	49	49
Tsuda, 1997	23	8	22
Kaito, 1997	34	20	59
Dhote, 2002	26	10	38
TOTAL	332	159	48

ANNEXE III :
MYELOGRAMME

I. Principe de la technique

Le myélogramme est un examen cytologique consistant à analyser de manière quantitative et qualitative les précurseurs hématopoïétiques médullaires. Les cellules souches et les progéniteurs, beaucoup plus rares et situés plus en amont de l'hématopoïèse, ne sont pas accessibles à cette étude morphologique. Le myélogramme représente l'un des principaux outils de diagnostic de la plupart des hémopathies et permet la réalisation d'analyses complémentaires cytochimiques et immunocytochimiques.

Cette analyse consiste à prélever par aspiration quelques gouttes de suc médullaire riche en cellules hématopoïétiques et de les étaler par frottis sur des lames de verre. Après coloration, les cellules sont analysées au microscope par un cytologiste expérimenté, qui fournit un décompte de la répartition des cellules ainsi qu'une appréciation qualitative de leurs éventuelles anomalies cytologiques. Cet examen permet d'élaborer et/ou de contribuer au diagnostic de nombreuses hémopathies, à mettre en évidence un syndrome d'activation macrophagique, ainsi qu'à déceler la présence médullaire de cellules pathologiques non hématopoïétiques (cellules métastatiques médullaires par exemple) ou certains parasites (Leishmania).

II. Lecture du myélogramme au microscope

1. Examen du frottis avant le microscope

Il est nécessaire de regarder l'aspect du frottis avant de déposer celui-ci sur le microscope. Ceci permet de repérer un frottis hétérogène (frottis d'aspect irrégulier, saccadé),

trop épais, trop fin ou trop court. Ces anomalies doivent être prises en compte dans l'interprétation du myélogramme, et parfois signalées dans la conclusion, car elles peuvent être responsables d'une mauvaise représentativité de la répartition des cellules médullaires.

2. Examen au faible grossissement

Cet examen s'effectue à l'objectif $\times 10$ du microscope. Ce grossissement permet de balayer la totalité de la lame et apporte plusieurs informations.

Il permet :

- D'apprécier la richesse en mégacaryocytes,
- La recherche des éléments normaux rares, de grande taille, présents de manière non obligatoire (ostéoblastes, mastocytes), la richesse et la morphologie des histiocytes,
- La mise en évidence des cellules pathologiques de grande taille et présentes en petit nombre (cellules métastatiques, cellules de maladie de surcharge constitutionnelle, des histiocytes hémophagocytants ...),
- D'apprécier l'aspect des cellules étalées : hétérogénéité, homogénéité, couleur dominante.
- De sélectionner les frottis les plus riches (non dilués), et les zones les mieux étalées, avec peu de cellules éclatées, pour l'examen au fort grossissement.

3. Examen microscopique au fort grossissement

S'effectue à l'objectif $\times 100$, voir $\times 50$ et permet :

- De rechercher les cellules matures (les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes),
- De regarder les éléments immatures de la lignée granulocytaire, en étudiant les critères qui identifient chaque stade (noyau, cytoplasme, granulations...),

- De regarder la lignée érythroblastique en comparant la couleur du cytoplasme à celle des GR de l'étalement (permet de définir le stade acidophile = couleur presque identique à celle des GR),
- De regarder les cellules moins fréquentes (monocytes, blastes).

III. Réalisation du décompte en pourcentage des éléments cellulaires

On compte dans des régions bien étalées, repérées au faible grossissement, souvent à proximité des grumeaux de moelle.

A la différence du frottis sanguin on ne compte pas toutes les cellules qui se présentent dans l'objectif en faisant défiler la platine du microscope, on s'arrête sur un champ microscopique qui semble adéquat (nombreuses cellules, bien étalées et bien colorées) et on réalise le décompte de toutes les cellules présentes dans ce champ.

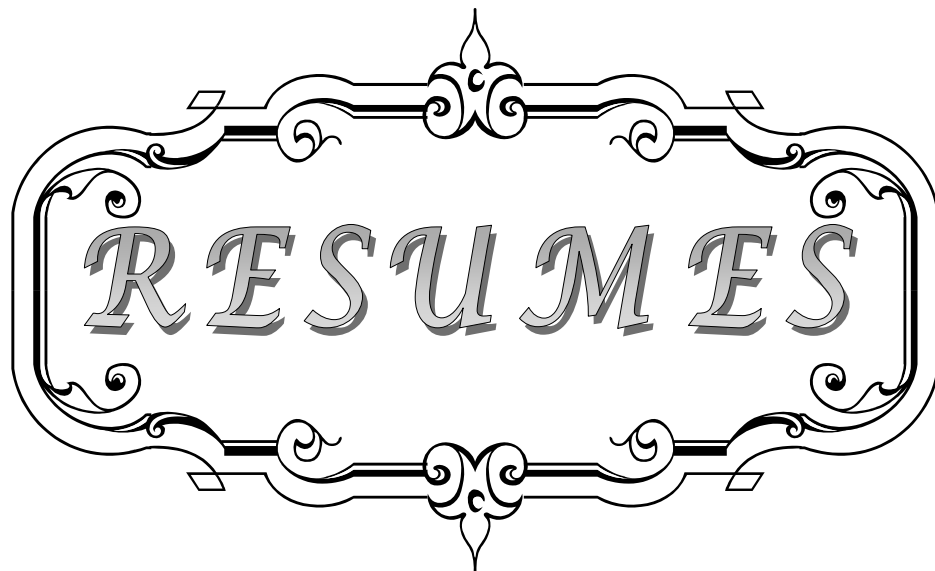
On n'inclut pas dans le pourcentage, les mégacaryocytes, les cellules totalement éclatées ou suffisamment altérées pour que leur identification en soit rendue incertaine, les cellules rares, qu'elles soient normales (fibrocytes, cellules adipeuses, ostéoblastes, ostéoclastes), ou pathologiques (métastases).

IV. Difficultés d'interprétation

Les principales difficultés sont la reconnaissance de cellules très dystrophiques ou de cellules que le cytologiste n'a jamais observées en raison de leur rareté. Une autre difficulté consiste à évaluer le caractère significatif ou non d'anomalies, comme les dystrophies dans les formes frustes de syndrome myelodysplasiques.

Outre ces difficultés, le cytologiste est assez souvent confronté à des frottis peu riches, pour les quels il doit évoquer un prélèvement hémodilué, une myélofibrose ou une moelle aplasique.

Enfin, il faut décrire une autre difficulté d'interprétation du myélogramme, qui réside dans les cas où les frottis comportent de très nombreuses cellules altérées.



RESUME

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité clinique, biologique et anatomopathologique rare mais grevée d'une morbidité certaine pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Cette affection est caractérisée par une activation excessive et inappropriée des macrophages dans la moelle et le système lymphoïde à l'origine d'une hémophagocytose. On distingue le SAM primaire et le SAM secondaire (post-infectieux, néoplasique, maladies systémiques).

Il s'agit d'une étude rétrospective menée entre novembre 2010 et octobre 2013 au service d'hématologie, au sein de l'unité des laboratoires de biologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Six observations médicales de patients présentant des images d'hémophagocytose au myélogramme ont été colligées.

Le tableau clinique était dominé par une fièvre et une altération de l'état général constatées chez presque tous nos patients. L'hépto-splénomégalie, les adénopathies, l'atteinte pulmonaire et l'atteinte cutanée étaient observées dans 50% des cas.

Les bilans biologiques avaient révélé une bi- ou pancytopenie dans 83,33% des cas, des troubles de la coagulation dans le tiers des cas. En revanche, la cytolyse hépatique, l'hyperferritinémie et l'hypertriglycémie étaient des paramètres quasi constants chez tous nos patients. Ainsi que l'hémophagocytose était rapportée chez tous nos malades.

ABSTRAT

Macrophage activation syndrome (MAS) is a clinical entity, biological and pathological uncommon but burdened with a certain disease can be life threatening. This condition is characterized by excessive, inappropriate activation of macrophages in the bone marrow and lymphoid system to the original hemophagocytosis. We distinguish primary and secondary MAS (post-infectious, neoplastic, systemic diseases).

It is a retrospective study realized between November 2010 and October 2013 in hematology, in the unity of the laboratories of the Military Hospital Avicenne in Marrakech. 6 medical cases of patients who suffer from Macrophage activation syndrome with haemophagocytosis picture at the myelogram were collected.

The clinical picture was dominated by a fever or alteration of the general state noticed in almost of our patients. The hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, pulmonary and cutaneous affections were noticed in 50% of cases.

The biologic complete examinations showed a bicytopenia in a bicytopenia or pancytopenia in 83.33% of cases, disorders of the coagulation in third of cases. Indeed, the hepatic cytolysis, the hyperferritinemia and the hypertriglyceridemia were the almost constant parameters in all our patients. As haemophagocytosis was reported in all our patients.

ملخص

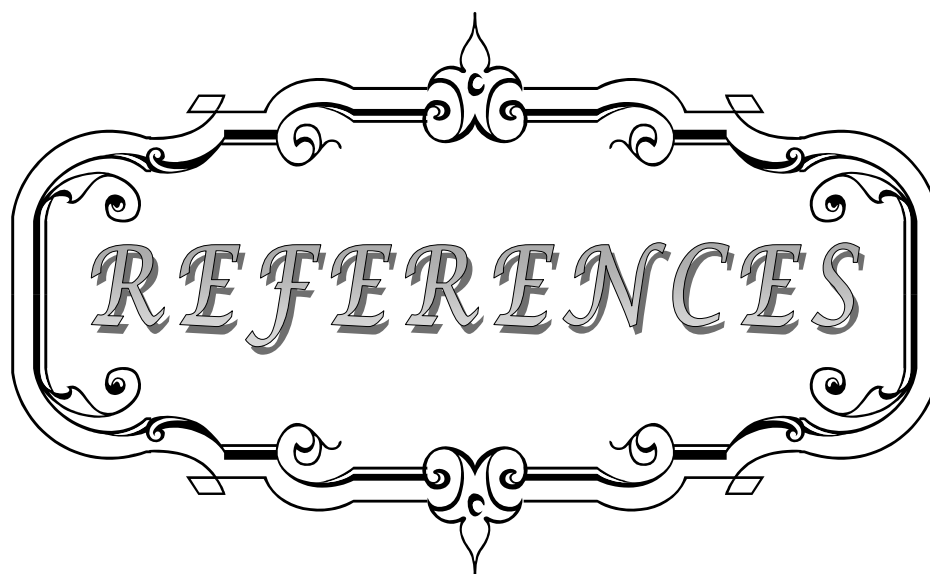
تعتبر متلازمة التنشيط البلعمي حالة سريرية، بيولوجية و تشريحية نادرة، لكن مثقلة بمرضية مضمونة ممكن أن تؤدي بحياة المصاب. و تتميز هذه الحالة بتفعيل مفرط وغير منتظم للبلعميات في نخاع العظمي و النظام اللمفاوي يؤدي إلى بلعمت الخلايا الدموية و نميز بين تنادر تنشيط البلعميات أولي و آخر ثانوي (بعد تعفني, أورام، أمراض دموية).

يتعلق الأمر بدراسة استعادية أجريت بين نونبر 2010 و أكتوبر 2013 بمصلحة أمراض الدم، في وحدة المختبرات بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش. تم جمع 6 ملاحظات طبية لمرضى يتوفرون على صور لبلعمت الخلايا الدموية.

وهيمنت الحمى على الصورة السريرية وتدهور الحالة الصحية العامة الملاحظة عند أغلبية المرضى. ولوحظ تضخم الطحال و الكبد و تضخم العقد اللمفاوية و الإصابة الجلدية والرئوية في 50% من الحالات.

و أظهرت مجموعة الفحوص البيولوجية قلة الثنائية والكريات في 33,83% من الحالات. اضطرابات التخثر في ثلث الحالات.

في المقابل، ارتفاع انزيمات الكبد، ارتفاع الفيريتين وزيادة شحوم الدم شبه ثابت عند جميع المرضى. ولوحظ كذلك حضور بلعمت الكريات عند جميع المرضى.



REFERENCES

1. **F.Gonzalez, F. Vincent and Y.Cohen.**
Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge.
Réanimation June 2009 ; 18(4) : 284-290.
2. **Karras A, Hermine O.**
Syndrome d'activation macrophagique.
Rev Med Inter 2002 ; 23 :768-78.
3. **Claire Larroche.**
Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003.
Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ;15, n° 3 : 135-42.
4. **Costello R, Baccini V, Mazodier K, Kaplanski G, et al.**
Lymphohistiocytose hémophagocytaire
Encycl Méd Chir Hématologie, 2007 ; 13-012-G-10.
5. **Emmenegger U, Reimers A, Frey U, Fux C, Bihl F, Semela D, et al.**
Reactive macrophage activation syndrome: a simple screening Strategy and its potential in early treatment initiation.
Swiss Med Wkly 2002; 132:230-6.
6. **A. Niang, S. Diallo, M.M. Ka, A. Pouye, S. Diop, S. Ndong, T.M. Diop .**
Syndrome d'activation macrophagique compliquant une polyarthrite rhumatoïde séropositive de l'adulte. La revue de médecine interne 2004; 25: 826-828.
7. **Fléchaire A, Colle B, Bernard P, Dupuy O, Philippe P.**
Les syndromes hémophagocytaires.
Rev Med Interne 1996 ; 17 (2) : 157-62.
8. **Bilbault, F. Schneider, A. Albert, M. Hasselmann P. Lutun, Arcoux, J.D. Tempe.**
Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopenie fébrile inexpliquée en réanimation.
Rean. Urg 1995, 4 (5) : 607-610.

9. **F.Gauvin, B.Toledano, J.Champagne and J.Lacroix.**
Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome, *Crit. Care Med* 2000; 28: 3341-5.
10. **Stephan F, Thioliere B, Verdy E, Tulliez M.**
Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock.
Clin Infect Dis 1997; 25:1159-64.
11. **Haddad E, Sulis ML, Jabado N, Blanche S, Fischer A, Tardieu M.**
Frequency and severity of central nervous system lesions in hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 1997;89:794-800.
12. **Tiab M, Méchinaux F, Hamidou M et al.**
Syndromes hémophagocytaires.une série de 23 observations
Ann Med Interne 1996; 147: 138-44
13. **TSUDA H.**
Hemophagocytic syndrome in children and adults.
Int J Hematol, 1997, 65, 215-226.
14. **JL. Díaz Dapena, C. Diaz de Heredia Rubio, P. Bastida Vila, A. Llorc ventes et al.**
Le syndrome d'activation macrophagique: expression de différentes conditions médicales
Pediatric Annals, 2009
15. **P.Y Briand, J.P. Gangneux, G. Favaretto, B. Ly-Sunnaram, M. Godard, F. Robert Gangneux, T. Fest.**
Syndrome d'activation macrophagique et primo-infection toxoplasmique.
Ann Biol Clin 2008; 66 (2): 199-205
16. **Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, Azoulay E.**
Syndrome d'activation lymphohistiocytaire: revue de la littérature, implications en réanimation.
Réanimation 2005; 14:604-13

- 17. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al.**
Virus associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis.
Cancer 1979; 44:993–1002.
- 18. Papo T.**
Syndrome d'activation des macrophages.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 4-0300, 2000 : 3p.
- 19. Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC.**
Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome.
Pathol Biol (Paris) 2004;52:407–14.
- 20. Karras A, Thauinat O, Noël L.H, Delahousse M.**
Syndrome d'activation macrophagique: implications pour le néphrologue.
Flamma Médecine-Sciences - Actualités Néphrologiques 2005 :59–80.
- 21. J Clot.**
Introduction à l'immunologie.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 14-012-A-10.
- 22. C. Ficko, C. Rapp, R. Barluet, P. Imbert, T. Debord.**
Syndrome d'activation macrophagique compliquant une primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV): intérêt d'un traitement par aciclovir et prednisone.
Rev Méd Inter 2006; 3 (4): 388.
- 23. Henter JI, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G.**
Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Hematol Oncol Clin North Am 1998 ; 12 : 417–33.
- 24. IMASHUKU S.**
Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment.
Int J Haematol, 1997, 66, 135–151.

- 25. Méchinaud–Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL.**
Syndrome d'activation monocytomacrophagique.
Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie 1996; 13-012-G-10: 10.
- 26. Janka GE.**
Hemophagocytic syndromes.
Blood Rev 2007;21:245-53.
- 27. Chane SH, Shing MK, Lee V, Li CK, Yuen P**
Haemophagocytic lymphohistiocytosis in Hong Kong children
Hong Kong Med J 2008; 14: 308-313
- 28. Wong KF, Chan JK.**
Reactive hemophagocytic syndrome –a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population.
Am J Med 1992;93:177-80.
- 29. Saito K., Hirokawa M., Inaba K., Fukaya H., Kawabata Y., Komatsuda A,et al.**
Phagocytosis of codeveloping megakaryocytic progenitors by dendritic cells in culture with thrombopoietin and tumor necrosis factor- α and its possible role in hemophagocytic syndrome.
Blood 2006; 107: 1366-1374 205
- 30. Kfoury Baz EM, Mikati AR, Kanj NA.**
Reactive hemophagocytic syndrome associated with thrombotic thrombocytopenic purpura during therapeutic plasma exchange.
Ther Apher 2002;6:159-62.
- 31. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C.**
Infections associated with haemophagocytic syndrome.
Lancet Infect Dis 2007; 7:814–22.
- 32. Stéphan J.L, Galambrun C.**
Syndrome d'activation lymphohistiocytaire chez l'enfant.
Arch Pédiatr 2000 ; 7 : 278-86.

- 33. Sailler L, Duchayne E, Marchou B, Brousset P, Pris J, Massip P, et al.**
Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients.
Rev Med Interne 1997;18:855-64.
- 34. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinie V et al.**
Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases.
Am J Gastroenterol, 2001; 96: 852-7.
- 35. Akiyoshi K, Hamada Y, Yamada H, Kojo M, Izumi T.**
Acute Necrotizing Encephalopathy Associated With Hemophagocytic Syndrome.
Pediatr Neurol 2006; 34:315-318.
- 36. N. BEN Arab¹, M.Attar¹, B. Khemekhem Hammami, H. Ghorbel, I. Maâloul, H. Karray H akim, M. Ben Jemaâ**
Virus associated hemophagocytic syndrome. An observation with fatal outcome with Epstein-Barr virus.
Rev Tun Infectiol, 2007; 1: 25-28.
- 37. Onaga M, Hayashi K, Nishimagi T, Nagata K, Uto H, Kubuki Y, et al.**
A case of acute hepatitis A with marked hemophagocytosis in bone marrow.
Hepatol Res 2000 ; 17(3): 205-211.
- 38. Wada Y, Kitajima H, Kubo M.**
Seven cases of hemophagocytic syndrome complicated with childhood collagen diseases.
Ryumachi. 1996; 36(4): 637-43.
- 39. Coman T, Dalloz MA, Coolen N et al.**
Plasmapheresis for the treatment of acute pancreatitis induced by hemophagocytic syndrome related to hypertriglyceridemia.
J Clin Apher 2003; 18: 129-31.
- 40. Esumi N, Ikushima S, Hibi S, Todo S, Imashuku S.**
High serum ferritin level as a marker of malignant histiocytosis and virus-associated hemophagocytic syndrome.
Cancer 6: 2071-76.

- 41. Yuan XM, Li W, Baird SK, et al.**
Secretion of ferritin by iron-laden macrophages and influence of lipoproteins.
Free Radic Res 2004; 38: 1133-42.
- 42. Bouskraoui M.**
Une observation exceptionnelle associant une hépatite aiguë virale à, une arthrite chronique juvénile et un syndrome d'activation macrophagique.
Méd Mal Infect 2003 ; 33 : 358-60.
- 43. Henter J-I, Tondini C, Pritchard J.**
Hemophagocytic syndromes.
Crit Rev Oncol Hematol 2004;50:157-74.
- 44. Komp DM, McNamara J, Buckley P.**
Elevated soluble interleukin-2 receptor in childhood hemophagocytic histiocytic syndromes.
Blood 73: 2128-32.
- 45. Schneider EM, Lorenz I, Muller-Rosenberger M, et al.**
Hemophagocytic lymphohistiocytosis is associated with deficiencies of cellular cytolysis but normal expression of transcripts relevant to killer cell-induced apoptosis.
Blood 2002; 100: 2891-8.
- 46. Grom AA.**
Natural killer cell dysfunction: A common pathway in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis?
Arthritis Rheum 2004; 50:689-98.
- 47. Billiau AD, Roskams T, Damme-Lombaerts R, et al.**
Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma producing lymphocytes and IL-6- and TNF-alpha producing macrophages.
Blood 2005; 105: 1648-51.

- 48. Mongkonsritagoon W, Li CY, Phyliky R.**
True malignant histiocytosis.
Mayo Clin Proc 1998; 73: 520-8
- 49. Flechaire A, Colle B, Bernard P, Dupuy O, Philippe P**
Les syndromes hémophagocytaires.
Rev Méd Interne 1996 ; 17 : 157-162
- 50. Langervoort HL, Cohn ZA, Hirsch JG et al.**
The nomenclature of mononuclear phagocyte cells. In R Van Furth: Mononuclear phagocytes,
Blackwell Oxford, 1970
- 51. Colombat Ph.**
Hématologie pratique
Paris : Doin, 39-41.
- 52. Marc Zandecki**
Hématologie biologique
Faculté de Médecine - CHU 49000 Angers France
- 53. Foucar K, Foucar E**
The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts.
Semin Diagn Pathol 1990 ; 7 : 4-18
- 54. SEBAHOUN G.**
Hématologie clinique et biologique
Arnette. 1998, 125-127.202
- 55. J. Breton-Gorius, F. Reyer, H. Rochant, J. Rosa**
L'hématologie
Bernard Dreyfus 1999, 138-145

56. Johnston RB

Monocytes and macrophages.
N Engl J Med, 1998, 318: 747

57. Murray HW

Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge.
Ann Inter Med, 1988, 108: 595.

58. De Totto EH, Catterall JR, Remington JS

Activity of recombinant tumor necrosis factor on toxoplasma gondii and trypanosome cruzi.
J Immunol, 1986, 137: 1342.

59. Praloran V

Structure, biosynthesis and biological roles of monocyte-macrophage colony stimulating factor (CSF1 or M-CSF).
Nouv Rev Fr Haematol 1991; 33: 323-333

60. Akashi K, Hayashi S, Gondo H et al.

Involvement of interferon gamma and macrophage-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults.
Br J Haematol 1994 ; 87 : 243-250

61. Lin W, Xiao Y, Fei H.

Clinical and biological significance of clonal macrophage detection in hemophagocytic syndrome.
J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci 2002; 22: 126-8.

62. Osugi Y.

Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 1997;89:4100-3.

- 63. Sawhney S, Woo P, Murray KJ.**
Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders.
Arch Dis CHILD 2001; 85(5): 421–6.
- 64. Edward M.Behrens**
Macrophage activation syndrome in rheumatic disease: What is the role of the antigen presenting cell
Autoimmunity Reviews, 2008; 7: 305–8.
- 65. Verbsky JW, Grossman WJ.**
Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives.
Ann Med 2006;38:20–31.
- 66. Jordan MB, Hildeman D, Kappler J, Marrack P.**
An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder.
Blood 2004; 104: 735–43.
- 67. De Saint BG, Fischer A.**
The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis.
Curr Opin Immunol, 2001; 13: 549–54.
- 68. 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.
- 69. Blaise E Favara.**
Hémophagocytic lymphohistiocytis : a hémophagocytic syndrome.
Semin. Diagn. Pathol, 1992, 9, 63–74
- 70. Harada S, Sakamoto K, Seeley JK, et al.**
Immune deficiency in the x-linked lymphoproliferative syndrome. Epstein-Barr virus specific defects.
J Immunol 1982; 129: 2532–2535

- 71. G. Janka**
Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: When the Immune System Runs Amok
Klin Padiatr 2009; 221: 278- 285
- 72. A Albert, Z Azgui, J Buisine, M Ciaudo, O Fenneteau**
Macrophage activation syndromes
Nouv Rev FR Haematol, 1992 ; 34 ; 435-441.
- 73. Suzuki A, Takahashi T, Okuno Y, et al.**
Liver damage in patients with colony-stimulating factors - Producing tumors.
Am J Med 1993; 94: 125-132.
- 74. Jones A, PJ Selby, Viner C, Hobbs S, Gore ME, McElwain TJ.**
Tumor necrosis factor, cholestasis and chronic liver disease.
Gut 1990; 31: 938-939
- 75. Ott M, Vore M, Barker D, Strodel W, McClain C.**
Monokine depression of bile flow in the isolated perfused rat liver.
J Surg Res 1989; 47: 248-250.
- 76. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL.**
Molecular pathogenesis of cholestasis.
NEJM 1998; 339: 1217-1227.
- 77. Vos T, Hooiveld G, Koning H, Childs S, Meijer D, Moshage H et al.**
Up-regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr1b, and down regulation of the organic anion transporter, Mrp2, and the bile salt transporter, Spgp, in endotoxemic rat liver.
Hepatology 1998 ; 28 : 1637-1644
- 78. HENTER JI.**
Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Semin Oncol, 1991, 18, 29-33.

79. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL, Ricour C.
Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children.
JPEN J Parenter Enteral Nutr 1986;10:284-8.
80. Galicier L, Fieschi C, Meignin V, Clauvel JP, Oksenhendler E.
Rosai-Dorfman disease.
Presse Med 2007;36(11 Pt 2):1669-75.
81. Zufourcq-Lagelouse R, Pastural E, Barrat F, Feldmann J, Le Deist F, Fisher A,
Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome.
Int J Mol Med 1999;4:1-7.
82. Imashuku S, Hibi S, Todo S.
Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood.
J Pediatr 1997;130:352-7.
83. Stepp S, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew P, et al.
Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Science 1999;286:1957-9.
84. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A.
Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Acta Paediatr Scand 1991;80:428-35.
85. Horne A, Trottestam H, Aricò M, Egeler RM, Filipovich AH, Gadner H, et al.
Frequency and spectrum of central nervous system involvement in 193 children with
haemophagocytic lymphohistiocytosis.
Br J Haematol 2008;140: 327-35.
86. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al.
HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31.
87. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL.
How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 2011;118:4041-52.

- 88. Dufourcq-Lagelouse R, Lambert N, Duval M, Viot G, Vilmer E, Fischer A, et al.**
Chediak-Higashi syndrome associated with maternal uniparental isodisomy of chromosome 1.
Eur J Hum Genet 1999;7:633-7.
- 89. Ménasché G, Pastural E, Feldmann J, Certain S, Ersoy F, Dupuis S, et al.**
Mutations in RAB27A cause Griscelli syndrome associated with haemophagocytic syndrome.
Nat Genet 2000;25:173-6.
- 90. Booth C, Gilmour KC, Veys P, Gennery AR, Slatter MA, Chapel H, et al.**
X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease.
Blood 2011;117:53-62.
- 91. Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, Oohashi T, Howell GR, Bye JM, et al.**
Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene.
Nat Genet 1998;20:129-35.
- 92. Rigaud S, Fondanèche MC, Lambert N, Pasquier B, Mateo V, Soulas P, et al.**
XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome.
Nature 2006;444:110-4.
- 93. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, Johnson JA, Kissell D, Meller J, et al.**
Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Blood 2011
- 94. Cohen JL.**
Epstein-Barr virus infection.
N Engl J Med 2000;343: 481-92.
- 95. Imashuku S.**
Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Crit Rev Oncol Hematol 2002;44:259-72.

96. Imashuku S.

Systemic type Epstein–Barr virus–related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato–oncologists and infectious disease specialists.

Pediatr Hematol Oncol 2007;24:563–8.

97. Kasahara Y, Yachie A.

Cell type specific infection of Epstein–Barr virus (EBV) in EBV–associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection.

Crit Rev Oncol Hematol 2002;44:283–94.

98. Teramura T, Tabata Y, Yagi T, Morimoto A, Hibi S, Imashuku S.

Quantitative analysis of cell–free Epstein–Barr virus genome copy number in patients with EBV–associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Leuk Lymphoma 2002;43: 173–9.

99. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, Ishii E, Kinugawa N, Kato M, et al.

Requirement for etoposide in the treatment of Epstein–Barr virus–associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.

J Clin Oncol 2001;19:2665–73.

100. Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, et al.

Longitudinal follow–up of patients with Epstein–Barr virus–associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Haematologica 2004;89:183–8.

101. Kohara MM, Blum RN.

Cytomegalovirus ileitis and hemophagocytic syndrome associated with use of anti–tumor necrosis factor–alpha antibody.

Clin Infect Dis 2006;42:733–4.

102. Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL.

Haemophagocytic syndrome associated with infections.

Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 2000;13:163–78.

- 103. Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH, Lazari C, et al.**
Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008;50:123–7.
- 104. Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA.**
Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS.
Clin Infect Dis 1995;21:1463–5.
- 105. González-Posada JM, Hernández D, Martín A, Raya JM, Pitti S, Bonilla A, et al.**
Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pancreas–kidney transplant recipient: response to dexamethasone and cyclosporine.
Clin Nephrol 2008;70:82–6.
- 106. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC.**
Tuberculosis–associated haemophagocytic syndrome.
Lancet Infect Dis 2006;6:447–54.
- 107. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R.**
Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis–case report and systematic review.
J Infect 2008;56:381–8.
- 108. Kontopoulou T, Tsaousis G, Vaidakis E, Fanourgiakis P, Michalakeas E, Trigoni E, et al.**
Hemophagocytic syndrome in association with visceral leishmaniasis.
Am J Med 2002;113:439–40.
- 109. Kilani B, Ammari L, Kanoun F, Ben Chaabane T, Abdellatif S, Chaker E.**
Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis.
Int J Infect Dis 2006;10:85–6.
- 110. Saribeyoglu ET, Anak S, Agaoglu L, Boral O, Unuvar A, Devecioglu O.**
Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis.
Pediatr Hematol Oncol 2004;21:267–72.

- 111. Ohnishi K, Mitsui K, Komiya N, Iwasaki N, Akashi A, Hamabe Y.**
Clinical case report: falciparum malaria with hemophagocytic syndrome.
Am J Trop Med Hyg 2007;76:1016–8.
- 112. Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK.**
Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum.
Clin Lab Haematol 2005;27:312–5.
- 113. Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M.**
Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock.
Clin Infect Dis 1997;25:1159–64.
- 114. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, et al.**
Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Intensive Care Med 2010;36:1695–702.
- 115. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, Kamouh W, Galicier L, Marzac C, et al.**
Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis.
AIDS 2010;24:1299–306.
- 116. Chan JK.**
Reactive hemophagocytic syndrome – a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population.
Am J Med 1992;93:177–80.
- 117. Tong H, Ren Y, Liu H, Xiao F, Mai W, Meng H, et al.**
Clinical characteristics of T-cell lymphoma associated with hemophagocytic syndrome: comparison of T-cell lymphoma with and without hemophagocytic syndrome.
Leuk Lymphoma 2008;49:81–7.
- 118. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, et al.**
Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5.
Blood 2007;109:478–85.

- 119. O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, McClain KL, Twist CJ, Jeng M.**
Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Pediatr Blood Cancer 2008;50:381-3.
- 120. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH, et al.**
Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review.
Arthritis Rheum 2003;49:633-9.
- 121. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, et al.**
Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases.
Rheumatology (Oxford) 2008;47:1686-91.
- 122. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, Bader-Meunier B, Manceron V, Goujard C, et al.**
Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome.
Medicine (Baltimore) 2006;85:169-82.
- 123. Arlet JB, Le THD, Marinho A, Amoura Z, Wechsler B, Papo T, et al.**
Reactive haemophagocytic syndrome in adult-onset Still's disease: a report of six patients and a review of the literature.
Ann Rheum Dis 2006;65:1596-601.
- 124. Kim HK, Kim HG, Cho SJ, Hong YM, Sohn S, Yoo ES, et al.**
Clinical characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis related to Kawasaki disease.
Pediatr Hematol Oncol 2011;28:230-6.
- 125. 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.

126. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, Dehoux M, Cabane J, Lambotte O.
Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome.
Arthritis Rheum 2008;58:1521-7.
127. James DG, Stone CD, Wang HL, Stenson WF.
Reactive hemophagocytic syndrome complicating the treatment of inflammatory bowel disease.
Inflamm Bowel Dis 2006;12:573-80.
128. Fellay J, Ge D, Shianna KV, Colombo S, Ledergerber B, Cirulli ET, et al.
Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans.
PLoS Genet 2009;5(12):e1000791.
129. Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P.
Drug-induced hemophagocytosis.
Am J Med 2002;112:592-3.
130. O'Kane EB, Schneeweiss R.
Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced sepsislike syndrome in a patient with AIDS.
J Am Board Fam Pract 1996;9:448-50.
131. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al.
Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients.
Medicine (Baltimore) 2009;88:131-40.
132. Gokce M, Unal O, Hismi B, Gumruk F, Coskun T, Balta G, et al.
Secondary hemophagocytosis in 3 patients with organic acidemia involving propionate metabolism.
Pediatr Hematol Oncol [Internet] 2011,
133. Karras et al.
Analyse des 8 plus grande séries, *Risdall, Reiner, Albert, Tiab, Sailler, Wong, Tsuda, Kaito.*
Rev Med Int 2002

134. F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen

Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge
Réanimation médicochirurgicale, 2009 : 285-286

135. Quesnel B, Catteau B, Aznar V, Bauters F, Fenaux P.

Successful treatment of juvenile rheumatoid arthritis associated haemophagocytic syndrome by cyclosporin A with transient exacerbation by conventional-dose G-CSF.
Br J Haematol 1997;97:508-10

136. Tsuda H, Shirono K.

Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor.
Br J Haematol 1996;93:572-5.

137. Larroche C., Bruneel F., André M.H., Bader-Meunier B., Baruchel A., Tribout B. , et al.

Les immunoglobulines intra-veineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires. Étude multicentrique évaluant leur intérêt, pour le groupe d'experts sur les immunoglobulines du CEDIT de l'AP-HP
Ann. Med. Interne (Paris) 2000 ; 151 : 533-539

138. Emmenegger U., Frey U., Reimers A., Fux C., Semela D. et al.

Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes
Am. J. Hematol. 2001 ; 68 : 4-10

139. Grom A.A., Passo M.

Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis.
J Pediatr 1996; 129: 630-2.

140. Emmenegger U., Schaer D. J., Larroche C., Neftel K. A.

Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead.
Swiss Med Wkly 2005; 135:299-314.

141. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM.

Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases.

J Pediatr 1996;129:750-4.

142. Bruck N, Suttorp M, Kabus M, Heubner G, Gahr M, Pessler F.

Rapid and sustained remission of systemic juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome through treatment with anakinra and corticosteroids.

J Clin Rheumatol 2011;17:23-7.

143. Ramanan AV, Schneider R.

Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis.

J Rheumatol 2003;30:401-3.

144. Sawar H, Espinoza LR, Gedalia A.

Macrophage activation syndrome and etanercept in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis.

J Rheumatol 2004;31:623 [author reply 623-624].

145. Sandhu C, Chesney A, Piliotis E, Buckstein R, Koren S.

Macrophage activation syndrome after etanercept treatment.

J Rheumatol 2007;34:241-2.

146. Araki D, Fujii H, Matsumura M, Yamagishi M, Yachie A, Kawano M.

Etanercept-induced lupus accompanied by hemophagocytic syndrome.

Intern Med 2011;50:1843-8.

147. Mahlaoui N., Ouachée-Chardin M., de Saint Basile G. et AL.

Immunotherapy of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis With Antithymocyte Globulins: A Single-Center Retrospective Report of 38 Patients.

Pediatrics 2007; 120 (3): e622-8.

148. Song K.S., & Sung H.J.

Effect of plasma exchange on the circulating IL-6 levels in a patient with fatal hemophagocytic syndrome associated with bile ductopenia.

Therapeutic Apheresis and Dialysis 2006; 10(1):87-89

149. Schneider P, Greene V, Kanold J, Vannier JP.

Fludarabine in the treatment of an active phase of a familial haemophagocytic lymphohistiocytosis.

Arch Dis Child 2001; 84:373

150. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, Egeler RM, et al.

Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation.

Blood 2002; 100:2367-73.

151. Ravelli A, Caria MC, Buratti S, Malattia C, Temporini F, Martini A.

Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation Syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis.

J Rheumatol 2001; 28:865-7.

152. SterbaG, Rodriguez C, Sifontes S, Vigilanza P.

Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12- year old boy with dermatomyositis.

J Rheumatol 2004; 31: 1014-5.

153. Geist L, Monick M, Stinski M, Hunninghake G.

The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate TNF- α gene expression. J Clin Invest 1994;93:474-8.

154. Lay JD, Tsao CJ, Chen JK, Kadin ME, Su LJ.

Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome.

J Clin Invest 1997;100:1969-79

155. Veerakul G, Sanpakit K, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, et al.

Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: an analysis of etiology and outcome.

J Med Assoc Thai 2002; 85(suppl2):S530-S541.

156. Paivi Miettunen

Reversal of CD4: CD8 Ratio in Pediatric Patients With Macrophage Activation Syndrome/ Reactive Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (MAS/HLH): A Potential Marker for Active Disease Process.

Clinical Immunology 2007; 123: 97-98.

157. Arico M, Janka G, Fischer A, Henter J.I, Blanche S, Elinder G, Martinetti M, Rusca M.P.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. FHL Study Group of the Histiocyte Society.

Leukemia 1996 ; 10 (2): 197-203.

158. Filipovitch A.

The role of blood and marrow transplantation as treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

Site internet: <http://www.histio.org/society/HLH/filipovitch1.shtml>.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أدوارها في كل الظروف والأحوال
بإدلاٍّ وسعيٍّ في استنقاذها من الهلاكِ و المرضِ و الألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، و أستر عَورَتَهُم، و أكتُم سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ، بإدلاٍّ رعايتي الطبية للقريبِ و البعيدِ،
للصالحِ و الطالحِ، و الصديقِ و العدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وأن أوقِرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أخا لِكُلِّ زميلٍ في
المِهنةِ الطِبّيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ و التقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سري و علانيتي،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهُ ورسولِهِ و المؤمنينَ.

واللهِ على ما أقولَ شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 36

سنة 2015

متلازمة التنشيط البلعمي (بصدد 6 حالات ومراجعة الأدبيات)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/03/30

من طرف

السيد حسن لهمام

المزداد في 20 نونبر 1986 بسوق السبت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

بلعمة الخلايا الدموية - تفعيل البلعميات

تصوير النخاع - نقص الخلايا الدموية

اللجنة

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد م. شكور

أستاذ في أمراض الدم

الحكام

السيد ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد ب. بو عيطي

أستاذ في جراحة الأذن والأنف والحنجرة