



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Anne Laure BRETON

Le 26 Septembre 2008

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE
AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

À propos d'une observation et revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ
Monsieur le Professeur P. KAMINSKY
Madame le Professeur A. BARBAUD
Monsieur le Professeur P. FEUGIER
Monsieur le Docteur F. TRUCHETET

Président

Juges

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Anne Laure BRETON

Le 26 Septembre 2008

**SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE
AU COURS DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE**

À propos d'une observation et revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ		Président
Monsieur le Professeur P. KAMINSKY	}	
Madame le Professeur A. BARBAUD	}	Juges
Monsieur le Professeur P. FEUGIER	}	
Monsieur le Docteur F. TRUCHETET	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

M. le Professeur François ALLA

du 2^{ème} Cycle :

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

du 3^{ème} Cycle :

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Filières professionnalisées :

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

Prospective :

M. le Professeur Laurent BRESLER

FMC/EPP :

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER – Paul SADOUL
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE -
Augusta TREHEUX Michel MANCIAUX – Pierre PAYSANT- Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT –
Jean-Bernard DUREUX

Jean DUHEILLE - Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ - Pierre ALEXANDRE –
Robert FRISCH
Michel PIERSON - Jacques ROBERT - Gérard DEBRY – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro
GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET - Alain GAUCHER – Michel
LAXENAIRE

Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES - Alain LARCAN – Gérard
VAILLANT

Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER - Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE –

Jacques BORRELLY Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET – Marie-Claire
LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU -
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT - Michel WEBER

Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD - Jean-
Pierre NICOLAS

Francis PENIN – Michel STRICKER - Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET – Jean-
Pierre DELAGOUTTE

Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET – Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI
Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY
Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUUEL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL – Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-
OBSTÉTRIQUE,**

ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN - Professeur Daniel ANTHOINE

Professeur Paul VERT - Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Gilbert THIBAUT

Mme le Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Alain BERTRAND - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Jean-Marie

GILGENKRANTZ

Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Danièle

SOMMELET Professeur Luc PICARD - Professeur Guy PETIET – Professeur Pierre BEY – Professeur Jean

FLOQUET

Professeur Michel PIERSON – Professeur Michel STRICKER -

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ
Professeur de Dermatologie et Vénéréologie

Vous nous faites le grand honneur de juger et de présider cette thèse.

Vous nous avez témoigné votre confiance en nous acceptant dans votre spécialité et nous vous en sommes infiniment reconnaissant.

Dans votre service, nous avons trouvé les meilleures conditions pour réaliser notre formation au sein d'une équipe compétente, dynamique et chaleureuse.

Nous vous remercions de nous avoir permis de bénéficier de votre enseignement rigoureux, de votre grande expérience et de votre humanisme constant.

La valeur de votre jugement est considérable à nos yeux, nous espérons que cette thèse ne vous décevra pas.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur P. KAMINSKY
Professeur de Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse et nous vous en remercions.
Ce travail témoigne de notre grand intérêt porté à votre passionnante spécialité.
Que cette thèse soit l'expression de notre haute considération et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Madame le Professeur A. BARBAUD

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Vous nous avez enseigné, tout au long de notre cursus, la rigueur nécessaire à l'analyse de
chaque cas et les principes fondamentaux de la dermato-allergologie.

Votre dévouement pour l'enseignement, votre dynamisme et votre vivacité scientifique
forcent l'admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur P. FEUGIER
Professeur d'Hématologie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions pour vos précieux conseils sur l'élaboration de ce travail.

Votre discipline est au cœur de cette thèse, témoignant de l'importance de la collaboration entre spécialités médicales.

Que cela soit l'expression de notre haute considération et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur F. TRUCHETET

Praticien hospitalier. Service de Dermatologie, CHR Metz-Thionville

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.

En travaillant sous votre responsabilité, nous avons pu profiter de vos grandes connaissances dermatologiques, et admirer vos capacités de travail et votre humilité.

La qualité de vos conseils, votre disponibilité sans limite et votre grande bienveillance ont été pour nous un réel soutien.

Que ce travail soit le modeste témoignage de notre admiration et de notre profond respect.

Au Docteur J.F. CUNY,

je tiens tout particulièrement à vous exprimer ma gratitude. Vous transmettez vos connaissances avec une grande générosité et votre passion pour la Dermatologie est communicative. Apprendre à vos côtés est un enrichissement quotidien et un réel plaisir. Merci encore.

Au Docteur Marie-Lorraine CHANDECLERC,

mon premier chef, « l'idole des jeunes ». Ton dynamisme joyeux, ta bonne humeur constante et ton soutien sans borne donnent des ailes aux motivations plombées. Tu transmets « l'envie d'avoir envie ». Tu vas me manquer.

Au Docteur Ségolène FAYS-MICHEL,

pour tes précieux conseils et ton aide qui n'est jamais « veine ».

Au Docteur Anne- Lise PINAULT,

pour notre complicité immédiate. Que ta spontanéité, ta joie de vivre et ton humanité perdurent.

Au Docteur Florence GRANEL-BROCARD,

ton application et ta rigueur sont exemplaires.

A Myriam,

ma fidèle complice dont j'admire la constance et la rigueur. Une grande amie avant tout.

A tous les médecins qui m'ont fait partager leur expérience,

Céline CHOLEZ, Fadia DOUMAT-BATCH, Frédérique WEBER-MULLER, Isabelle FIGARELLA (l'âme de Broussais), Jean POUAHA, Philippe MULLER, Philippe TRECHOT, Samuel MARTIN, Stéphane BARBARY.

A tous mes co-internes et jeunes chefs de clinique,
Anne-Claire, Antoine, Aurélie, Barthélémy, Corinne, Caroline, Estelle, Hamid, Jean-Philippe,
Julie, Majid, Mathilde, Nadège, Pauline, Pierre, Pierre-Yves ...

A toutes les infirmières, les secrétaires, et le personnel d'accueil des services de Dermatologie
de Nancy et de Thionville,
pour votre précieuse aide et votre gentillesse.

A Rosalie BRETON et Renée LOISEL, pour ne jamais vous oublier.

A Grand-Papa,

parmi les Médecins, tu seras toujours ma référence. J'admire ton humanisme, ta curiosité de tout, ton enthousiasme pour toute chose. Ta tendresse est le plus grand des réconforts.

A mes parents,

sans vous tout cela ne serait pas. Vos encouragements répétés, votre immense générosité, et votre amour bienveillant, ont permis d'effacer les périodes de doute. Quoi de plus précieux que la confiance que vous m'avez très tôt accordée, et la grande liberté qui en découle ? Avec toute mon affection, merci.

A mon frère,

ton regard sensible et tes conseils avertis ont toujours été ceux d'un grand-frère tendre et protecteur. J'ai toujours eu envie de partager ton univers, j'ai imité tes goûts, j'ai choisi la Médecine.

A Violette,

pour « ta carnation non pigmentée peut-être à cause de l'air de Paris », pour tes critiques aiguisées de chaque moment de vie, pour tes conseils, ton soutien, pour tous les mrrr...

A Clémence, Margaux et Sandrine, Toutou et Annie, Michel et Pascale, Frédéric et Claire, Blaise et Fatima, Benjamin, Hadrien, Jérémie, Paul, pour toutes leurs lésions dermatologiques.

A Abigaïl et Marie, les Amigas, cela veut tout dire...

A Aline, Delphine et Julie, beaucoup de souvenirs ! Votre amitié est précieuse.

A Max, en souvenir de ce voyage vers l'Est.

A Alexandre, Boris, Damien, Raphaël, Romain, Stéphanie, Vincent, pour tous les très bons moments partagés sur les bancs de la FAC et ailleurs...

A Marie, pour « tous les premiers jours du reste de ta vie »...

A Charles et Marc, en souvenir de « couille de loup » !

A Malicia, sans toi je serai cyclope.

A Domitille, mon amie « capitale ».

A Thomas, une partie de « La famille ».

A Roba, point par point, nous menons le même chemin.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

PLAN

1. Introduction	23
2. Observation	24
2.1 Antécédents	24
2.2 Histoire du lupus érythémateux systémique	24
2.3 Histoire du syndrome d'activation macrophagique	25
2.4 Examen clinique	25
2.5 Examens complémentaires	26
2.6 Traitement	28
2.7 Evolution	28
3. Syndrome d'activation macrophagique.....	30
3.1 Définitions et classifications.....	30
3.2 Historique.....	30
3.3 Physiopathologie.....	31
3.3.1 La cytotoxicité des lymphocytes, un acteur de l'homéostasie lymphocytaire..	31
3.3.2 Un déficit de cytotoxicité lymphocytaire.....	31
3.3.3 Une réponse immunitaire Th1 prédominante	33
3.3.4 Une hypersécrétion de cytokines inflammatoires.....	34
3.4 Epidémiologie	34
3.5 Etiologies	34
3.5.1 SAM primaires	34
3.5.1.1 Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF).....	35
3.5.1.2 Syndrome de Griscelli	35
3.5.5.3 Syndrome de Chediak-Higashi	36
3.5.5.4 Syndrome de Purtilo	37
3.5.2 SAM secondaires	38
3.5.2.1 Infections	39
3.5.2.2 Néoplasies	40
3.5.2.3 Maladies de système et maladies inflammatoires	41
3.5.2.4 Médicaments	42

3.6 Clinique	42
3.6.1 Fièvre et signes généraux	43
3.6.2 Hépatomégalie, splénomégalie et adénopathies périphériques	43
3.6.3 Signes cutanés	43
3.6.4 Signes neurologiques, digestifs, pulmonaires, cardiaques	44
3.6.5 Signes de défaillance multiviscérale.....	44
3.7 Biologie	44
3.7.1 Cytopénie.....	45
3.7.2 Hyperferritinémie.....	46
3.7.3 Anomalies du bilan hépatique	46
3.7.4 Hypertriglycérémie	46
3.7.5 Troubles de l'hémostase.....	47
3.7.6 Augmentation des LDH et de la $\beta 2$ microglobuline	47
3.7.7 Biochimie.....	47
3.8 Cytologie et histologie	47
3.8.1 Myélogramme	47
3.8.2 Autres biopsies.....	48
3.9 Critères diagnostiques.....	48
3.9.1 Critères de Henter 1991	50
3.9.2 Critères de Imashuku 1997.....	50
3.9.3 Critères de Tsuda 1997	51
3.9.4 Critères de Kumakura	52
3.9.5 Critères de Henter révisés en 2007	52
3.10 Diagnostics différentiels.....	53
3.11 Pronostic.....	54
3.12 Traitements.....	55
3.12.1 Traitements de l'hémophagocytose	55
3.12.1.1 Les corticoïdes	56
3.12.1.2 Les immunoglobulines intra-veineuses	56
3.12.1.3 L'étoposide	57
3.12.1.4 La ciclosporine	57
3.12.1.5 Anti TNF- α	58
3.12.1.6 Chloroquine	58
3.12.1.7 Daclizumab (anti-CD25)	58
3.12.2 Traitements des SAM primaires.....	58

3.12.3 Traitements des SAM secondaires.....	59
4. Syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique.....	61
4.1 Une entité à part : « The Acute Lupus Hemophagocytic Syndrome ».....	61
4.2 Physiopathologie.....	61
4.3 Epidémiologie	62
4.4 Revue des cas de la littérature.....	62
4.4.1 Etiologies	63
4.4.1.1 SAM inaugural de LES : ALHS	63
4.4.1.2 SAM réactionnel à une poussée de LES	64
4.4.1.3 SAM réactionnel à une autre cause au cours du LES	64
4.4.2 Clinique	65
4.4.2.1 Aucun signe spécifique	65
4.4.2.2 Certaines lésions cutanées peuvent être trompeuses	66
4.4.3 Biologie	67
4.4.3.1 Certaines anomalies doivent alerter	67
4.4.3.2 Importance du dosage des anticorps et des fractions du complément sérique	68
4.4.4 Cytologie/Histologie	69
4.4.4.1 Aucune différence	69
4.4.4.2 Hémophagocytose sous-estimée au cours du lupus	69
4.4.5 Critères diagnostiques	69
4.5.6 Pronostic et évolution.....	70
4.5.6.1 Un faible taux de mortalité	70
4.5.6.2 Facteurs pronostiques	70
4.5.6.3 Evolution à long terme	70
4.5.7 Traitements.....	71
4.5.7.1 Les différents traitements prescrits	71
4.5.7.1.1 Les corticoïdes	71
4.5.7.1.2 Les IgIV	72
4.5.7.1.3 Autres traitements	72

4.5.7.2 Proposition de schéma thérapeutique	73
4.8 Conduite à tenir en cas de suspicion de SAM au cours d'un LES.....	73
5. Discussion : particularités de l'observation	75
5.1 Un terrain prédisposé ?.....	75
5.2 Une présentation clinique trompeuse	75
5.3 Une biologie fortement évocatrice de SAM.....	75
5.4 Diagnostics différentiels	76
5.5 Choix du traitement	77
5.6 Evolution favorable	77
5.7 Choix du traitement d'entretien	78
6. Conclusion.....	79
Annexe 1 : Classification des histiocytoses.....	80
Annexe 2 : Classification des syndromes hémophagocytaires	81
Annexe 3 : Algorithme du traitement d'un syndrome hémophagocytaire proposé par l'American Histiocyte Society en 2004 (HLH-04)	82
Annexe 4 : Tableaux résumant 62 cas de lupus érythémateux systémique compliqué de syndrome d'activation macrophagique.....	83
Bibliographie.....	87

1. Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique, ou syndrome hémophagocytaire, est un dérèglement rare du système réticuloendothélial conduisant à une réponse immunitaire inadaptée et exagérée contre l'hôte.

Il est caractérisé par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage dont la traduction est une prolifération et une infiltration tissulaire d'histiocytes-macrophages normaux activés, avec une phagocytose des éléments figurés du sang.

La symptomatologie est peu spécifique, dominée par la fièvre, une altération de l'état général et une hépatosplénomégalie. Les signes biologiques évocateurs sont une cytopénie, des anomalies hépatiques, une augmentation des LDH, de la ferritine et des triglycérides. Son diagnostic est souvent tardif et le pronostic sombre.

On distingue les syndromes d'activation macrophagique primaires, associés à des anomalies génétiques dont certaines sont connues, et les syndromes d'activation macrophagique secondaires à de multiples pathologies ayant en commun une stimulation importante du système immunitaire. Les infections virales, bactériennes, parasitaires et fongiques, les néoplasies au premier rang desquelles les hémopathies malignes ont été incriminées, mais aussi les maladies de système comme le lupus érythémateux systémique.

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, d'étiologie multifactorielle, évoluant par poussées successives entrecoupées de rémissions. Biologiquement, la maladie est caractérisée par la production de multiples auto-anticorps vis-à-vis des constituants du noyau, dont les anti-DNA natifs spécifiques de la maladie. Le syndrome d'activation macrophagique est une complication rare et méconnue du lupus érythémateux systémique, pouvant engager le pronostic vital.

Cette thèse vise donc, à faire le point sur le syndrome d'activation macrophagique secondaire au lupus érythémateux systémique.

Après avoir rapporté l'observation d'une patiente hospitalisée dans le service de Dermatologie du CHU de Nancy pour un syndrome d'activation macrophagique compliquant un lupus érythémateux systémique, nous développerons les généralités concernant le syndrome d'activation macrophagique, puis le cas particulier du syndrome d'activation macrophagique secondaire au lupus érythémateux systémique à travers l'étude de 62 cas de la littérature et enfin nous discuterons les particularités de l'observation.

2. Observation

Une jeune femme âgée de 33 ans, suivie dans le service de Dermatologie du CHU de Nancy depuis ses 20 ans pour un lupus érythémateux systémique, était hospitalisée en urgence pour un tableau associant altération de l'état général, fièvre, arthralgies et myalgies, évoluant depuis 15 jours.

2.1 Antécédents

Ses antécédents comprenaient un syndrome de Gilles de la Tourette nécessitant des injections itératives de toxine botulique dans les trapèzes, une notion d'urticaire chronique, des fibroadénomes récidivants bénins des seins, une méningite virale compliquée de migraines, un syndrome dépressif, une suspicion d'allergie à l'iode et à la codéine non documentée et un antécédent paternel de lupus.

2.2 Histoire du lupus érythémateux systémique

Le diagnostic de lupus avait été porté en 1993 devant l'association d'un érythème malaire, d'arthralgies fébriles, d'un syndrome de Raynaud et la présence d'anticorps anti-DNA natif et d'un anticoagulant circulant.

Une corticothérapie générale avait permis de faire régresser la première poussée et un relais par antipaludéens de synthèse (PLAQUENIL 200[®], hydroxychloroquine) avait été poursuivi de 1994 à 2001. Ce traitement avait été arrêté en raison d'une toxicité ophtalmologique, puis repris en 2002 devant un épisode de photosensibilité, et à nouveau arrêté en novembre 2002 en raison d'anomalies de l'électrorétinogramme. En août 2004, une nouvelle poussée imposait de reprendre une corticothérapie générale, qui était ensuite diminuée progressivement.

Cependant, le seuil de 20 mg par jour de SOLUPRED[®] (prednisolone) n'avait jamais pu être abaissé en raison d'une corticodépendance de la maladie à partir de mars 2005.

Par ailleurs en octobre 2005, devant l'apparition de myalgies résistantes aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, une biopsie neuromusculaire avait été réalisée et montrait une atteinte de type neuromyosite, compatible avec une collagénose ; l'immunomarquage était pauvre. L'électromyogramme des membres supérieurs et des membres inférieurs révélait une atteinte de type myogène.

La dernière poussée datait de septembre 2006. En février 2006, en raison d'arthralgies persistantes, un traitement par PLAQUENIL 200[®] (hydroxychloroquine) avait été repris après vérification ophtalmologique.

Son traitement comprenait donc SOLUPRED[®] (prednisolone) 20 mg/j, PLAQUENIL 200[®] (hydroxychloroquine) 2 cp par jour, TRANXENE 10[®] (clorazépate dipotassique) 1 cp le matin, SEROPRAM 20[®] (citalopram) 2 cp le matin, DIFFU-K[®] 1 cp par jour, OSSOPAN 600[®] (complexe osséine-hydroxyapatite) 1 cp par jour, INIPOMP[®] (pantoprazole) 1 cp par jour et, PROPOFAN[®] (paracétamol, caféine, dextropropoxyphène) 4 cp par jour.

2.3 Histoire du syndrome d'activation macrophagique

Quinze jours avant l'hospitalisation, la patiente présentait une asthénie marquée et croissante, de la fièvre et des arthromyalgies progressivement invalidantes.

Trois jours avant l'hospitalisation, son médecin traitant constatait un état pseudo-grippal comprenant asthénie, courbatures, fièvre supérieure à 39°C, rhinite, pharyngite, toux sèche et nausées. Devant l'hypothèse d'une infection ORL favorisant une poussée lupique, une antibiothérapie par clarithromycine était prescrite.

En raison d'une aggravation clinique progressive, la patiente était hospitalisée en urgence.

2.4 Examen clinique

A l'examen clinique, la patiente présentait un fébricule à 37,8°C après prise de paracétamol, et depuis huit jours des pics fébriles supérieurs à 39°C, sans frisson, ni sueur nocturne. Il existait une altération de l'état général devenue invalidante, avec une asthénie intense et une anorexie depuis quelques jours. L'examen dermatologique objectivait un discret érythème des pommettes et des paupières supérieures (**photo 1**), une langue dépapillée avec un aspect blanchâtre sans réel dépôt. Le reste du tégument était strictement normal. Il existait des arthralgies inflammatoires de toutes les articulations, avec une impotence fonctionnelle majeure empêchant la patiente de marcher. Les myalgies étaient diffuses, déclenchées par la palpation, les mains étaient chaudes et les doigts apparaissaient boudinés. L'examen digestif montrait une constipation depuis trois jours, quelques nausées, sans vomissement. L'abdomen était globalement sensible à la palpation, il existait une douleur de l'hypochondre droit sans défense, ni contracture. Au plan urologique, il existait une dysurie depuis quelques jours. On retrouvait une matité sus-pubienne avec rétention d'urine. Une sonde urinaire permettait d'évacuer un globe urinaire d'un litre. Il n'était pas noté d'hépatosplénomégalie. Les aires

ganglionnaires étaient libres. Les examens cardio-vasculaire, pulmonaire et neurologique étaient normaux.

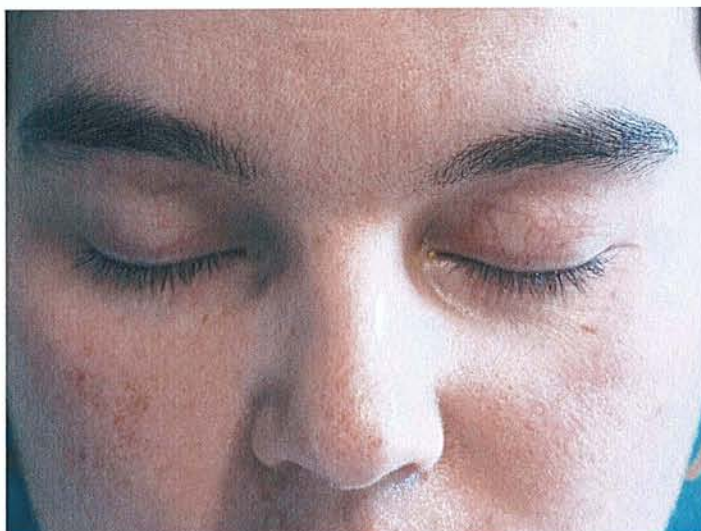


Photo 1 : Erythème des paupières supérieures et des pommettes.

2.5 Examens complémentaires

Les **examens biologiques initiaux** permettaient d'objectiver des anomalies sévères associant une hypertriglycémie à 14,22 g/L (N : 0,5-1,5), sans hypercholestérolémie, une hyponatrémie à 123 mmol/L (N : 135-145), une cytolysé hépatique avec ASAT à 367 UI/L (N < 31) et ALAT à 73 UI/L (N < 35), une augmentation des phosphatases alcalines à 552 UI/L (N : 30-120), des γ -GT à 783 UI/L (N < 38), des LDH à 1 344 UI/L (N < 248), des CPK à 6 137 UI/L (N < 145), une CRP à 149,9 mg/L (N < 5) et une vitesse de sédimentation à 84 mm (N < 15). Il existait une hyperferritinémie à 9 415 μ g/l (N : 3-105). Les examens pancréatiques et rénaux étaient normaux. L'hémogramme objectivait une anémie à 10,7 g/dL (N : 12), normocytaire, arégénérative (réticulocytes à 18 G/L), une hyperleucocytose à 10 500 G/L (N : 4000-10000) et des plaquettes normales à 158 G/L (338 G/L en septembre 2006) (N : 150-450). Le test de Coombs direct était négatif.

L'association d'une fièvre, évoluant depuis plus de 8 jours avec des pics supérieurs à 38,5°C, d'une anémie, d'une hypertriglycémie majeure, d'une cytolysé cholestatique et d'une augmentation importante des enzymes musculaires, faisait suspecter le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique.

Un **myélogramme** était alors réalisé en urgence. Le résultat objectivant une moelle de richesse normale avec une légère hyperplasie granulocytaire et surtout la présence de macrophages avec hémophagocytose, permettait d'apporter un argument diagnostique supplémentaire (**Photo 2 et 3**). Il n'était pas en faveur d'une hémopathie sous-jacente.

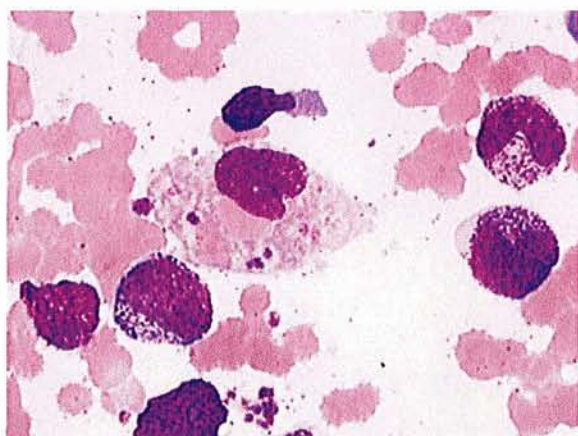


Photo 2

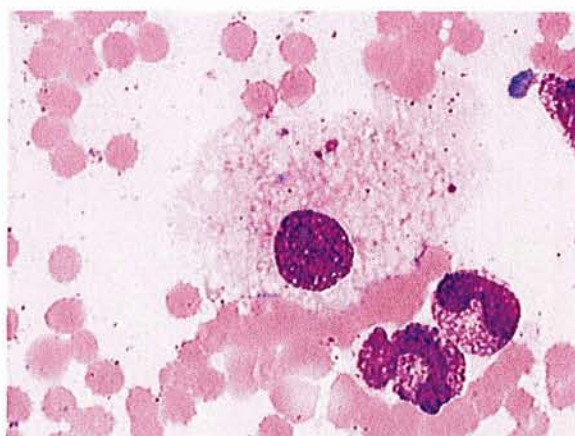


Photo 3

Myélogramme montrant des images d'hémophagocytose.

Photo 2 : Macrophage avec 2 globules rouges phagocytés

Photo 3 : Macrophage avec 1 plaquette phagocytée

Nous avons réalisé des **examens à la recherche d'une étiologie infectieuse**, aucun n'était contributif. Les hémocultures périphériques et l'examen bactériologique du prélèvement de gorge étaient négatifs. Les sérologies hépatite B, hépatite C, VIH 1 et 2, Chlamydia pneumoniae et trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, Parvovirus B19, Picorna virus, Virus Para influenzae et Adénovirus étaient négatives. La sérologie CMV était positive en IgG et négative en IgM. Les sérologies herpès virus, varicelle, EBV et rubéole témoignaient d'une contamination ancienne.

A la recherche d'un foyer infectieux profond, nous avons réalisé une **échographie abdomino-pelvienne**, une **radiographie pulmonaire**, un **orthopantomogramme**, une **radiographie des sinus** et une **échographie cardiaque transthoracique** ; les résultats étaient normaux.

Au plan auto-immun, il n'y avait pas de consommation du complément. Il était retrouvé des anticorps antinucléaire au titre de 32000 et des anticorps anti-HEP2 de type RNP au titre de

2 048 d'aspect non homogène. Les anticorps anti-DNA natif étaient négatifs. La ferritine glycosylée était à 23 %.

2.6 Traitement

Nous avons donc prescrit, dès le premier jour d'hospitalisation, une corticothérapie générale intraveineuse comportant des bolus de SOLUMEDROL® (méthylprednisolone) à 500 mg/jour pendant 5 jours, associés à des cures d'immunoglobulines TEGELINE® à la dose de 2g/kg débutées le lendemain, réparties sur 5 jours. Nous avons ajouté du KARDEGIC 75® (acétylsalicylate de lysine) en raison de la présence d'un anticoagulant circulant.

2.7 Evolution

L'évolution clinique initiale était défavorable avec aggravation de l'asthénie, insomnie, apparition d'une candidose oropharyngée et d'un herpès labial à 48 heures, imposant la prescription par voie intraveineuse de ZOVIRAX® (aciclovir) à 500 mg/8 heures et de TRIFLUCAN® (fungizone) à 100 mg/jour. Paradoxalement, les anomalies biologiques avaient régressé, avec une triglycémie à 6,85 g/L, des TGO à 255 UI/L, des TGP à 79 UI/L, des LDH à 907 UI/L, des phosphatases alcalines à 409 UI/L et des CPK à 1 000 UI/L.

Puis à partir du 3^{ème} jour, l'examen clinique s'améliorait, avec une disparition de l'insomnie, une régression de l'asthénie et des arthromyalgies, une reprise progressive de la marche. La candidose oropharyngée et l'herpès labial avaient régressé à partir de 48 heures de traitement.

Enfin au 8^{ème} jour, en raison de la persistance d'un fébricule à 38°C associé à des brûlures mictionnelles et à un ECBU positif à *Escherichia coli*, nous avons débuté une antibiothérapie par CIFLOX 500® (ciprofloxacine) dans l'hypothèse d'une infection urinaire haute.

L'évolution clinique et paraclinique favorable permettait de modifier la thérapeutique. La voie veineuse périphérique était retirée le 9^{ème} jour. Une corticothérapie générale orale par SOLUPRED® (prednisolone) 60 mg par jour (soit 1 mg/kg/jour) était débutée le 6^{ème} jour associée à TRIFLUCAN® (fungizone) 100 mg par jour, CIFLOX 500® (ciprofloxacine) 2cp par jour, TRANXENE 10® (clorazépate dipotassique) 3cp par jour, SEROPRAM 20® (citalopram) ½cp un jour sur deux, DIFFU-K® 3 gélules par jour, OSSOPAN

600[®] (complexe osséine-hydroxyapatite) 1cp par jour, INIPOMP[®] (pantoprazole) 1cp par jour et KARDEGIC 75[®] (acétylsalicylate de lysine) 1 cp par jour.

L'évolution biologique était tout à fait satisfaisante avec le 8^{ème} jour, une hypertriglycémie à 1,66 g/L, une diminution des LDH à 721 UI/L, des CPK à 239 UI/L, des ASAT à 79 UI/L, les ALAT à 86 UI/L, des phosphatases alcalines à 188 UI/L et de la CRP à 15 mg/L. La β 2microglobuline passait de 4,7 mg/L à 1,63 mg/L le 9^{ème} jour. L'hémogramme réalisé le 9^{ème} jour montrait une persistance de l'anémie normocytaire à 10,9 g/dL sans anomalie des globules blancs et des plaquettes et la présence de myélocytes neutrophiles.

Devant l'évolution favorable clinico-biologique, nous avons décidé d'un retour à domicile avec surveillance rapprochée. Une décroissance très progressive de la corticothérapie générale était ensuite réalisée et les cures mensuelles de TEGELINE[®] étaient poursuivies. Aucune récurrence de syndrome d'activation macrophagique n'était observée après 16 mois.

3. Syndrome d'activation macrophagique

3.1 Définitions et classifications

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), ou syndrome hémophagocytaire, appartient à la classification proposée en 1997 par la société savante « American Histiocyte Society ». Il est classé parmi les pathologies prolifératives des histiocytes, dans le groupe des histiocytoses non langhéransiennes liées aux macrophages [1] (**Annexe 1**).

Le SAM est une entité clinique, biologique et anatomopathologique caractérisée par une activation et une prolifération tissulaire d'histiocytes/macrophages normaux, avec une phagocytose des éléments figurés du sang [2].

On distingue les SAM primaires et les SAM secondaires à une maladie sous-jacente telle qu'une infection, une néoplasie, une maladie auto-immune. Kamakura a proposé une classification des syndromes hémophagocytaires [3] (**Annexe 2**).

Le terme de syndrome d'activation macrophagique a été employé pour la première fois en 1985 par Hadchouel et al, pour décrire 7 patients présentant une arthrite chronique juvénile compliquée d'un syndrome hémophagocytaire. Ces auteurs avaient voulu individualiser une complication rare et grave des maladies rhumatismales, devant être connue des rhumatologues sous ce terme. Mais, cette dénomination n'est pas devenue consensuelle et reste synonyme de syndrome hémophagocytaire dans la littérature médicale, puisque les deux entités présentent des caractéristiques communes [4].

3.2 Historique

En 1939, Scott et Robb Smith définissaient « l'histiocytose réticulaire médullaire », une entité conjuguant une altération de l'état général, une fièvre, une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et une prolifération histiocytaire maligne médullaire et tissulaire [5].

En 1979, Risdall et al décrivaient une série de 19 patients âgés de quelques mois à 61 ans, présentant un tableau associant fièvre, altération de l'état général, hépatosplénomégalie, adénopathies périphériques, cytopénie profonde, anomalies de bilan hépatique, trouble de la coagulation, caractérisé histologiquement par une prolifération histiocytaire non maligne avec hémophagocytose médullaire, hépatique ou ganglionnaire et une infection virale à CMV, HSV, VZV ou EBV pour 14 d'entre eux. Ces auteurs démontraient ainsi l'existence d'un

syndrome hémophagocytaire réactionnel à des infections virales « virus associated hemophagocytic syndrome » (VAHS) [6].

Puis, les cas se sont multipliés et les étiologies mises en cause aussi.

3.3 Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du SAM et en particulier du SAM secondaire ne sont pas encore tous élucidés. Les modèles animaux de SAM sont limités, aussi la plupart des études ont été réalisées à partir de prélèvements de patients, et majoritairement d'enfants atteints de SAM primaire.

3.3.1 La cytotoxicité des lymphocytes, un acteur de l'homéostasie lymphocytaire

Le système immunitaire est soumis principalement à deux types de sollicitations. D'une part, celle des antigènes du soi, qui sont exprimés de façon permanente dans l'organisme, et pour lesquels le système immunitaire doit en permanence prévenir l'émergence de réponses auto-immunes. Un défaut de ce contrôle est à l'origine des maladies auto-immunes. D'autre part, celle des antigènes du non soi, notamment des pathogènes (virus, bactéries, parasites) qui vont activer, en règle générale de façon aiguë et transitoire, le système immunitaire. Un certain nombre de mécanismes sont impliqués dans la réaction immunitaire pour garder en état d'équilibre ce système. Chez l'homme, un des mécanisme de contrôle dépend de la fonction cytotoxique des lymphocytes, dont le défaut conduit à un syndrome hémophagocytaire [7].

3.3.2 Un déficit de cytotoxicité lymphocytaire

Un déficit de la cytotoxicité des lymphocytes semble être au centre du mécanisme conduisant au syndrome hémophagocytaire. En effet, un modèle murin invalidé pour le gène de la perforine, protéine effectrice majeure de la cytotoxicité, développe des anomalies biologiques et histologiques comparables à celle observées dans les SAM humains. Les tissus sont infiltrés de lymphocytes T CD8⁺ producteurs d'IFN γ et de macrophages activés produisant une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires et dotés d'une activité d'hémophagocytose [8]. Ainsi, des anomalies primaires de la cytotoxicité des lymphocytes T CD8⁺ et NK seraient responsables de l'absence de lyse de la cellule infectée par un virus. En conséquence, de fortes concentrations de particules virales persisteraient dans l'organisme et

seraient responsables à leur tour de l'activation et de la prolifération continue des lymphocytes T CD8+ [8, 9, 10] (**figure 1**).

L'importance de la fonction cytotoxique lymphocytaire a aussi été démontrée par l'existence d'une forme héréditaire de syndrome hémophagocytaire, la lymphohistiocytose familiale de type 2 (LHF2), qui résulte d'une mutation du gène de la perforine, un composant essentiel des cellules cytotoxiques [11].

La cytotoxicité CD8+ n'a jamais été étudiée dans les syndromes hémophagocytaires réactionnels, mais la cytotoxicité NK semble déficitaire. Ainsi, des anomalies d'expression de la perforine au sein des cellules NK et des lymphocytes T de patients atteints d'arthrite chronique juvénile ont été retrouvées et, pourraient constituer un facteur favorisant de SAM [12, 13].

De même, les taux très élevés de cytokines sériques, en particulier de sCD25 et d'IL18, témoignent de l'hyperactivation lymphocytaire et macrophagique chez les patients atteints de SAM secondaire [14].

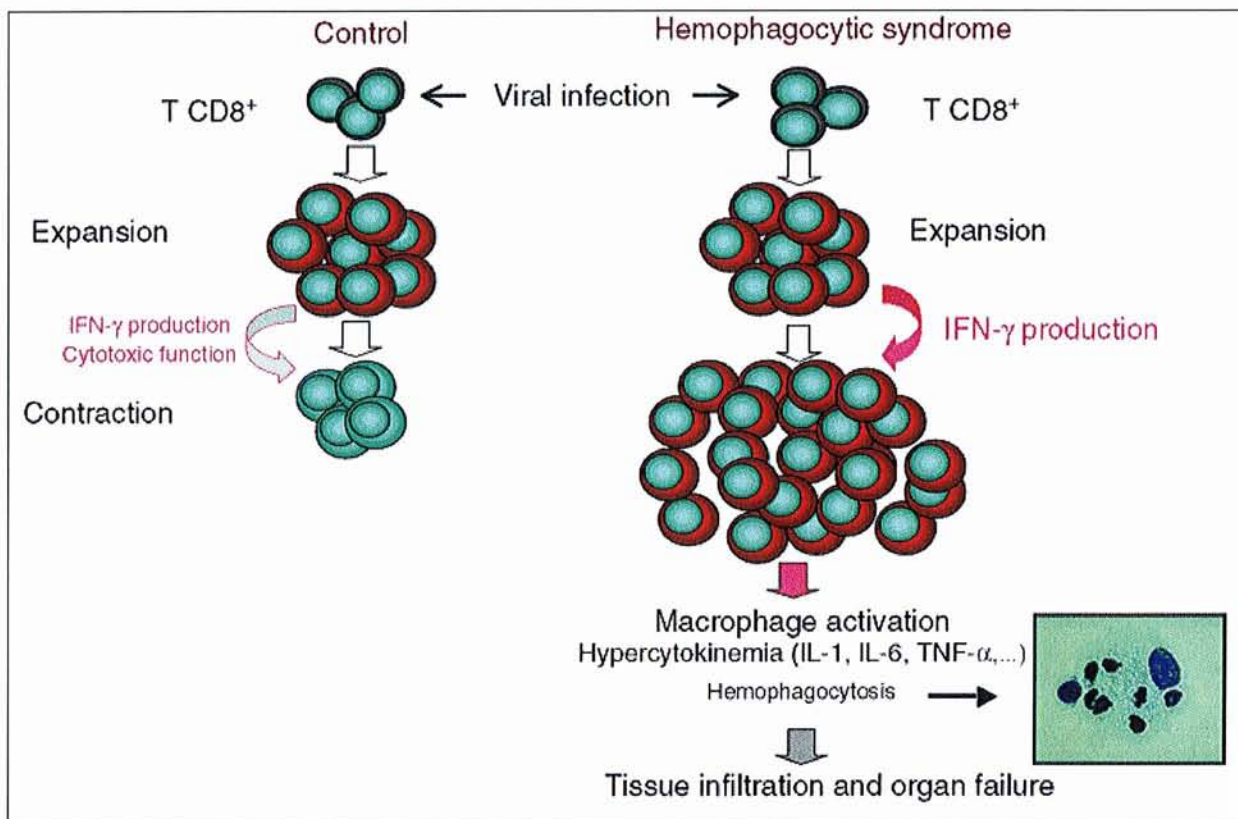


Figure 1 : Modélisation de la réponse immune à un virus en situation normale et au cours du syndrome hémophagocytaire résultant d'un défaut de cytotoxicité des lymphocytes. En réponse à une infection virale, les lymphocytes T CD8⁺ subissent une expansion massive, et utilisent leur cytotoxicité et la sécrétion de cytokines telles que l'IFN γ pour éliminer efficacement les cellules infectées. Conjointement à la baisse de la quantité d'antigène disponible, la plupart des lymphocytes T effecteurs meurent, et ne persistent que quelques lymphocytes T CD8⁺ mémoires. Au contraire, un défaut de cytotoxicité entraîne une expansion très importante de la population des lymphocytes T CD8⁺, qui sécrète alors une grande quantité d'IFN γ . L'IFN γ active secondairement les macrophages qui produisent des quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires. Lymphocytes et macrophages activés envahissent différents organes, conduisant à une nécrose tissulaire et à une défaillance d'organe [10].

3.3.3 Une réponse immunitaire Th1 prédominante

Le déficit de cytotoxicité entraînerait une perte du rétrocontrôle négatif exercé par les lymphocytes T cytotoxiques sur les macrophages, conduisant à une réponse immunitaire lymphocytaire Th1 prédominante [15]. L'étude des cytokines sériques montre en effet un profil de type Th1 avec une hypersécrétion d'IL-18, d'IL-2, d'IL-12 et d'IFN- γ et l'absence d'IL-4 [14, 16-18].

3.3.4 Une hypersécrétion de cytokines inflammatoires

L'IFN- γ , en activant les macrophages conduirait à une hypersécrétion de cytokines inflammatoires IL-6 et TNF- α et une activation incontrôlée et non spécifique des phénomènes de phagocytose [9].

L'ensemble de ces cytokines sécrétées expliquerait la plupart des manifestations cliniques et biologiques rencontrées lors d'un SAM, telles que la fièvre (TNF- α , IL-1, IL-6), les cytopénies (TNF- α , IFN- γ), l'hypertriglycémie (TNF- α), l'élévation des enzymes hépatiques (TNF- α , IL-1, FasL), l'hémophagocytose (IFN- γ , GM-CSF) et participerait à l'amplification de l'activation cellulaire [19].

3.4 Epidémiologie

Le SAM peut survenir à tout âge, sans réelle prédominance de sexe.

L'incidence du SAM chez les enfants est de l'ordre de 1 par million et par an en Scandinavie, soit un enfant atteint pour 50000 naissances [20]. Très peu de données sont disponibles pour le SAM de l'adulte. Dans une étude portant sur 2634 myélogrammes effectués entre 1982 et 1987 à l'hôpital Johns Hopkins à Baltimore aux Etats-Unis, 22 malades (0,8%), âgés en moyenne de 47,9 ans avaient un syndrome hémophagocytaire [21]. L'incidence du SAM de l'adulte est très vraisemblablement sous estimée. En effet, une ponction sternale faite systématiquement chez 20 patients non immunodéprimés, hospitalisés en service de réanimation pour un choc septique et ayant une thrombopénie inexpliquée, a mis en évidence une hémophagocytose chez 12 d'entre eux (60%) [22].

3.5 Etiologies

3.5.1 SAM primaires

Sous le terme de SAM primaire sont regroupées des pathologies héréditaires du système immunitaire, caractérisées par une activation des macrophages et des lymphocytes T.

Les anomalies génétiques, responsables d'anomalie de la cytotoxicité des lymphocytes T et des cellules NK, sont connues pour certains de ces syndromes. Quatre maladies sont bien individualisées [11].

3.5.1.1 Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (LHF)

La lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, décrite en 1952 par Farquhar et Claireaux est la maladie prototype des syndromes hémophagocytaires. Son incidence est de 1 sur 50 000 naissances.

Cette affection se caractérise dès l'enfance (<1an) par un syndrome d'hémophagocytose qui peut parfois apparaître plus tard dans la vie (>20 ans). L'enfant peut développer spontanément ou suite à une infection un SAM sévère avec des signes neurologiques dès les premiers jours de vie. Les manifestations dermatologiques de ce syndrome sont rapportées avec une grande variabilité dans 6-65% des cas [23]. Il s'agit habituellement d'une éruption érythémateuse maculopapuleuse mais un purpura, une érythrodermie, des éruptions morbilliformes, des nodules et des lésions acrales ont été décrites [24]. Les lésions ne sont pas spécifiques de même que les biopsies cutanées. La LHF est rapidement fatale en l'absence de traitement [25].

La forme principale, LHF 2, autosomique récessive, est liée à des mutations situées sur le chromosome 10q22, de la perforine, une protéine effectrice majeure de la cytotoxicité (**figure 2**) [26]. Le défaut de cytotoxicité des LT CD8+ empêcherait la lyse des cellules présentatrices d'antigènes exprimant à leur surface un antigène viral ou bactérien, et par conséquent entretiendrait une activation permanente d'une population lymphocytaire dirigée vis-à-vis de cet antigène [27].

Une autre forme rare, LHF 3, autosomique récessive, a été identifiée. Elle est liée à des mutations du gène MUNC 14-3, qui code pour une protéine intervenant dans les étapes précoces de sécrétion des granules cytotoxiques (**figure 2**). Les patients auraient une fonction cytotoxique résiduelle.

Une troisième forme LHF 4 est liée à des mutations du gène STX11, codant pour la syntaxine 11, une protéine intervenant dans des phénomènes d'exocytose des granules cytotoxiques (**figure 2**).

3.5.1.2 Syndrome de Griscelli

Le syndrome de Griscelli se caractérise par un albinisme partiel, un syndrome d'hémophagocytose et des signes neurologiques (hypertension intra-cranienne, spasticité, hémiparésie, paralysie faciale, syndrome cérébelleux, hypotonie, retard psychomoteur, encéphalopathie). Il existe un déficit immunitaire combiné sévère responsable d'infections bactériennes récidivantes cutanées, ORL et respiratoires.

Les manifestations cutanées peuvent permettre d'évoquer ce syndrome. Le terme albinisme partiel est utilisé pour désigner une hypopigmentation secondaire à un défaut de transfert, par les mélanosomes, de la mélanine vers les kératinocytes. L'hypomélanose est souvent assez discrète. Les cheveux, les cils et les sourcils ont une teinte argentée. L'examen microscopique d'un cheveu révèle des amas de mélanine de taille variable avec une répartition irrégulière sur la tige pileuse prédominant dans la médulla. La biopsie cutanée montre en microscopie optique un nombre normal de mélanocytes ovales et hyperpigmentés mais une distribution irrégulière des mélanosomes matures au sein de la couche basale et des kératinocytes adjacents pauvres en pigment. En microscopie électronique, on observe des mélanocytes avec des mélanosomes à disposition périnucléaire. Des lésions granulomateuses nécrosantes, pseudo-lupiques et mutilantes ont été rapportées [28].

Ce syndrome, à transmission autosomique récessive, résulte de mutations du gène RAB27A (SGP2) qui code pour une « small GTPase ». Cette protéine est indispensable à la voie des granules cytotoxiques contenant granzymes et perforine des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK (**figure 2**). Elle participe aussi au transport des mélanosomes le long du squelette d'actine (ce qui explique l'albinisme).

Deux autres gènes sont impliqués : MYO5A (SGP1), mélanophiline MLph (SGP3) [29] (**figure 2**).

3.5.5.3 Syndrome de Chediak-Higashi

La maladie de Chediak-Higashi est définie par un albinisme partiel oculo-cutané, une neutropénie et une susceptibilité aux infections bactériennes. Le tableau hématologique est sévère avec une hémophagocytose, une organomégalie fébrile et un syndrome méningé. Il existe une photophobie et un nystagmus modéré.

Le diagnostic est évoqué devant la constatation d'inclusions gris-vertes ou azurophiles de 0,5 à 4 µm de diamètre dans les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes. L'hypopigmentation est habituellement modérée et les cheveux ont des reflets gris-argentés, avec à l'examen microscopique du cheveu des amas de pigments mélaniques irréguliers de grande taille. Les enfants meurent de lymphopathie au cours de la première ou deuxième décennie. Seul 10-15% des patients atteignent l'âge adulte avec une symptomatologie neurologique s'aggravant progressivement (ataxie, neuropathie, détérioration intellectuelle...).

C'est une affection autosomique récessive liée à des anomalies du gène localisé sur le chromosome 1 (1q42-44). Ce gène récemment identifié est LYST-CHS1 et régule aussi la

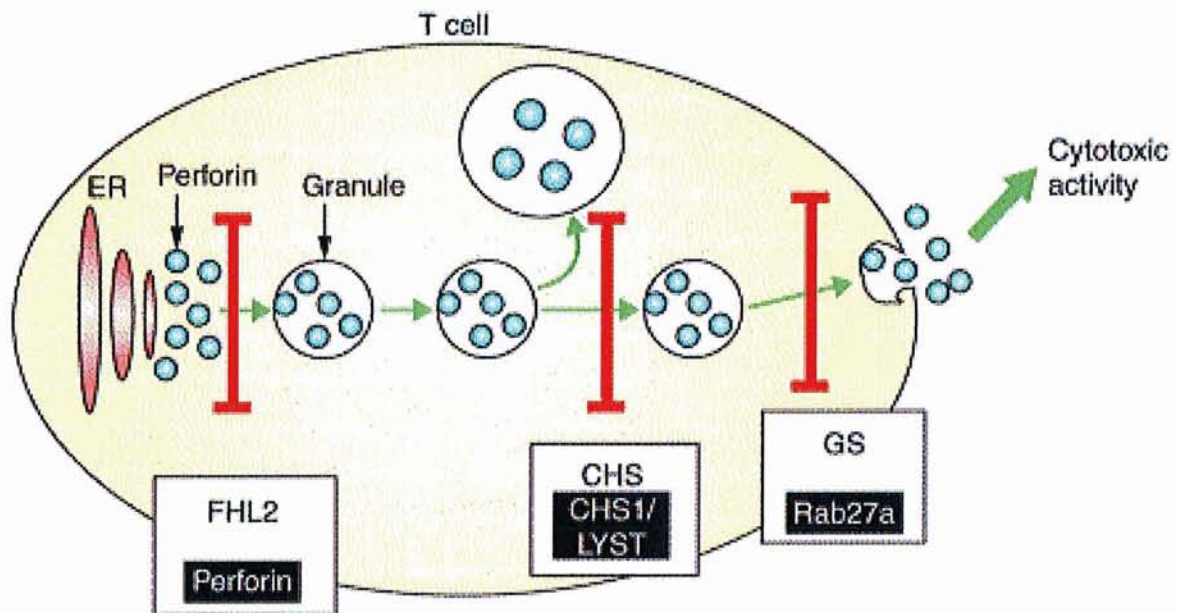
production et le trafic des granules cytotoxiques. Il existe une anomalie de fusion des membranes lysosomiales ce qui provoque la formation de lysosomes géants dans toutes les cellules [30].

3.5.5.4 Syndrome de Purtilo

Le syndrome de Purtilo, ou syndrome lymphoprolifératif lié à l’X (XLP), est rare, touche uniquement les garçons, et se caractérise par une réaction anormale au virus d’Epstein-Barr [31]. L’infection débute généralement par une mononucléose infectieuse fatale dans plus de la moitié des cas. Les patients survivants développent un déficit immunitaire global (T, B, NK) compliqué d’un syndrome lymphoprolifératif malin dans 30 % des cas avec souvent un syndrome d’hémophagocytose. L’incidence est évaluée à 1/1000000 avec une évolution constamment fatale avant l’âge de 40 ans.

Une vascularite cutanée avec un aspect clinique de parapsoriasis varioliforme, associée à une atteinte neurologique, a été décrite comme révélatrice d’un syndrome de Purtilo [32].

L’anomalie génomique se situe dans la région Xq26-27 correspondant à des anomalies du gène SAP/SH2D1A. Ce gène code pour une protéine adaptatrice de la régulation de la signalisation intracellulaire, de la famille SLAM (signaling lymphocyte activator molecule), utilisé par les lymphocytes et les cellules NK [33]. Il a été démontré que les cellules NK de ces patients ont un défaut de production et d’excrétion des granules cytotoxiques suggérant le rôle de SAP dans ces mécanismes de cytotoxicité.



Current Opinion in Immunology

Figure 2 : Représentation schématique de la sécrétion des granules cytotoxiques au sein d'un lymphocyte T et anomalies génétiques conduisant à un défaut de cytotoxicité, responsables de la lymphohistiocytose hémophagocytaire de type 2 (FHL2), du syndrome de Chediak-Higashi (CHS) et du syndrome de Griscelli (GS) [15].

3.5.2 SAM secondaires

Ils s'opposent aux SAM primaires par l'absence d'anomalie génétique héréditaire identifiée [34]. Le SAM peut être secondaire à de multiples pathologies infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. Il révèle une pathologie sous-jacente au moins une fois sur quatre [35]. Une étiologie n'est pas retrouvée dans près de 20% des cas [27]. Le tableau 1 résume l'ensemble de ces étiologies.

Infection virale	28,4%
• HSV	2,9%
• EBV	6,9%
• CMV	10,5%
• VIH	8,8%
Autres infections	20,6%
• Bactéries	13,1%
• Mycobactéries	2,3%
• Parasite/champignon	5,2%
Néoplasie	29,7%
• Lymphome	19,9%
• Autre hémopathie	8,2%
• Cancer Solide	1,6%
Maladie systémique	7,2%
Sans étiologie	18,0%
Héréditaire	6,2%
Pronostic vital	49% de décès

Tableau 1 : Etiologies du SAM

(d'après l'analyse des 8 plus grandes séries : Risdall 1979 [6], Reiner 1988 [21], Albert 1992 [36], Wong 1992 [35], Tiab 1996 [37], Sailler 1997 [38], Kaito 1997 [39]).

3.5.2.1 Infections

Les infections sont la cause la plus fréquente de SAM réactionnel. Elles sont répertoriées sous le terme d' « infection-associated haemophagocytic syndrome » (IAHS). La méta-analyse des 8 plus grandes séries publiées entre 1979 et 1987 réalisée par Karras et Hermine a montré que le SAM est secondaire à une infection dans 49% des cas [27] (**Tableau 1**). Presque toutes les infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires ont été associées au SAM [40]. Les plus fréquemment incriminés sont les virus du groupe herpès (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV-6), puis les mycobactéries, les bactéries intracellulaires et pyogènes, et les parasites. Le **tableau 2** résume l'ensemble des pathogènes incriminés.

Il est parfois difficile d'imputer la survenue d'un SAM à une infection, car l'agent infectieux pourrait juste jouer un rôle déclencheur sur un terrain immunologique particulier comme dans les SAM primaires. De plus, l'immunodépression engendrée par le SAM est propice aux infections secondaires, rendant le diagnostic étiologique difficile. Un grand nombre de cas (60%) survient sur un terrain de déficit immunitaire acquis tel qu'une infection par le VIH, un traitement immunosuppresseur, une chimiothérapie anti-cancéreuse, une splénectomie, une transplantation d'organes [41]. Cependant, un SAM secondaire à une infection virale (VAHS)

peut survenir chez tout patient indemne de pathologie sous-jacente ou d'immunodépression [42, 43]. Enfin, plusieurs infections peuvent être en cause en même temps (EBV+parvovirus B19, VIH+HHV8, HHV6+CMV) [36, 44].

La réponse immunitaire étant altérée par le SAM, les sérologies virales peuvent être faussement négatives et se positiver ultérieurement, il faut donc réaliser des dosages par PCR, Southern Blot ou hybridation in situ [41].

Infections virales	Infections bactériennes	Infections parasitaires et fongiques
HSV-VZV EBV CMV HHV6-HHV8 Parvovirus B19 Adénovirus-entérovirus HAV, HCV HIV Oreillons-Rubéole <i>Myxovirus parainfluenzae</i> Dengue Hantaan virus Cocksackie B5	<i>Hemophilus influenzae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis, avium</i> <i>Salmonella typhi</i> <i>Borrelia burgdorfei</i> Leptospirose, Brucellose <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Ehrlichiose <i>Coxiella burnetti</i> Rickettsiose Syphilis Pneumocoque <i>Legionella pneumophila</i> Staphylocoque Enterobacter <i>Serratia marcesens</i> Bacilles Gram -	Babésiose Leishmaniose Toxoplasmose Paludisme Strongyloïdiase Pneumocystose <i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Penicillium marneffe</i>

Tableau 2 : Agents infectieux responsables de SAM secondaires, extrait de l'article écrit par Pradalier et al [34].

3.5.2.2 Néoplasies

Le SAM peut révéler ou compliquer la néoplasie. Une néoplasie est incriminée dans 30% des cas d'après la méta-analyse des 8 plus grandes séries publiées entre 1979 et 1987 réalisée par Karras et Hermine (**Tableau 1**) et dans 28% des cas, il s'agit d'une hémopathie maligne. Les lymphomes non-hogkiniens prédominent, de phénotype T, souvent anaplasique CD30+, ou NK [27]. Un certain nombre présentent un lien physiologique avec l'infection par EBV.

L'association d'un SAM à une néoplasie est assez rare et s'observe à des stades avancés ou métastatiques. Plusieurs cancers solides sont rapportés : cancers des voix aéro-digestives (

nasopharynx, poumons, estomac), de l'appareil uro-génital [45], de la prostate [46], trois cas de mélanome métastatique [47], transformation leucémique d'un mycosis fungoïde [48].

3.5.2.3 Maladies de système et maladies inflammatoires

Le SAM a été décrit au cours de plusieurs maladies de système ou inflammatoires, répertoriées dans le **tableau 3**. La maladie de Still et le lupus érythémateux systémique sont les plus fréquentes [49, 50]. C'est une complication rare, mais grave. L'immunodépression induite par la maladie elle-même et exacerbée par les traitements immunosuppresseurs peut favoriser l'apparition d'un SAM. Deux facteurs déclenchants sont retrouvés : une poussée de la maladie et/ou une infection dans respectivement 70% et 47% des cas en cas de maladie de Still ou de lupus érythémateux systémique, dans 25% et 88% des cas pour les autres maladies de système [49]. Il est parfois difficile de différencier l'un de l'autre [27].

Le SAM peut aussi révéler la maladie de système comme nous le verrons dans la partie suivante.

Relativement fréquent	Rare ou exceptionnel
Lupus érythémateux systémique Maladie de Still Arthrite chronique juvénile Maladie de Castelman	Maladie de Kikuchi Sclérodermie systémique Polyarthrite rhumatoïde Dermatomyosite Connectivite mixte Syndrome de Sjogr�n Maladie inflammatoire du tube digestif Maladie de Kawasaki Polyarthrite rhumato�ide Sarcoïdose Panniculite histiocytaire cytophagique Maladie de Weber-Christian Maladie de Horton Hypergammaglobulinémie D et fièvre périodique Pyoderma gangrenosum [51]

Tableau 3 : Maladies systémiques et inflammatoires responsables de SAM secondaires.

3.5.2.4 Médicaments

Des cas isolés de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse associée à un syndrome hémophagocytaire ont été observés. Cependant, la distinction entre ces deux syndrome n'est pas évidente. Lambotte et al rapportent deux cas où respectivement, un glycopeptide et la trimethoprim-sulfamethazone étaient incriminés. A chaque fois, au 9ème et au 10ème jour du traitement, apparaissaient des symptômes de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (fièvre, exanthème, adénopathies cervicales et cytolyse) avec une pancytopenie sans hyperéosinophilie et des images d'hémophagocytose médullaire. L'arrêt du traitement associé à une corticothérapie générale pour un cas et à des IgIV pour l'autre, permettaient une rémission rapide [52].

D'autres médicaments ont été imputés comme facteurs déclenchant tels que la phénytoïne, l'acide valproïque, une nutrition parentérale contenant des solutions lipidiques [27], l'interferon α [38], la salazopyrine, le méthotrexate ou encore l'aspirine [53], mais les arguments diagnostiques et chronologiques ne sont pas toujours très pertinents.

3.6 Clinique

La présentation clinique est très peu spécifique.

Le début est souvent brutal, et l'association des signes est souvent trompeuse. Tous les intermédiaires existent, depuis un patient apyrétique présentant un bilan biologique sensiblement normal jusqu'au tableau de syndrome d'hémophagocytose grave entraînant le décès en quelques jours.

L'ensemble des signes cliniques est présenté dans le **tableau 4** qui résume les séries publiées entre 1979 et 2002 [44].

Etude	Ridall 1979	Reiner 1988	Albert 1992	Wong 1992	Tiab 1996	Sailler 1997	Tsuda 1997	Kaito 1997	DeKerguenec 2001	Emmegger 2002	TOTAL
Nombre	19 E+A	23 A	45 E +A	40 E+A	23 E+A	99 E+A	23A	34A	30A	57A	393
Age moyen (Ecart-type)	ND (nn-61a)	47,9a (22-77a)	ND (1m-80a)	ND (1-84a)	ND (6m-75a)	50a (3j-92a)	44,4a (20-77a)	44,4a (15-80a)	ND (16-85a)	45,2a (16-82a)	
Fièvre (%)	100	100	100	100	100	61	100	100	100	89	95,0
HMG (%)	53	39	73	ND	50	39	ND	67	80	44	55,6
SMG (%)	26	35	60	30	76	37	35	62	63	61	48,5
ADP (%)	21	48	40	25	33	30	70	41	ND	64	41,3
Peau (%)	21	26	ND	12,5	21	3	26	ND	ND	45	22,0
Neuro (%)	10	ND	0	0	13	7	0	ND	10	ND	5,7

Tableau 4 : Signes cliniques du SAM [44]

3.6.1 Fièvre et signes généraux

La fièvre est présente dans 100% des cas, sauf dans deux études comportant des biais de recrutement [38, 54]. Elle peut atteindre 40°C avec des frissons, mais n'a pas de profil particulier. Elle s'accompagne souvent d'une altération de l'état général parfois profonde, avec asthénie extrême et amaigrissement important. Une fièvre inexpliquée est le plus souvent révélatrice du SAM.

3.6.2 Hépatomégalie, splénomégalie et adénopathies périphériques

Une hépatomégalie et une splénomégalie sont retrouvées dans respectivement 55,6% et 48,5% des patients. L'hépatosplénomégalie est plus fréquente chez les enfants que chez les adultes [27], et les adénopathies périphériques plus souvent observées chez les adultes indemnes de pathologie préexistant au SAM [55].

Cette organomégalie correspond à une infiltration tissulaire par des lymphocytes et des macrophages.

3.6.3 Signes cutanés

Au cours du SAM, les lésions cutanées sont présentes en moyenne chez 22% des patients et dans 12,5% à 55,6% des cas selon les auteurs [6, 27, 35, 49, 50, 56]. Elles sont plus fréquentes chez les enfants [37, 55]. Cependant, elles sont rarement décrites avec précision, et il existe peu de données histologiques.

Sont rapportés des rashes maculeux [6], maculo-papuleux [35] ou oedémateux [57], des ecchymoses, des purpuras, des nodules, des ulcérations [23, 35, 57], des urticaires [53] et des panniculites [50, 57, 58]. Smith et al ont détecté des images de cytophagocytose et d'érythrophagocytose sur 9 des 14 biopsies cutanées réalisées chez 10 patients atteints de SAM. L'étude immunohistochimique révélait des macrophages CD68+ [57].

La panniculite histiocytaire cytophagique est un signe cutané spécifique de SAM, mais peut survenir isolément. Elle a été décrite par Winkelmann et Bowie en 1980 [59]. C'est une hypodermite lobulaire dont l'histologie est spécifique. Cliniquement, il existe des nouures et des nodules de siège et de taille variables. Les lésions peuvent être de couleur variée, chaudes et douloureuses à la palpation. Un aspect ecchymotique peut être évocateur. Une ulcération ou une fistulisation peuvent se produire. L'image histologique montre une infiltration de la

graisse par des histiocytes bénins CD68+, avec des images de cytophagocytose et d'érythrophagocytose [60]. La panniculite histiocyttaire cytophagique peut être associée à un lymphome T hypodermique dont le diagnostic est souvent difficile ; il faut alors réaliser une étude du réarrangement du gène du récepteur pour l'antigène des lymphocytes T sur la biopsie cutanée [61]. Certains auteurs pensent même que ces deux entités appartiendraient au spectre clinico-biologique d'une même maladie [62].

3.6.4 Signes neurologiques, digestifs, pulmonaires, cardiaques

Les signes neurologiques (convulsions, prostration, méningoencéphalite, neuropathie, hypertension intracrânienne) sont presque exclusivement observés chez les enfants (20-33%) [37]. L'analyse du liquide céphalorachidien montre un certain degré d'hypercellularité à type de lymphocytose polymorphe et/ou d'hyperprotéinorachie, même chez des patients asymptomatiques.

Les signes digestifs sont inconstants et non spécifiques. Une douleur abdominale, de la diarrhée, des nausées et des vomissements peuvent être observés [36].

Les signes pulmonaires sont rares, mais peuvent parfois dominer le tableau clinique. Une toux, une dyspnée et en imagerie, un infiltrat interstitiel ou une pleurésie sont décrits [53].

Les signes cardiologiques sont occasionnels et non spécifiques [53].

3.6.5 Signes de défaillance multiviscérale

Ils peuvent apparaître en cours d'évolution et mettre en jeu le pronostic vital. Ils nécessitent un transfert en service de réanimation. Des hémorragies viscérales dans le cadre d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), des collapsus, des détresses respiratoires, des cas de syndrome de détresse respiratoire aigu sont rapportés.

3.7 Biologie

Les anomalies biologiques sont nombreuses et non spécifiques. C'est leur association qui fait évoquer le diagnostic de SAM. L'ensemble des signes biologiques est présenté dans le **tableau 5** qui résume les séries publiées entre 1979 et 2002 [44], tous les paramètres n'ont pas été mesurés. Les chiffres observés peuvent être spectaculaires.

Etude	Ridall 1979	Reiner 1988	Albert 1992	Wong 1992	Tiab 1996	Sailler 1997	Tsuda 1997	Kaito 1997	DeKerguenec 2001	Emmegger 2002	TOTAL
Nombre de patients	19	23	45	40	23	99	23	34	30	57	393
Cytopénies (%)	100	100	89	100	100	ND	100	56	ND	70	89,4
ferritine élevée (%)	ND	ND	ND	ND	90	ND	76	ND	ND	100	91,5
LDH élevées (%)	ND	ND	ND	ND	100	43	96	79	ND	82	80,0
TG élevées (%)	ND	ND	63	ND	100	59	20	ND	100	ND	68,4
BHC anormal (%)	87	87	ND	66	100	59	48	97	100	89	81,4
Fg abaissé (%)	26	52	54	33	66	19	30	ND	ND	62	42,7

Tableau 5 : Signes biologiques du SAM [44]

3.7.1 Cytopénie

Une bicytopénie ou une pancytopénie sont considérées comme constantes (89,4%) et souvent profondes. Les globules rouges et les plaquettes sont les premiers touchés. Le mécanisme de ces cytopénies est à la fois central et périphérique. La thrombopénie est l'anomalie la plus fréquente, d'origine centrale et parfois liée à une coagulation intra-vasculaire disséminée. L'anémie est généralement profonde, normochrome, normocytaire et peu ou pas régénérative. La leucopénie est plus inconstante et tardive, le déficit portant sur les polynucléaires neutrophiles et à un moindre degré sur les lymphocytes [27]. Exceptionnellement, des cas d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ont été rapportés, mais l'étiologie du SAM n'était pas précisée [36, 37].

Des anomalies en rapport avec une étiologie infectieuse peuvent être observées, comme par exemple une lymphocytose hyperbasophile dans le cadre d'une mononucléose infectieuse. L'étude du frottis sanguin peut montrer exceptionnellement des images d'hémophagocytose [63].

Certains auteurs imposent des valeurs seuils en dessous desquelles on peut suspecter un SAM, cependant d'autres précisent que les cytopénies ne sont pas toujours sévères et que les chiffres sont dépendants des maladies sous-jacentes. C'est l'évolution de la cytopénie qui est discriminante et non le chiffre absolu [21, 55].

3.7.2 Hyperferritinémie

La ferritinémie est élevée dans 91,5% des cas et un taux supérieur à 500 µg/L fait partie des critères diagnostiques.

La valeur seuil est discutée et certains auteurs pensent qu'un chiffre supérieur à 10 000 µg/L pourrait être spécifique du SAM en l'absence de maladie de Still. Dans une série de 57 patients ayant présentés 60 épisodes de SAM, une hyperferritinémie supérieure à 10 000 µg/L et une image d'hémophagocytose médullaire étaient exigées comme critères diagnostiques du SAM [54]. 79% des patients présentaient au moins 4 sur 5 des critères diagnostiques de Imakushu. Les auteurs proposaient alors de doser la ferritine pour déterminer les patients à risque de développer un SAM réactionnel lorsqu'ils présentent un syndrome inflammatoire inexpliqué. Puis, de réaliser un myélogramme en cas de chiffre supérieur à 10000 µg/L. L'intérêt serait de débiter le plus rapidement possible le traitement.

Cependant, la valeur de la ferritinémie n'est pas corrélée à la gravité du SAM [64].

La physiopathologie de cette hyperferritinémie n'est pas élucidée. Les hypothèses sont un relargage accru de la ferritine par les macrophages phagocytant les érythrocytes, et/ou un relargage accru par les organes riches en fer, tel le foie [65].

3.7.3 Anomalies du bilan hépatique

Les altérations du bilan hépatique sont très courantes (81,4%). Les transaminases sont en moyenne augmentées à 5 fois la normale, les phosphatases alcalines à 3 fois la normale et la bilirubine à 6 fois la normale [66]. La cytolysse peut être précoce et parfois sévère prédominant sur les ALAT. La cholestase est fréquente, souvent plus tardive et associée à un pronostic plus défavorable [27, 55]. Une diminution modérée du facteur V à 70% de la normale peut être observée, témoignant d'une insuffisance hépato-cellulaire.

3.7.4 Hypertriglycémie

L'hypertriglycémie, avec augmentation des VLDL sans hypercholestérolémie, est retrouvée en moyenne chez 60,5% des patients. L'activité de la lipoprotéine lipase, enzyme clé du métabolisme des triglycérides qu'elle hydrolyse en monoglycérides et acides gras libres, est diminuée en phase active de la maladie [67].

3.7.5 Troubles de l'hémostase

On note essentiellement une hypofibrinémie (42,7%), soit isolée, soit associée à un allongement du TP et du TCA, voire une réelle CIVD pouvant entraîner des complications hémorragiques fatales [27]. Elle serait liée à la sécrétion par les macrophages d'un activateur du plasminogène [36].

L'hypofibrinémie est une anomalie fréquente des SAM primaires et fait partie des critères diagnostiques de Henter.

3.7.6 Augmentation des LDH et de la β 2 microglobuline

L'augmentation des LDH est presque constante (80%) et traduit la lyse cellulaire.

La β 2 microglobuline sérique est toujours augmentée au cours d'un syndrome hémophagocytaire, et la β 2 microglobuline urinaire est corrélée à l'activité de la maladie [68].

3.7.7 Biochimie

L'hyponatrémie est fréquente et secondaire à une probable sécrétion inappropriée d'ADH [27].

3.8 Cytologie et histologie

Elle permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic, mais ne suffit pas pour l'affirmer. C'est une condition nécessaire mais pas suffisante. C'est la confrontation des signes cliniques, biologiques et cyto-histologiques qui permet d'affirmer le diagnostic de SAM.

Cependant, il faut savoir répéter les examens car les images d'hémophagocytose ne sont pas présentes pendant toutes les phases de la maladie [69], et Janka et al ont montré qu'elles étaient retrouvées seulement dans 35% des cas au diagnostic [19] (**figure 2**).

3.8.1 Myélogramme

Le myélogramme est l'examen le plus sensible et le moins invasif pour faire le diagnostic de SAM, mais d'autres examens cytologiques (cytoponction ganglionnaire, biopsie hépatique, examen du liquide d'ascite, du liquide céphalorachidien, biopsie de peau, de poumon..) peuvent être informatifs [27].

On retrouve une moëlle riche avec une infiltration par des monocytes d'aspect cytologique bénin, dont le nombre est discrètement augmenté.

Ces macrophages sont morphologiquement bénins (noyau peu volumineux, à chromatine fine, parfois nucléolé, avec un rapport nucléocytoplasmique bas) et, contiennent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, renfermant des éléments figurés du sang (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques intacts ou partiellement digérés. Une même cellule peut phagocyter plusieurs types cellulaires à la fois. En immunohistochimie, ils sont reconnus par l'anticorps monoclonal anti-CD68.

Cependant, il faut rappeler que l'hémophagocytose est un phénomène physiologique et pour certains auteurs, le pourcentage de macrophages en hémophagocytose est un critère diagnostique important ($> 2\%$ pour Wong et al [35], et $> 3\%$ pour Tsuda et al [55]). Aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et le gravité de la maladie [37]. Imakushu [2] et Henter [20] demandent une image d'hémophagocytose sans notion de pourcentage ; et Henter insiste sur le fait que l'image histologique peut manquer au diagnostic et ne doit pas l'exclure. Il faut donc savoir renouveler le myélogramme. De plus, il révèle dans plus d'un cas sur deux une pathologie associée [37].

3.8.2 Autres biopsies

Des aspects comparables à ceux du myélogramme sont observés dans les ganglions, la rate, le foie et tout organe atteint tel que le cœur, les poumons, le thymus et le pancréas [69]. Il est quelque fois nécessaire de prélever un autre organe que la moëlle pour apporter la preuve de l'hémophagocytose.

Mais le plus souvent, réaliser une biopsie ostéo-médullaire, ganglionnaire ou hépatique est imposé par le contexte clinique ou le désir de rechercher l'étiologie sous-jacente au SAM.

Par exemple, une biopsie hépatique a permis de porter le diagnostic de la maladie sous-jacente chez 50% des patients de la série de De Kerguenec et al [66].

3.9 Critères diagnostiques

En l'absence des signes spécifiques, c'est l'association de signes cliniques, biologiques et de caractéristiques cyto-histologiques qui permet de poser le diagnostic de SAM. Plusieurs auteurs ont ainsi défini des critères diagnostiques, mais ils ont été établis à partir d'une cohorte d'enfants atteints de SAM primaire et n'ont pas été validés au cours du SAM secondaire, et chez l'adulte.

De plus, chez certains patients les signes sont trompeurs et le déroulement de la maladie insidieux rendant les critères proposés inutilisables. Aussi, les patients développent souvent les critères du SAM progressivement au cours de la maladie [20] (figure 2). Par conséquent, le délai diagnostique est parfois long, en moyenne de 80 jours, avec des extrêmes de 0 à 450 jours [70].

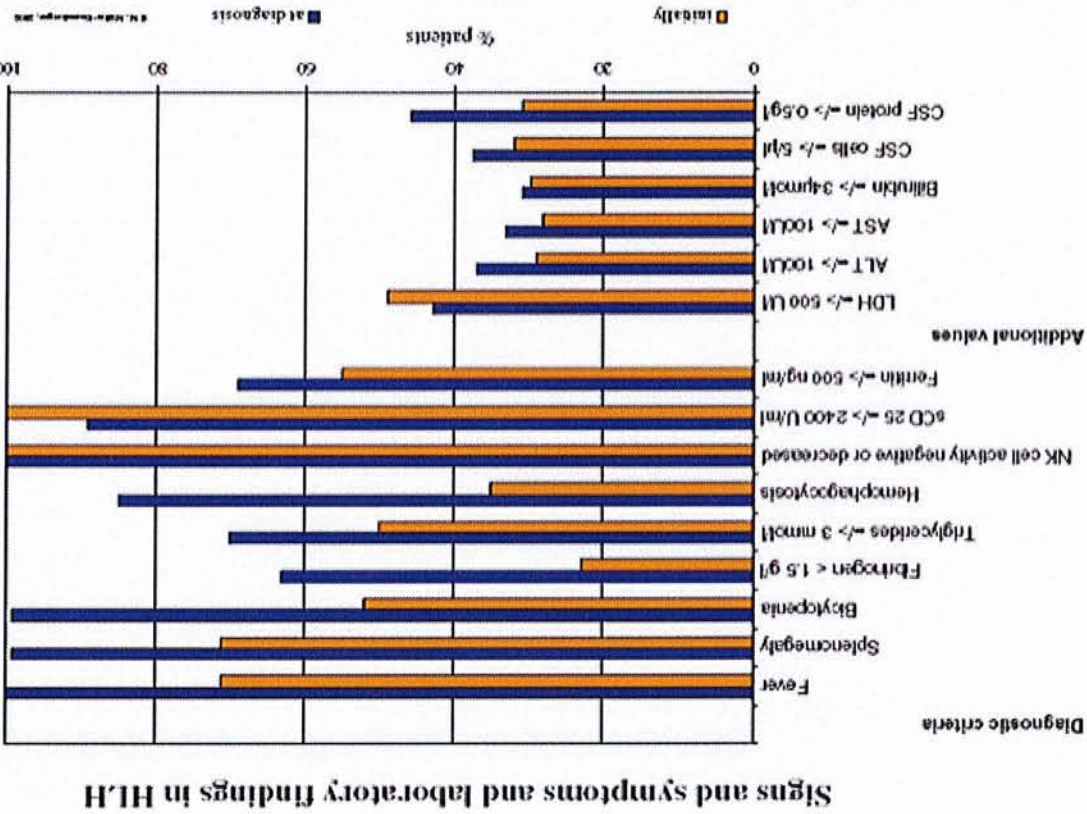


Figure 2 : Signes cliniques et biologiques de 65 patients atteints de syndrome hémophagocytaire au début de la maladie (orange) et au moment du diagnostic (bleu) [19].

3.9.1 Critères de Henter 1991 [71]

Ces critères ont été établis chez une population d'enfants atteints de SAM primaires, et sont largement utilisés pour valider ce diagnostic. Ils sont moins consensuels pour le diagnostic de SAM secondaire de l'adulte.

A. Critères cliniques et biologiques

- Fièvre (≥ 7 jours, pics fébriles $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
- Splénomégalie (≥ 3 cm sous le rebord costal)
- Cytopénie (touchant au moins 2 lignées sanguines et non liée à une hypocellularité ou une dysplasie médullaire) : $\text{GB} \leq 1000/\text{mm}^3$, $\text{Hb} \leq 9 \text{ g/dL}$, plaquettes $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.
- Hypertriglycémie et/ou hypofibrinémie ($\text{TG} \geq 2,0 \text{ mmol/L}$, $\text{Fg} \leq 1,5 \text{ g/L}$)

B. Critères histologiques

- Hémophagocytose médullaire, splénique ou ganglionnaire
- Pas de signe de malignité

3.9.2 Critères de Imashuku 1997 [2]

Imakushu a réalisé une étude préalable entre 1986 et 1995 au Japon chez 82 patients atteints de SAM secondaire, et a montré que l'hypertriglycémie et l'hypofibrinémie étaient présentes respectivement dans seulement 50% et 57% des cas, alors que l'augmentation des LDH et l'hyperferritinémie étaient observées dans 89,7% et 90% des cas. Il a donc proposé des critères diagnostiques pour les syndromes hémophagocytaires secondaires de l'enfant et de l'adulte. Ces critères sont les plus communément utilisés pour les SAM secondaires de l'adulte, mais aucune étude statistique n'a été réalisée pour les valider.

A. Critères cliniques et biologiques

- Fièvre (≥ 7 jours, pics fébriles $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
- Cytopénie (touchant au moins 2 lignées sanguines et non liée à une hypocellularité ou une dysplasie médullaire) : $\text{GB} \leq 1000/\text{mm}^3$, $\text{Hb} \leq 9 \text{ g/dL}$, plaquettes $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.
- Hyperferritinémie et/ou augmentation des LDH (ferritine $\geq 1000 \mu\text{g/L}$, LDH $\geq 1000 \text{ IU/L}$)

B. Critères histologiques

- Hémophagocytose médullaire, splénique ou ganglionnaire

3.9.3 Critères de Tsuda 1997 [55]

Ils ont été proposés en 1997 par Tsuda qui constatait, à partir de l'étude de 23 patients adultes, que les critères de Henter n'étaient pas toujours applicables à l'adulte. Cependant, ces critères n'ont jamais été validés par des études de plus grande envergure. Le nombre d'histiocytes requis a été établi arbitrairement dans le but d'éliminer les étiologies où des images d'hémophagocytose peuvent exister sans réel SAM.

- A. Fièvre élevée depuis plus d'une semaine
- B. Cytopénie progressive inexpliquée affectant au moins deux lignées
- C. Moëlle riche en histiocytes matures ($\geq 3\%$ ou 2500 cellules par microlitres) avec hémophagocytose et/ou hémophagocytose splénique ou ganglionnaire.

Le diagnostic implique que tous les critères soient remplis.

Une recherche d'antécédent familial, d'infection, de néoplasie et d'immunodépression sous-jacente doit être réalisée.

3.9.4 Critères de Kumakura [3]

Kumakura et al ont étudié une série de 17 patients atteints de maladies auto-immunes (six maladies de Still, quatre lupus érythémateux systémique, une périartérite noueuse, un syndrome d'Evans, une sclérodermie systémique, un syndrome de Sjögren, une polyarthrite rhumatoïde, un syndrome de Felty, une connectivite mixte). Contrairement aux autres auteurs, ils ne retiennent pas la fièvre comme critère diagnostique essentiel, puisqu'elle était absente ou peu élevée chez 9 patients. De même, l'hyperferritinémie et l'augmentation des LDH n'étaient pas toujours présentes. Des anticorps anti-cellules hématopoiétiques pouvaient être détectés dans certains cas.

- A. Cytopénies (touchant au moins 2 lignées sanguines et non liée à une aplasie ou une dysplasie médullaire).
- B. Hémophagocytose médullaire, ou splénique, ou hépatique, ou ganglionnaire.
- C. Maladie auto-immune sous-jacente en poussée au moment de l'hémophagocytose.
- D. Exclusion des autres syndromes hémophagocytaires réactionnels à une infection ou à une néoplasie.

3.9.5 Critères de Henter révisés en 2007 [72]

Les cinq critères de la classification de 1991 persistent et s'y ajoutent trois nouveaux critères : une activité *natural killer* altérée, l'hyperferritinémie et un niveau élevé du récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL-2R ou sCD25). En effet, tous les signes ne sont pas présents au début de la maladie sauf, une augmentation de sCD25 dans 90% des cas et une diminution de l'activité NK dans 100% des cas [19]. Cependant, ces dosages ne sont pas encore réalisés en pratique courante.

Ces critères ont aussi été établis à partir d'une population pédiatrique essentiellement atteinte d'une forme primaire.

Le critère 1 ou le critère 2 est nécessaire au diagnostic.

Critère 1

- Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire

Critère 2

5 sur 8 critères sont nécessaires :

- Fièvre (≥ 7 jours, pics fébriles $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)
- Splénomégalie (≥ 3 cm sous le rebord costal)
- Cytopénie (touchant au moins 2 lignées sanguines et non liée à une hypocellularité ou une dysplasie médullaire) : $\text{GB} \leq 1000/\text{mm}^3$, $\text{Hb} \leq 9 \text{ g/dL}$, plaquettes $\leq 100\,000/\text{mm}^3$.
- Hypertriglycémie et/ou hypofibrinogénémie ($\text{TG} \geq 2.0 \text{ mmol/L}$, $\text{Fg} \leq 1.5 \text{ g/L}$)
- Hémophagocytose médullaire, splénique ou ganglionnaire
- Activité *natural killer* diminuée ou absente
- Ferritine $\geq 500 \mu\text{g/L}$
- $\text{sCD25 (sIL-2R)} \geq 2.400 \text{ UI/mL}$

3.10 Diagnostics différentiels

Le syndrome d'activation macrophagique est un diagnostic qu'il faut évoquer devant toute fièvre prolongée, inexpliquée et résistante aux antibiotiques. Il faut alors penser à demander des examens complémentaires discriminants tels que une numération formule sanguine, un dosage des transaminases, de la bilirubine, des triglycérides, de la ferritine et un bilan de la coagulation. Puis, un myélogramme est réalisé, voire répété en cas d'arguments évocateurs [19, 73].

Les diagnostics différentiels principaux sont [19]:

- **Une infection chez un patient immuno-compétent :**

Dans ce cas, c'est la sévérité des symptômes cliniques et biologiques, et surtout leur évolution défavorable qui doit alerter le médecin. Les valeurs du taux de triglycérides et de la ferritine ne sont pas aussi spectaculaires dans un syndrome infectieux banal.

- **Une leucémie aiguë :**

L'association d'une hépatosplénomégalie, de la fièvre et de cytopénies peut faire évoquer ce diagnostic, mais le myélogramme permet de conclure.

- **Un lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ :**

La distinction peut être difficile, même histologiquement, car parfois il existe une infiltration importante d'histiocytes bénins avec seulement quelques grands lymphocytes anaplasiques CD30+ et des marqueurs des lymphocytes T.

3.11 Pronostic

Le SAM est habituellement mortel en l'absence de traitement. Une rémission ou une guérison peuvent être obtenues dans un délai de 1 à 8 semaines après traitement.

Cependant, le **pronostic reste sombre** avec un taux de mortalité élevé dans toutes les séries allant de 22 à 62%, soit 46% en moyenne [6, 21, 36, 38, 39, 55].

Le pronostic du SAM associé à une néoplasie est très péjoratif puisque le taux de mortalité est multiplié par 2 à 3 par rapport aux SAM d'autres étiologies [74]. En cas de maladie de Still et de maladies rhumatismales, il est meilleur (8-22%) [4].

Des **récidives** sont possibles et semblent rapportées plutôt pour les maladies de systèmes (3 maladies de Still [54], LES [36], 16% dans la série de Stéphan et al), et pour certains lymphomes [74].

Le **facteur de bon pronostic** reconnu est l'administration d'un traitement le plus précocement possible.

Des **cas exceptionnels de rémission spontanée** de SAM d'origine virale ont été observés. Larroche et al décrivent le cas d'un homme sans antécédent notable guérissant sans traitement d'un SAM secondaire à une primo-infection à parvovirus B19 et une réactivation à CMV [75]. De même, le cas d'un SAM secondaire à une infection à HHV6 [76].

Kaito et al ont étudié une série de 34 patients atteints de SAM réactionnel toutes étiologies confondues, et ont déterminé des **facteurs de mauvais pronostiques** [39]:

- Age supérieur à 30 ans
- Absence d'adénopathie
- Anémie (Hb < 10g/dL) et thrombocytémie (Pla $< 100.000/mm^3$) à l'admission
- Aggravation de l'anémie et de la thrombocytémie
- Augmentation des phosphatases alcalines (> 740 UI/L) et de la bilirubine totale ($> 1,3$ mg/dL) au cours de l'évolution
- Présence d'une CIVD
- Hyperferritinémie (> 500 μ g/L)
- Néoplasie sous-jacente

Dhote et al ont montré que le décès est corrélé à la présence d'un traitement immunosuppresseur préalable [49].

Selon Emmenegger et al, le taux de ferritine n'est pas corrélé à la sévérité [54, 64].

3.12 Traitements

Comme nous l'avons dit, un traitement précoce est le facteur déterminant d'une bonne évolution [54, 77].

Cependant, le traitement du SAM n'est pas codifié et aucune étude thérapeutique n'a été réalisée en dehors du cadre des hémophagocytoses héréditaires. Le traitement idéal est celui de l'étiologie, mais il faut quelle que soit la cause réaliser des traitements symptomatiques (équilibre des troubles hydroélectrolytiques, correction des cytopénies par transfusions itératives) et un traitement étiologique (antibiotiques et antiviraux dans un SAM d'origine infectieuse, et chimiothérapie pour un SAM secondaire à une néoplasie). Certains auteurs proposent aussi une antibiothérapie probabiliste, un traitement antifongique et/ou anti-herpétique systématiquement pour éviter une surinfection secondaire à l'immunodépression engendrée par le SAM lui-même.

3.12.1 Traitements de l'hémophagocytose

Le **tableau 6** ci-dessous issu de l'article de Larroche et al [70], indique le niveau d'action des différents traitements actifs dans l'hémophagocytose.

Médicaments actifs sur les macrophages	- corticoïdes - vépéside (VP16) - thalidomide - interféron α - immunoglobulines IV (IgIV)
Médicaments actifs sur les lymphocytes T	- ciclosporine - sérum anti-lymphocytaire - interféron α - analogues puriniques - immunoglobulines IV (IgIV)
Diminution de l'hypercytokinémie	- échanges plasmatiques - immunoglobulines IV (IgIV)

Tableau 6 : Niveau d'action des différents traitements actifs dans l'hémophagocytose [70].

3.12.1.1 Les corticoïdes

Ils sont largement utilisés dans le traitement des SAM quelle que soit la cause. Ils inhibent les fonctions lymphocytaires cytotoxiques, la sécrétion des cytokines et les fonctions des cellules dendritiques.

Dans les cas où il existe une atteinte neurologique, la dexaméthasone est utilisée car elle traverse mieux la barrière hématoencéphalique que les autres corticoïdes. En cas de résistance au traitement systémique, des injections intrathécales peuvent être réalisées.

3.12.1.2 Les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV)

Elles permettent l'apport d'anticorps neutralisants dans les SAM d'origine infectieuse, un rôle immunomodulateur dans les SAM liés à un déficit immunitaire, la désactivation des macrophages par blocage des récepteurs et la baisse des lymphocytes T par une diminution de l'activité helper, une augmentation des lymphocytes T supresseurs et une diminution de la sécrétion des cytokines [70].

Emmenegger et al proposent de débiter les IgIV le plus précocement possible, et notamment lorsque le chiffre de ferritinémie est supérieur à 10 000 $\mu\text{g/L}$ dans un contexte clinique

évocateur de SAM, avant même d'avoir la confirmation histologique [64]. Leur efficacité est corrélée à la décroissance de la ferritinémie.

L'efficacité des IgIV est difficile à mettre en évidence car elles sont associées à d'autres thérapeutiques dont les corticoïdes. Seulement quelques observations suggèrent leur efficacité seule [78]. Elles sont efficaces dans 78% des SAM d'origine infectieuse, contre 39% dans les autres étiologies [70].

Des études complémentaires doivent être menées pour déterminer le nombre de cures nécessaires à une bonne évolution.

3.12.1.3 L'étoposide (VP16)

Il assure un contrôle de la prolifération et de la suractivation des histiocytes/macrophages par un effet cytostatique.

Il est utilisé dans les SAM primaires en association aux corticoïdes et à la ciclosporine comme le préconise le protocole HLH-04.

Il est aussi administré dans les SAM secondaires au CMV et à l'EBV. Imakushu et al ont prouvé dans cette indication, une efficacité supérieure du VP16 administré d'emblée par rapport aux autres thérapeutiques chez les enfants [77] et les adultes [79]. La survie à 2,5 ans est de 87,5% dans le groupe ayant bénéficié d'étoposide contre 10,3% dans le groupe sans [79]. De plus l'association de ciclosporine semble prévenir la survenue de complications induites par le VP16 (neutropénie, infection opportuniste) [80].

Il est aussi prescrit de façon empirique en cas d'échec des autres traitements dans les autres indications.

Les limites de son indication sont liées au risque leucémogène qu'il induit.

3.12.1.4 La ciclosporine

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur qui inhibe les fonctions lymphocytaires. De nombreux cas cliniques illustrent son efficacité, mais aucune étude randomisée ne la confirme.

La ciclosporine était efficace en 1^{ère} ligne de traitement et 2^{ème} en ligne chez respectivement 5 et 7 cas de la série de Stéphan et al [53].

Elle exerce aussi un effet antitumoral direct sur les lymphoproliférations T, justifiant sa prescription dans ce contexte.

3.12.1.5 Anti TNF- α

Le TNF α est l'une des cytokines impliquées dans l'activation macrophagique. Même si à ce jour, on ne sait pas quelle cytokine joue un rôle clé, quelques observations montrent une efficacité des traitements anti-TNF α , lorsque les autres thérapeutiques ont échoué. Ainsi, sont rapportées quelques observations : un SAM secondaire à arthrite chronique juvénile [81], un SAM secondaire à une maladie de Still [82], un autre secondaire à un lupus inaugural réfractaire à la corticothérapie, à la ciclosporine et aux IgIV mais résolutif sous etanercept [83] et un autre SAM secondaire à un lupus résistant aux corticoïdes, à la ciclosporine, aux échanges plasmatiques, à la vincristine et au VP16, en rémission après deux cures d'infliximab [84].

Les anti-TNF α sont probablement des traitements d'avenir aussi dans cette indication.

3.12.1.6 Chloroquine

Gong et al ont proposé la chloroquine en cas de SAM secondaire à une infection, à la dose de 20 à 25 mg/kg/j pendant 7 jours (1 ou 2 cures) car cela a paru bénéfique 21 fois sur 27 [85].

3.12.1.7 Daclizumab (anti-CD25)

Le récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R ou sCD25) est augmenté dans le SAM et corrélé à un mauvais pronostic. Le CD25 est exprimé à la surface des LT activés et est la cible du daclizumab, un anticorps monoclonal chimérique utilisé dans la prévention des rejets de greffe allogénique, dans le traitement des GVH et de certaines maladies auto-immunes. Un patient de 51 ans, présentant un SAM cortico-dépendant, a été mis en rémission par le daclizumab [86].

3.12.2 Traitements des SAM primaires

Le traitement des SAM primaires est codifié par les protocoles établis par l'American Histiocyte Society.

Un premier protocole (associant dexaméthasone, etoposide et méthotrexate intra-thécale puis ciclosporine) a été proposé en 1994 (HLH-94) et permettait d'obtenir une survie de 55% à 3 ans [72, 87]. Afin d'améliorer ce résultat un deuxième protocole a été défini en 2004 (HLH-04). Il comprenait un traitement d'induction de 8 semaines associant de la dexaméthasone, de

l'étoposide, de la ciclosporine et du méthotrexate en intra-thécal suivi de bolus de dexaméthasone associé au VP 16 pour au moins 1 an en cas de réponse au traitement d'induction. La ciclosporine était prescrite à la dose de 2 à 5 mg/kg/j, et la dexaméthasone à la posologie de 6 mg/m²/j. En cas d'échec, il proposait une greffe de moëlle allogénique, seul traitement permettant l'éradication de la maladie. Les résultats n'ont pas encore été publiés. (Annexe 3)

3.12.3 Traitements des SAM secondaires

Aucun consensus n'existe concernant le traitement des SAM réactionnels. Le traitement de la cause prime, avec mise en route rapide d'un traitement anti-infectieux en cas de SAM post-infectieux ou d'une chimiothérapie dans les hémopathies malignes responsables de SAM.

Le traitement de l'hémophagocytose elle-même est empirique. Plusieurs auteurs ont testé l'efficacité de l'étoposide, des corticoïdes et de la ciclosporine, avec parfois une certaine efficacité. Les immunoglobulines intraveineuses ont été proposées avec succès notamment dans les SAM post-infectieux.

Les corticoïdes sont proposés surtout dans un contexte évident de pathologie auto-immune avec la crainte de favoriser une infection difficile à maîtriser.

Le VP16, dont l'utilisation répétée peut conduire à une myélodysplasie ou à une leucémie secondaire, est réservé aux lymphomes avec SAM ou aux échecs des autres traitements.

Les traitements d'avenir sont peut-être les anti-TNF α (etanercept et infliximab) mais très peu d'observation ont été rapportées à ce jour.

En l'absence de consensus, et dans l'attente de recommandations établies en fonction de la cause du SAM, Larroche et al proposent le schéma thérapeutique suivant [44]:

- Dans les SAM post infectieux :

En première intention : IgIV sur la base d'une étude rétrospective menée par le groupe d'experts sur les IgIV du Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris [70]. Ils préconisent la dose de 2g/kg et par cure, en réalisant une seule cure. La réponse est rapidement obtenue, dans les 8 jours suivant le début de la cure.

En deuxième intention : une corticothérapie générale par des injections quotidiennes de méthylprednisolone à fortes doses, 500 à 1000 mg/j.

En troisième intention : vépéside et autres thérapeutiques.

Cas particulier de l'EBV : étoposide impérativement comme l'a montré Imakushu et al [77, 79].

- Dans les SAM secondaires à un lymphome :

Dans l'attente de la caractérisation histologique du lymphome : étoposide associé à une corticothérapie générale.

Dans les lymphoproliférations B : anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab).

- Dans les SAM secondaires à une maladie auto-immune ou une maladie inflammatoire :

En première intention, une corticothérapie générale est habituellement efficace en l'absence d'infection associée. Les IgIV peuvent être utilisées dans cette situation.

En deuxième intention, du cyclophosphamide, du G-CSF, de la ciclosporine A ont été proposés [88]. Les anti-TNF semblent prometteurs [89].

L'American Histiocyte Society propose un autre schéma thérapeutique. Ils associent la ciclosporine à la dose de 2 à 5 mg/kg/j à la prednisolone (4 mg/kg/j) ou à la dexaméthasone (6 mg/m²/j). L'apyrexie est généralement obtenue en 1 à 2 jours, et les troubles hématologiques régressent en une huitaine de jours. En cas d'échec, ils proposent le protocole HLH-2004 associant ciclosporine, dexaméthasone et VP16. (**Annexe 3**)

4. Syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique

4.1 Une entité à part : « The Acute Lupus Hemophagocytic Syndrome »

Le premier cas de SAM associé à un lupus érythémateux systémique (LES) a été décrit dans la série de Risdall en 1979. Il s'agissait d'un LES traité par immunosuppresseurs, compliqué d'un SAM secondaire à une infection virale [6].

En 1991, Wong et al, décrivaient un mode de révélation inhabituel du LES. Six patients âgés de 12 à 64 ans, développaient brutalement une pancytopenie fébrile associée à une hémophagocytose médullaire. Les autres signes cliniques et biologiques étaient une hypocomplémentémie, un taux élevé d'anticorps anti-nucléaire, et une vascularite cutanée ou viscérale. Tous les patients répondaient aux critères de l'ARA (American Rheumatism Association). Chaque cas évoluait favorablement sous corticothérapie générale seule. Une nouvelle étiologie de SAM était alors décrite sous le terme de syndrome hémophagocytaire associé à un lupus aigu ou « The Acute Lupus Hemophagocytic Syndrome » (ALHS) [56].

4.2 Physiopathologie

La physiopathologie du SAM au cours du LES n'est pas élucidée. Deux auteurs ont élaboré plusieurs hypothèses pouvant expliquer les syndromes hémophagocytaires secondaires aux maladies auto-immunes (AAHS) [3, 56, 88].

La découverte d'auto-anticorps dirigés contre les cellules hématopoïétiques pendant des épisodes de SAM fait suggérer leur rôle favorisant au cours de l'hémophagocytose. La présence de ces auto-anticorps et de complexes immuns expliquerait la sensibilisation des cellules hématopoïétiques pour les macrophages, qui débuteraient alors une phagocytose incontrôlée. Les nombreuses cytokines secrétées par les lymphocytes T activés, comme dans tout syndrome hémophagocytaire, amplifieraient de façon indépendante l'activation macrophagique.

La **figure 3** extrait de l'article de Kumakura et al [3], illustre ces hypothèses physiopathologiques des AAHS.

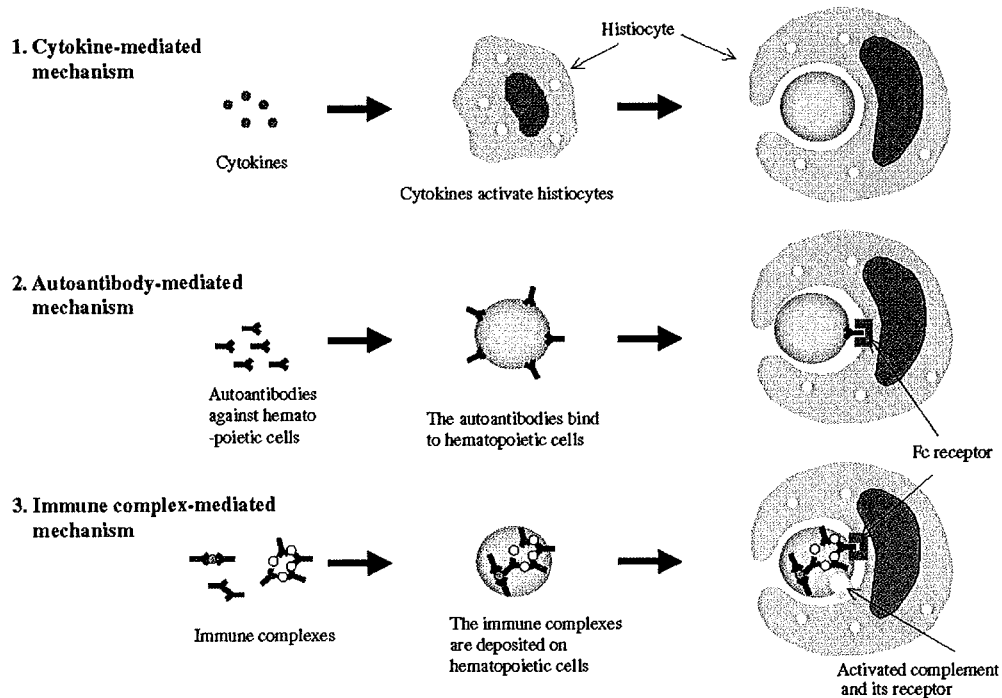


Figure 3 : Hypothèses physiopathologiques conduisant à un syndrome hémophagocytaire au cours d'une maladie auto-immune [3].

4.3 Epidémiologie

Le SAM est rare au cours du LES et probablement sous-estimé.

Wong et al ont observé seulement 6 cas de LES compliqué d'un SAM parmi 250 cas de LES diagnostiqués sur une période de 3,5 ans. La fréquence du SAM réactionnel au cours du LES était donc évaluée à 2,4% [35]. Cependant la rareté des cas de LES rapportés dans les plus grandes séries de SAM (3/99, 2/40, 3/52) est surprenante, il serait responsable de 2 à 5% des syndromes hémophagocytaires. Les cytopénies sont fréquentes et multifactorielles au cours du LES et, un myélogramme est rarement réalisé devant une cytopénie fébrile.

4.4 Revue des cas de la littérature

Nous avons réalisé une revue de la littérature des cas de lupus érythémateux systémique compliqué de SAM. Nous avons recherché les articles dans la base de données Medline en utilisant les mots clés suivants : « hemophagocytic syndrome, haemophagocytic syndrome

hemophagocytosis, macrophage activation syndrome, systemic lupus erythematosus, systemic disease ». La recherche a été complétée par l'étude des cas rapportés dans chaque bibliographie. Une centaine de cas sont décrits entre 1979 et 2008. Nous avons retenu uniquement les cas bien documentés, écrits en anglais et en français, soit 62 cas. Ils sont présentés en **annexe 4** sous forme d'un tableau résumant les caractéristiques cliniques, biologiques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives.

Nous avons observé une nette prédominance féminine (56 femmes, 5 hommes, et 1 cas non précisé), un âge moyen au diagnostic du SAM de 30,3 ans (3-77ans) et 13 cas pédiatriques.

4.4.1 Etiologies

Etiologie du SAM	Nombre de cas	Pourcentage
Lupus incriminé	51/62	82,2%
SAM inaugural de lupus	25/62	40,3%
Lupus en poussée	26/62	41,9%
Infections	11/62	17,7%
Lymphome	1/62	1,6%
Décès	6/62	9,6%

Tableau 7 : Etiologies du SAM au cours du LES après analyse de 62 cas de la littérature.

4.4.1.1 SAM inaugural de LES : ALHS

Le SAM et le LES étaient diagnostiqués simultanément dans 25 cas. Ces observations illustrent le mode de révélation rare du LES décrit par Wong et al : « The acute lupus hemophagocytic syndrome » (ALHS) [56].

Deux cas de ALHS étaient aussi contemporains d'une autre étiologie : l'un d'une grossesse [90] et l'autre d'une infection virale à CMV [91].

De plus, la présence d'un SAM inaugural de LES engendrait un retard de diagnostic dans 3 observations (n°41, 44, 46). Chez le malade 44, le diagnostic de LES était porté après le premier épisode de SAM lorsque au moins 4 critères de l'ARA étaient constatés, et chez le malade 46, à la récurrence du SAM. Pour le patient 41, le diagnostic de maladie de Kikuchi était retenu dans un premier temps.

Dans d'autres cas, des signes de LES préexistaient au SAM depuis quelques mois, mais n'étaient pas assez nombreux pour retenir le diagnostic. Il faut donc savoir les rechercher pour évoquer un ALHS.

4.4.1.2 SAM réactionnel à une poussée de LES

Une poussée de LES était responsable de 26 cas parmi les 62 étudiés.

Le SAM survenait en moyenne après 5,3 ans d'évolution du LES, avec des écarts importants allant de 1 mois à 16 ans.

Tous les patients sauf deux (n°14,57) étaient traités par un ou plusieurs immunosuppresseurs : corticothérapie orale à des doses très variables de 5 mg/j à 2mg/kg/j pour les cas documentés, cyclophosphamide, ciclosporine, aziathropine, méthotrexate. Certains étaient sous anti-paludéen de synthèse ou anti-inflammatoire non stéroïdien. Un cas était associé à une infection par le VIH.

Dans ce contexte, l'activité de la maladie et l'immunodépression induite par les traitements sont les facteurs déclenchants du SAM.

Dhote et al ont remarqué que le LES et la maladie de Still étaient très fréquemment responsables du SAM (72% des cas), alors que pour les autres maladies de système, une infection était le facteur déclenchant du SAM (88% des cas) [49].

4.4.1.3 SAM réactionnel à une autre cause au cours du LES

Un SAM peut survenir au cours d'un LES inactif, et est alors secondaire soit à une infection, le plus souvent virale, soit à une néoplasie, ou encore à l'immunodépression induite par le traitement.

Parmi les cas étudiés, sept infections virales (HSV, CMV, Parvovirus B19, rubéole et 3 indéterminées), trois infections bactériennes (*Proteus mirabilis*, *Mycobacterium avium*, indéterminée), une infection probable indéterminée, et un lymphome T étaient diagnostiqués. La responsabilité de la grossesse était évoquée chez la patiente 59.

Cinq SAM secondaires à une infection virale ou bactérienne, survenaient chez des patients présentant un lourd traitement immunosuppresseur (association de corticoïdes et de cyclophosphamide ou de ciclosporine). Nous constatons donc de nouveau, le rôle prédisposant au SAM de l'immunodépression sous-jacente.

4.4.2 Clinique

	Revue des cas de LES		SAM toute cause confondue
	Nombre de cas	Pourcentage	
Fièvre	61/62	98,3%	95 %
HMG	20/57	35,0%	55,6%
SMG	14/57	24,5%	48,5%
ADP	21/57	36,8%	41,3%
Peau	23/57	40,3%	22%

Tableau 8 : Signes cliniques observés dans les SAM secondaires au LES comparés à ceux observés quelle que soit la cause du SAM.

4.4.2.1 Aucun signe spécifique

L'analyse des cas de la littérature montre que les signes cliniques caractéristiques des syndromes hémophagocytaires sont tous constatés dans le cas particulier du SAM secondaire à un LES.

La fièvre est constante (98,3% des cas), une hépatomégalie est constatée dans 35,0% des cas, une splénomégalie dans 24,5% des cas, et des adénopathies périphériques chez 36,8% des patients. Par contre, la fréquence de l'organomégalie en particulier celle de la splénomégalie, semble inférieure dans le cas du SAM associé au LES. Nous pouvons penser que cette différence est significative, puisque la présence d'une organomégalie est dépendante de l'étiologie du SAM. Elles sont plus courantes dans les syndromes hémophagocytaires associés aux lymphomes et aux infections, causes majeures de SAM.

D'autres signes étaient souvent observés : pulmonaires, cardiaques, rénaux, articulaires et digestifs. Ils appartiennent au cortège des signes d'une poussée lupique. Cependant, ils n'étaient pas toujours présents et leur absence engendrait un retard diagnostique du LES.

Par contre, les signes neurologiques étaient quasi-absents. Seulement, 3 observations (n° 40,30,16) les rapportaient.

Des signes de défaillance multiviscérale étaient observés dans certains cas nécessitant un transfert en réanimation médicale.

Toute la difficulté du diagnostic est liée à la grande similitude des signes cliniques d'une poussée de LES et d'un SAM. La fièvre, l'altération de l'état général, une éruption cutanée, une organomégalie sont des signes communs aux deux situations cliniques.

C'est l'association des signes cliniques et biologiques qui font donc suspecter le SAM au cours du LES.

4.4.2.2 Certaines lésions cutanées peuvent être trompeuses

Les atteintes cutanées étaient plus fréquentes dans les SAM secondaires au LES (40,3%) que dans les SAM toutes étiologies confondues (22%). Cependant, les signes constatés correspondaient le plus souvent à des lésions lupiques : une éruption malaire [56, 90, 92-95], une éruption prédominant sur les zones photoexposées [93], des ulcérations buccales [90, 93-96], un purpura [97] , une vasculite [35, 56, 95], un exanthème maculeux ou psoriasiforme [21, 55, 93, 98] ou une panniculite [50, 58, 99].

Mais, les lésions cutanées étaient parfois trompeuses et, lorsqu'une biopsie était réalisée, elles pouvaient correspondre à une manifestation de SAM.

Ainsi, 2 cas de panniculite étaient rapportés avec une image histologique mixte de panniculite lupique (hypodermite lobulaire lymphocytaire aiguë) et de panniculite histiocytaire cytophagique (présence d'histiocytes hémophagocytaires CD68+)[58, 99].

De même, une patiente lupique atteinte d'un SAM secondaire à une infection par parvovirus B19 présentait un érythème facial associé à des ulcérations labiales, et à des lésions maculeuses, érythémateuses, violacées et infiltrées du cuir chevelu, du visage et du haut du dos. La biopsie cutanée d'une lésion révélait une atteinte hémophagocytaire [92].

Ainsi, les signes cutanés d'un SAM peuvent correspondre à un diagnostic différentiel des éruptions lupiques.

4.4.3 Biologie

	SAM au cours du LES		SAM toute cause confondue
	Nombre de cas	Pourcentage	Pourcentage
Bicytopénie ou pancytopénie	60/60	100%	89,4%
hyperferritinémie	42/44	95,4%	91,5%
LDH augmentés	36/39	92,3%	80%
Hypertriglycérémie	26/29	89,6%	68,4%
Anomalies du BH	38/47	80,8%	81,4%

Tableau 9 :Signes biologiques observés dans les SAM secondaires au LES comparés à ceux observés quelle que soit la cause du SAM.

4.4.3.1 Certaines anomalies doivent alerter

L'analyse des cas de la littérature montrait une bicytopénie ou une pancytopénie dans 100% des cas, une hyperferritinémie dans 95,4% des cas, une augmentation des LDH dans 92,3% des cas, une hypertriglycérémie dans 89,6% des cas et des anomalies du bilan hépatique dans 80,8% des cas.

Les **cytopénies** sont des manifestations biologiques fréquentes au cours du LES, mais sont généralement modérées. Les pancytopénies sont présentes dans moins de 10% des cas et sont rarement profondes. Or, au cours du SAM secondaire au LES, les cytopénies sont souvent sévères avec en moyenne [95]: leucocytes $2.10^9/L$, plaquettes $98.10^9/L$, hémoglobine 8,5g/dL. De plus, dans l'anémie hémolytique auto-immune, le taux de réticulocytes est élevé et le test de Coombs positif, ce qui n'est pas le cas dans le SAM.

L'**hyperferritinémie** est rare au cours du LES, traduisant exceptionnellement un syndrome inflammatoire, témoin d'une activité de la maladie [100]. Donc, l'hyperferritinémie dans un contexte clinique évocateur est un bon signe biologique de SAM au cours du LES. Il faut cependant penser à doser la ferritine et demander un résultat rapide.

L'**hypertriglycérémie** et l'**augmentation des LDH** étaient très fréquentes lorsqu'elles étaient mesurées. Or, ces deux anomalies biologiques ne sont pas classiquement observées

dans les poussées lupiques (exceptionnellement, l'hypertriglycémie peut être contemporaine d'un syndrome néphrotique lupique). Nous pouvons donc penser, qu'elles sont de bons arguments diagnostiques du SAM secondaire au LES dans un contexte clinique évocateur.

Une perturbation importante du **bilan hépatique** n'est pas habituelle au cours du LES et peut être secondaire aux traitements utilisés et non à la maladie elle-même. Cependant, de nombreuses pathologies entraînent une cytolysé ou une cholestase. Ainsi, c'est l'association des anomalies hépatiques aux autres signes biologiques qui constitue un bon argument de SAM.

Les **troubles de la coagulation**, telles qu'une hypofibrinémie ou une CIVD étaient exceptionnellement retrouvés.

Une pancytopénie, une hyperferritinémie et une hypertriglycémie sont inhabituelles au cours du LES, et doivent faire évoquer un SAM.

4.4.3.2 Importance du dosage des anticorps et des fractions du complément sérique

Le dosage des anticorps antinucléaires (AAN) et des anticorps anti-DNA natifs (DNA) étaient positifs dans respectivement 100% (34/34) et 84,7% (39/46) des cas et une hypocomplémentémie existait dans 77,2% (34/44). Au moins une de ces anomalies immunologiques était présente toutes les fois où le LES était incriminé dans la responsabilité du SAM.

Dans le cas particulier, où le LES ne préexistait pas au SAM (25 cas de ALHS), le dosage des fractions du complément sérique, des AAN et des anticorps anti-DNA natifs permettait le plus souvent de porter le diagnostic de ALHS, devant un tableau clinique peu spécifique.

Lorsqu'une étiologie infectieuse ou lymphomateuse étaient diagnostiquées, le plus souvent ces paramètres étaient négatifs ou non documentés.

Il faut donc dans le bilan étiologique d'un SAM doser les AAN, les anticorps anti-DNA natifs et les fractions du complément sérique.

Un cas particulier mérite d'être souligné. Ishii et al ont rapporté le cas d'une conversion des anticorps anti-DNA natifs en anticorps anti-Sm et anti-RNP au cours d'un SAM secondaire à une poussée lupique. Ils ont suggéré que cette modification d'anticorps pouvait être le facteur favorisant d'une hémophagocytose au cours du lupus, de la même façon que les anticorps anti-Sm seraient plus fréquemment présents dans la psychose au cours du lupus pour certains auteurs [98]. Dans un autre cas, l'ALHS était caractérisé par la présence d'anti-DNA natifs et d'anti-Sm [63]. Ces hypothèses mériteraient d'être confirmées.

4.4.4 Cytologie/Histologie

4.4.4.1 Aucune différence

Dans tous les cas, des images d'hémophagocytose étaient observées et confirmaient le diagnostic. Un critère de nombre d'histiocytes en hémophagocytose n'était pas exigé, quelques cellules suffisaient aux auteurs pour retenir le diagnostic. Un myélogramme a permis d'identifier l'hémophagocytose dans tous les cas, sauf chez le patient n°2, où l'hémophagocytose et le lymphome T ont été découverts sur une biopsie ostéo-médullaire et l'autopsie. Pour le patient n°30, c'est une biopsie ostéo-médullaire qui a permis d'identifier une infection à *Mycobacterium avium*. Le frottis sanguin du patient n°38 a révélé des images d'hémophagocytose.

4.4.4.2 Hémophagocytose sous-estimée au cours du lupus

Morales-Polanco et al ont étudié le myélogramme de 10 patients lupiques au cours d'un épisode de cytopénie. Dans 7 cas, ils ont observé des histiocytes en hémophagocytose sans signes d'activité de la maladie lupique ou de tableau clinique évocateur de SAM [101]. La signification de cette observation n'est pas élucidée. Et, elle ne doit pas dissuader de réaliser un myélogramme devant une suspicion clinique de SAM.

4.4.5 Critères diagnostiques

Les critères les plus fréquemment utilisés pour le diagnostic de SAM secondaire sont ceux d'Imakushu et de Kumakura.

Les critères d'Imakushu sont effectivement pertinents après l'analyse clinique et biologique des cas de la littérature de LES compliqué de SAM. En effet, la fièvre associée à une

bicytopénie ou une pancytopénie sont toujours retrouvées, une hyperferritinémie et une augmentation des LDH sont très fréquentes, et ils n'imposent pas de pourcentage minimal requis pour les histiocytes en hémophagocytose. Cependant, le critère d'hypertriglycémie qui semble discriminant n'y est pas.

Les critères de Kumakura, définis pour les SAM associés à une maladie auto-immune, sont adaptés au SAM inaugural de LES ou au SAM secondaire à une poussée lupique.

Les critères de Henter modifiés en 2007 semblent appropriés, par la présence de tous les signes les plus fréquemment retrouvés au cours du SAM associé au LES, dont notamment l'hypertriglycémie. Cependant, les dosages du sCD25 et de l'activité *natural killer* ne sont pas réalisés en pratique courante.

4.5.6 Pronostic et évolution

4.5.6.1 Un faible taux de mortalité

L'étude des cas de la littérature a montré un taux de mortalité de 9,6%, soit un chiffre très inférieur à la moyenne constatée toutes causes de SAM confondues (49%).

6 décès sur 62 cas ont eu lieu, chez des patients de 15 à 77 ans. Les causes étaient un lymphome [21], 4 cas de ALHS [3, 50, 96, 102] et 1 cas de SAM compliquant un LES évoluant depuis 7 mois [102]. 4/25 cas de ALHS (16,0%) étaient mortels, ce qui montre la gravité de ce mode de révélation du LES.

4.5.6.2 Facteurs pronostiques

Dhote et al ont étudié les facteurs de mauvais pronostic chez 24 SAM associés à des maladies de système dont 14 lupus. De façon significative, l'absence d'adénopathie périphérique, l'absence de thrombopénie et l'existence d'un traitement immunosuppresseur au moment du diagnostic étaient corrélés à une augmentation du risque de mortalité [49].

4.5.6.3 Evolution à long terme

Lambotte et al sont les seuls à avoir étudié le devenir à long terme de patients présentant un LES compliqué d'un SAM [95]. 12 patients étaient suivis, dont 5 pendant 8 ans après l'épisode de SAM. Sur ces 5 patients, un était décédé de sepsis 15 mois après le diagnostic de ALHS, 4 présentaient des poussées répétées de LES imposant de poursuivre une

corticothérapie à doses élevées et un traitement immunosuppresseur. 7 patients étaient suivis au moins 4 ans. Tous avaient nécessité une dose de 0,5mg/kg/j de prednisone pendant en moyenne 15 mois, et 5 d'entre eux à des doses supérieures à 60mg/j pendant plus de 2 mois. Les traitements immunosuppresseurs adjoints étaient cyclophosphamide (4/7), azathioprine (3/7), mycophénolate mofetil (2/7). Les effets secondaires étaient nombreux. 3 patients avaient présenté une récurrence de SAM 1 à 4 ans après le premier épisode, sous corticothérapie orale à une dose de 10 à 35 mg/j. Une récurrence imposait la prescription de cyclophosphamide. Dhote et al ont aussi rapporté 4 cas de récurrences dans une série de 14 LES compliqués de SAM. Les récurrences semblaient plus fréquentes dans cette étiologie que dans les autres maladies de système [49].

Ainsi, l'apparition d'un SAM au cours d'un LES semble définir une forme sévère de LES, avec un risque de récurrence, et des poussées lupiques fréquentes difficiles à contrôler par un traitement immunosuppresseur prolongé.

4.5.7 Traitements

4.5.7.1 Les différents traitements prescrits

4.5.7.1.1 Les corticoïdes

Une corticothérapie générale seule était initialement prescrite dans 28 cas permettant une rémission dans 23 cas. Une récurrence était observée. 2 décès étaient constatés, et l'ajout de ciclosporine dans deux cas et de G-CSF dans un autre permettaient une rémission. De la méthyprednisolone en bolus de 500 à 1000 mg/j pendant 3 jours ou de la prednisolone et de la prednisone à la dose de 1 à 2 mg/kg/j par voie intraveineuse ou quelques fois orale étaient utilisées. Ce traitement était poursuivi à doses décroissantes après rémission.

Les SAM secondaires aux maladies de système semblent bien répondre aux corticoïdes seuls. Dans une série de 21 SAM, une rémission a été observée chez 15 malades sous corticothérapie seule [53]. Les patients avec une réponse insuffisante, répondaient à l'ajout de ciclosporine.

Le cas particulier d'une rémission sous lipostéroïdes a été publié. Ce sont des corticoïdes incorporés dans des microsphères lipidiques, qui sont phagocytées par les macrophages et

diminuent ainsi leurs fonctions [94]. Ce mode d'administration des corticoïdes amplifierait leur efficacité.

4.5.7.1.2 Les IgIV

Les IgIV sont utilisées pour le traitement de certaines complications secondaires au LES. Rauova et al ont réalisé une revue de la littérature des indications des IgIV dans le LES [103]. La plupart des articles publiés ne sont que des cas isolés ou de courtes séries. Schématiquement, l'efficacité des IgIV ne fait aucun doute en cas de purpura thrombopénique immunologique sévère. Elles peuvent aussi être utiles en cas d'anémie hémolytique auto-immune grave, en cas d'anti-facteur VII acquis, dans le syndrome lupus anticoagulant-hypoprothrombinémie avec syndrome hémorragique, dans le syndrome catastrophique des anti-phospholipides associé au lupus. Des bénéfices ponctuels ont été rapportés dans d'autres indications : certaines formes cutanées résistantes aux autres thérapeutiques, myélofibrose, atteintes neurologiques. L'indication est controversée dans la néphropathie lupique.

Dans notre revue des cas de la littérature, les IgIV seules étaient prescrites chez 11 patients. Elles étaient efficaces pour 5 d'entre eux, mais dans trois observations une étiologie infectieuse était retrouvée. Pour les 6 autres malades, l'ajout d'une corticothérapie générale et d'un autre immunosuppresseur (cyclophosphamide : 1 cas, ciclosporine : 1 cas) était nécessaire. Les IgIV seules ne semblent donc pas toujours efficaces dans le traitement du SAM secondaire à une poussée lupique.

4.5.7.1.3 Autres traitements

Une association de traitement était prescrite d'emblée dans 20 cas : corticothérapie générale et IgIV (9/20, 2 décès, 2 récurrences, 1 échec), corticothérapie générale et un ou plusieurs traitements parmi les IgIV, la ciclosporine (4/20), le cyclophosphamide (4/20), l'étoposide (2/20), le G-CSF (1/20), des échanges plasmatiques (2/20, inefficace).

Chez 5 patients (n°10,39,42,52,54), le cyclophosphamide permettait d'observer une rémission du SAM. Ainsi, Lambotte et al suggèrent de l'utiliser en 2^{ème} ligne de traitement lorsque le SAM est résistant aux corticoïdes [95].

Dans 3 observations, une escalade thérapeutique avait abouti à la prescription d'un traitement spécifique des cytokines, et entraînait une rémission. L'etanercept après échec de la corticothérapie générale, des IgIV et de la ciclosporine avait permis une rémission dans un cas de SAM secondaire à une poussée lupique [83], et l'infliximab après échec de la corticothérapie associée aux échanges plasmatiques, puis à la ciclosporine, puis à la vincristine, à l'étoposide et au G-CSF dans un autre cas de SAM associé à une poussée lupique [84]. De même, un cas de ALHS était traité par rituximab après échec des corticoïdes, des IgIV, de l'étoposide et de la ciclosporine [95].

Dans 6 observations de SAM secondaire à une infection virale ou bactérienne, une rémission était obtenue grâce à la diminution du traitement immunosuppresseur et à l'ajout d'IgIV.

Un traitement probabiliste par antibiothérapie et aciclovir était fréquemment prescrit.

4.5.7.2 Proposition de schéma thérapeutique

Papo et al suggèrent le schéma thérapeutique suivant [50]:

- Lorsqu'un IAHS survient au cours d'un lupus traité par immunosuppresseurs, une diminution de ce traitement et la prescription d'une antibiothérapie probabiliste ou documentée et/ou d'un traitement antiviral sont recommandées.
- Lorsque le SAM est secondaire à une poussée lupique ou inaugural du lupus et un IAHS éliminé, un traitement spécifique du LES est recommandé. Une corticothérapie générale est prescrite en première intention.
- Dans les situations moins caricaturales où l'étiologie du SAM n'est pas clairement identifiée, les IgIV peuvent être prescrites et associées si besoin à un traitement anti-infectieux probabiliste. L'ajout d'une corticothérapie est parfois nécessaire. Cette attitude est aussi soutenue par Dhote et al [49].

4.8 Conduite à tenir en cas de suspicion de SAM au cours d'un LES

En cas de suspicion de SAM au cours du LES, soit le plus souvent en cas de fièvre inexpliquée, ou de pancytopénie fébrile, il faut :

- Doser les triglycérides, la ferritinémie, les LDH et les enzymes hépatiques pour confirmer l'hypothèse du SAM, puis, réaliser un myélogramme pour affirmer le diagnostic.
- Doser les AAN, les anticorps anti-DNA natif et les fractions du complément sérique afin de vérifier s'il existe une poussée de LES.
- Rechercher scrupuleusement une étiologie infectieuse.

Le traitement doit ensuite être débuté le plus rapidement possible.

5. Discussion : particularités de l'observation

5.1 Un terrain prédisposé ?

Comme nous l'avons vu dans la revue de la littérature, aucun élément clinique, biologique ne permettent à l'heure actuelle de présager de la survenue d'un syndrome d'activation macrophagique au cours du LES. Nous savons qu'il s'agit d'une complication sévère et probablement sous-estimée.

Notre patiente présentait cependant une corticodépendance à 20 mg/kg/j (soit 0,4 mg/kg/j) depuis deux ans, constituant un facteur prédisposant au syndrome d'activation macrophagique.

L'antécédent familial de lupus n'est semble t'il pas corrélé à une sévérité particulière de LES.

5.2 Une présentation clinique trompeuse

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les signes cliniques du LES et du SAM peuvent se confondre. Les manifestations articulaires et musculaires étaient au premier plan chez notre patiente qui ne pouvait plus marcher. Les doigts apparaissaient oedématisés, les mains étaient chaudes. La première hypothèse diagnostique était celle d'une poussée lupique articulaire, peut-être favorisée par une infection sous-jacente étant donnée l'existence de pics fébriles, et non d'une fièvre permanente.

Seules les données biologiques nous ont orienté vers un syndrome d'activation macrophagique.

5.3 Une biologie fortement évocatrice de SAM

Dans notre observation, c'est l'hypertriglycémie qui a été le premier signe évocateur de SAM. La cytolyse majeure et l'augmentation des LDH étaient des arguments supplémentaires, nous imposant de réaliser un myélogramme en urgence.

Par contre, nous étions surpris de ne pas constater au moins deux cytopénies. Seule une anémie normochrome, normocytaire et arégénérative était présente. Les plaquettes avaient nettement diminué par rapport aux analyses antérieures, mais le chiffre était insuffisant pour considérer qu'il s'agissait d'une thrombopénie. Peut-être étions-nous au début du syndrome hémophagocytaire, et comme nous l'avons vu précédemment, les signes biologiques apparaissent progressivement au cours de l'évolution du SAM. De plus, aucun argument ne

permettait d'attribuer cette anémie à une autre cause : pas d'anémie chronique inflammatoire, pas d'insuffisance rénale chronique, pas d'hémorragie chronique, pas d'hémolyse auto-immune.

Le résultat du myélogramme montrant quelques cellules en hémophagocytose et l'hyperferritinémie confirmaient quelques jours plus tard le diagnostic.

5.4 Diagnostics différentiels

La présentation initiale de la maladie pouvait faire évoquer plusieurs diagnostics différentiels :

- Une poussée lupique favorisée par une infection

En l'absence des résultats biologiques, cette hypothèse était la plus vraisemblable. On pouvait suspecter une infection virale expliquant l'échec de l'antibiothérapie, ou une pyélonéphrite devant l'association d'une rétention d'urine et de la fièvre. Le cortège des signes généraux et cutanéo-articulaires était alors rapportés au lupus lui-même.

- Un syndrome de chevauchement entre un lupus et une dermatomyosite

Un syndrome de chevauchement regroupe une proportion variable de signes pouvant correspondre à une ou plusieurs connectivites majeures parmi le lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, la dermatomyosite et la polyarthrite rhumatoïde.

Dans l'observation présente, les myalgies invalidantes, l'œdème des mains, l'érythème des pommettes et des paupières supérieures pouvaient être des signes de dermatomyosite. De plus, l'élévation des enzymes musculaires (CPK, LDH et transaminases) pouvait coïncider avec une nécrose musculaire. Par contre, l'hypertriglycémie n'était pas expliquée dans ce contexte.

- Une maladie de Kawasaki

La maladie de Kawasaki ou syndrome adéno-cutanéomuqueux est une vascularite des artères de petit et moyen calibre qui affecte préférentiellement l'enfant. Les critères diagnostiques habituels comprennent une fièvre inexpliquée et au moins quatre symptômes sur cinq parmi : un exanthème polymorphe, des modifications des extrémités telles qu'un érythème ou un œdème des paumes et des plantes, ou une desquamation à point de départ péri-unguéal, une rougeur conjonctivale bilatérale, des signes muqueux à type de lèvres fissurées, langue framboisée, pharyngite, et des adénopathies cervicales non suppurées. Cette maladie est rare

chez l'adulte, et la présentation clinique présente quelques particularités [104]. La fréquence des critères cardinaux est similaire chez les enfants et chez l'adulte, mais certains symptômes sont plus courants. Des arthralgies et des myalgies sont retrouvées dans 61,2% des cas, touchant les poignets, les genoux, les coudes, les chevilles, et les épaules. L'atteinte est bilatérale et globalement symétrique. Au plan biologique, la vitesse de sédimentation est élevée dans 87,5% des cas et la CRP dans 100% des cas. Une hyperleucocytose, une thrombocytose sont notées dans 74% et 63% des cas, une anémie hypochrome et microcytaire est parfois présente. Une élévation des transaminases est retrouvée dans deux tiers des cas, avec une hyperbilirubinémie. L'hyponatrémie est transitoire. Les anticorps anti-nucléaires sont toujours négatifs.

Ainsi, une maladie de Kawasaki pouvait être évoquée devant l'association d'une fièvre inexpliquée, d'arthromyalgies invalidantes, d'œdème des extrémités, d'une langue décapillée, d'une cytolysé hépatique avec un syndrome inflammatoire. Mais certains signes manquaient, et cette hypothèse n'expliquait pas les autres anomalies biologiques.

Enfin, aucune de ces hypothèses ne permettait d'expliquer toutes les anomalies cliniques et biologiques présentes, notamment l'existence d'une hypertriglycémie majeure.

Avant même le résultat du myélogramme, l'hypothèse diagnostique retenue était un syndrome d'activation macrophagique compliquant un lupus érythémateux systémique. L'origine de ce syndrome hémophagocytaire n'était pas déterminée, pouvant être soit une infection, soit le lupus lui-même, ou encore ces deux hypothèses simultanément.

5.5 Choix du traitement

L'antibiothérapie prescrite par le médecin traitant était arrêtée en raison de son inefficacité.

Une corticothérapie systémique à haute dose était prescrite dans le but de traiter la poussée de lupus érythémateux systémique et le syndrome d'activation macrophagique.

Les IgIV s'imposaient devant la possibilité d'une infection virale ou bactérienne à l'origine du SAM.

5.6 Evolution favorable

L'évolution clinique initiale était défavorable, émaillée de complications infectieuses telles qu'un herpès labial, une candidose orale et une infection urinaire à *Escherichia coli*. Ces

infections étaient vraisemblablement liées à l'immunodépression induite par le SAM lui-même et le traitement prescrit.

L'évolution biologique puis, clinique ultérieure était rapidement favorable.

5.7 Choix du traitement d'entretien

L'objectif était de contrôler la maladie lupique initialement cortico-dépendante après un épisode de SAM et, d'éviter une récurrence. Comme nous l'avons vu aucun consensus n'existe.

En l'absence d'atteinte rénale, le cyclophosphamide n'était pas indiqué. Le méthotrexate est indiqué en cas de lupus à manifestation articulaire prédominante, mais n'a jamais été prescrit en cas de SAM.

Nous avons donc opté pour la poursuite des IgIV en cures mensuelles et une décroissance très progressive de la corticothérapie générale. Aucune récurrence de SAM ou de poussée lupique n'a été observée après 18 mois.

6. Conclusion

Nous venons de voir que le syndrome d'activation macrophagique peut être un mode de révélation rare du lupus érythémateux systémique et une étiologie de fièvre inexpliquée au cours de l'évolution de cette maladie de système. Il est important de connaître ces hypothèses diagnostiques car, les signes cliniques du SAM et du LES peuvent être confondus, et seuls des examens biologiques tels que la ferritinémie, le dosage des triglycérides et des enzymes hépatiques peuvent orienter vers le diagnostic. La découverte d'images d'hémophagocytose sur le myélogramme permettra de conclure.

L'apparition d'un syndrome hémophagocytaire au cours d'un LES semble définir une forme sévère de la maladie, avec un risque accru de poussées lupiques fréquentes difficiles à contrôler par un traitement immunosuppresseur prolongé.

Le traitement n'est pas codifié. Lorsque le LES est actif, l'apparition d'un SAM peut être considérée comme une manifestation spécifique du lupus et être traitée comme telle. Par contre, lorsque le SAM survient alors que le lupus est inactif, il faut traquer une autre étiologie, et principalement une étiologie infectieuse.

Annexe 1 : Classification des histiocytoses

D'après la classification du Groupe de travail de « The Histiocyte Society and World Health Organization Committee on Histiocytic /Reticulum Cell Proliferation » [1]

1. Affections de comportement biologique variable

1.1. Associées aux cellules dendritiques (ou cellules dendritiques immatures)

Histiocytoses langerhansiennes

Histiocytoses auto involutives (histiocytose de Hashimoto-Pritzker, histiocytose céphalique)

Xanthogranulome juvénile et affections associées

Xanthoma disseminatum

1.2. Associées aux macrophages (ou cellules dendritiques matures)

Syndromes hémophagocytaires (lymphohistiocytose familiale ou réactionnelle)

Réticulohistiocytose (Maladie de Rosai-Dorfman)

Maladie d'Erdheim-Chester

2. Pathologies malignes

Leucémie aiguë monocyttaire (LAM5)

Leucémie myélomonocytaire aiguë et chronique

Histiocytose maligne

Histiocytosarcome

Lymphome histiocytique

Annexe 2 : Classification des syndromes hémophagocytaires

/ Classification of HPS [3]

1. Syndromes hémophagocytaires primitifs / Primary HPS

Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale / Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)

2. Syndromes hémophagocytaires secondaires (réactionnels) / Secondary (reactive) HPS

1) Syndrome hémophagocytaire associé à une infection/ Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)

- . Syndrome hémophagocytaire associé à une virose/ Virus-associated hemophagocytic syndrome (VAHS)
- . Syndrome hémophagocytaire associé à une infection bactérienne/ Bacteria-associated hemophagocytic syndrome (BAHS)
- . Autres infections: par exemple,, fongique, malaria, leishmaniose, histoplasmosse, toxoplasmosse

2) Syndrome hémophagocytaire associé à une affection maligne/ Malignancy-associated hemophagocytic syndrome (MAHS)

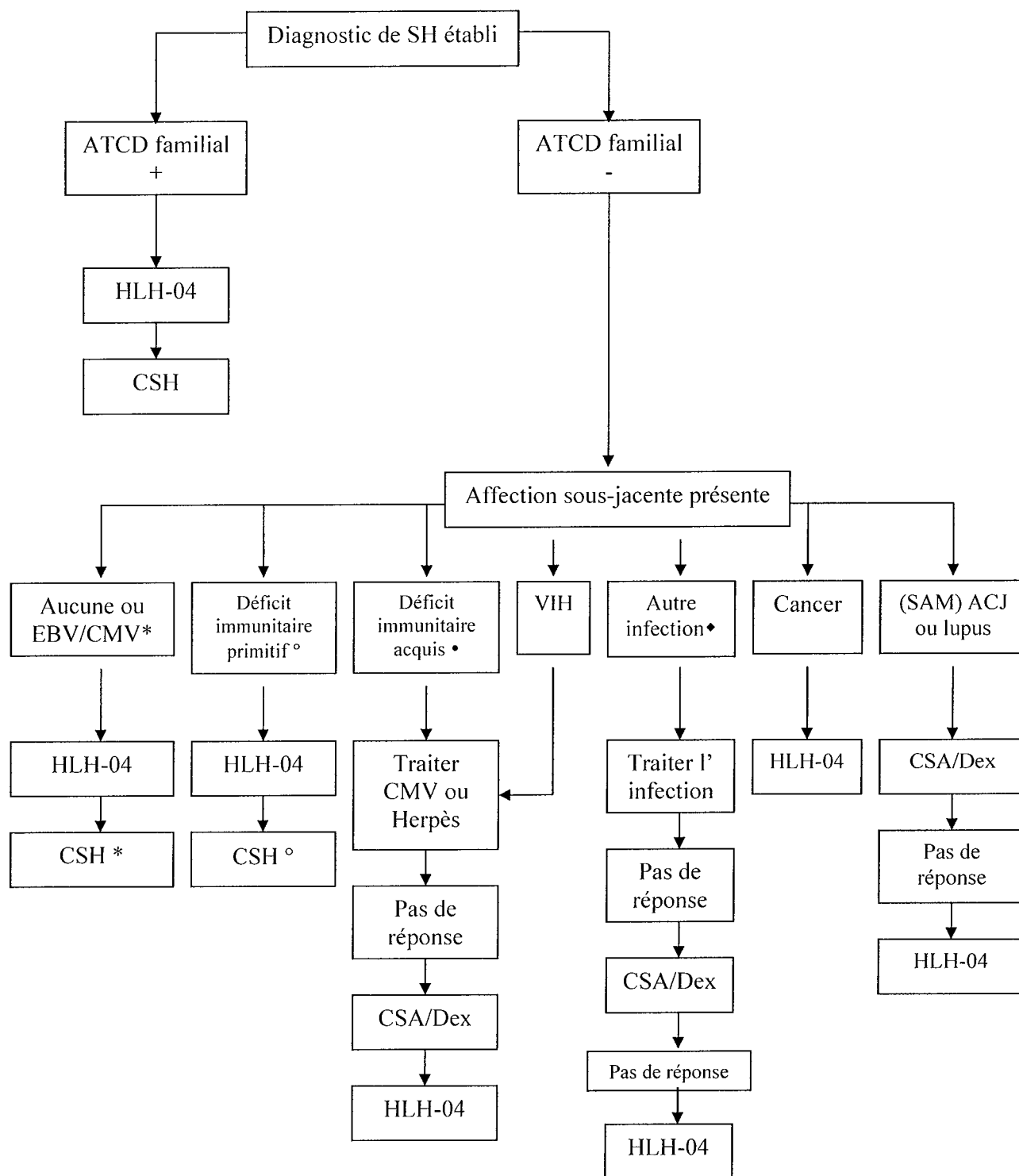
- . Syndrome hémophagocytaire associé à un lymphome/ Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome (LAHS)
- . Autres affections malignes : myélome multiple, leucémie aigüe, mycosis fungoïde, mélanome, carcinome hépato-cellulaire

3) Syndrome hémophagocytaire associé à une maladie auto-immune/ Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome (AAHS)

4) Autres

- . Médicaments
- . Maladies lysosomales, maladie de Kawasaki, maladie de Kikuchi, maladie de Chediak-Higashi

Annexe 3 : Algorithme du traitement d'un syndrome hémophagocytaire proposé par l'American Histiocyte Society en 2004 (HLH-04) [72]



HLH : lymphohistiocytose hémophagocytaire ; SH : syndrome hémophagocytaire ; HLH-04 : Protocole de traitement de l'HLH 2004 ; CSH : greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ; ACJ : Arthrite chronique juvénile ; CSA : ciclosporine ; Dex : Dexaméthasone.

* Rechercher les mutations génétiques. Une infection par EBV, CMV, herpès, parvovirus pouvant masquer une HLH, il ne faut pas attendre le résultat des tests pour débiter un le protocole HLH-04.

Une CSH est recommandée pour tout patient âgé de plus de 2 ans, avec une atteinte du système nerveux central, une réponse insuffisante après 8 semaines de traitement par HLH-04 ou une rechute, et tout patient ayant une mutation homozygote du gène de la perforine, MUNC13-4, XLP, et gènes de la syntaxine.

° Syndrome de Griscelli et Chediak-Higashi, XLP, et maladie de Kawasaki. Une CSH est nécessaire pour les trois premières maladies, et pour la maladie de Kawasaki en cas de mauvaise réponse au protocole HLH-04.

• Transplantation d'organe et de moëlle osseuse.

♦ Infections bactériennes et fongiques, leishmaniose, malaria

Annexe 4 : Tableaux résumant 62 cas de lupus érythémateux systémique compliqué de syndrome d'activation macrophagique.

1^{er} tableau : Caractéristiques cliniques.

F : femme
H : homme
HMG : hépatomégalie
SMG : splénomégalie
ADP : adénopathie
A : arthralgies
ND : Non documenté
+ : Présent ou augmenté
- : Absent ou diminué

2^{ème} tableau : Caractéristiques biologiques.

BH : Bilan hépatique
TG : triglycémie
Ct : dosage du complément sérique
AAN : Anticorps antinucléaire
DNA : Anticorps anti-DNA natif

3^{ème} tableau : Caractéristiques étiologiques, thérapeutiques et évolutives.

Δt lupus : Durée d'évolution du lupus avant le diagnostic de SAM
PSL : Prednisolone
mPSL : Méthylprednisolone
CT : Corticothérapie générale
ATB : Antibiothérapie
CYP : Cyclophosphamide
CsA : Ciclosporine A
IgIV : Immunoglobulines intra-veineuses
APS : Anti-paludéen de synthèse
MTX : Méthotrexate
ALHS : Acute lupus hemophagocytic syndrome
BAHS : Bacteria-associated hemophagocytic syndrome
VAHS : Virus-associated hemophagocytic syndrome

Auteur/Année	N°	Age/Sexe	Fièvre	HMG	SMG	ADP	Peau	Autres
Reiner 1988 [21]	1	28/F	+	+	-	-	Rash maculeux	poumon
	2	77/F	+	+	+	-	-	-
	3	50/F	+	-	-	-	Rash	-
Wong 1991 [56]	4	12/F	+	+	-	+	-	rein
	5	58/H	+	+	-	+	-	-
	6	26/F	+	-	-	+	Rash facial	-
	7	28/F	+	-	-	-	-	digestif
	8	46/F	+	-	-	-	Vasculite	rein
	9	64/F	+	+	-	-	Vasculite	-
	10	34/F	+	-	-	-	-	-
Javier 1993 [105]	11	35/F	+	-	-	+	-	digestif
Gill 1994 [106]	12	31/F	+	-	-	-	Rash	-
Tsuda 1997 [55]	13	29/H	+	-	-	-	-	-
Takahashi 1998 [107]	14	29/F	+	+	-	+	-	-
Papo 1999 [50]	15	20/F	+	+	-	-	panniculite	poumon
	16	43/F	+	-	-	-	-	-
	17	24/F	+	+	+	-	-	poumon
Larroche 2000 [70]	18	34/F	+	ND	ND	ND	ND	ND
	19	62/F	+	ND	ND	ND	ND	ND
	20	20/F	+	ND	ND	ND	ND	ND
	21	27/F	+	ND	ND	ND	ND	ND
	22	11/F	+	+	+	+	panniculite	-
Lonceint 2001 [58]	23	39/F	+	+	+	+	Oedèmes des extrémités	CIVD sub-clinique
Okada 2001 [108]	24	11/F	+	-	-	-	-	-
Ravelli 2001 [109]	25	11/F	+	-	-	+	-	ND
Stéphan 2001 [53]	26	13/ND	+	ND	ND	ND	ND	ND
Maeshim 2002 [110]	27	30/F	+	-	-	-	-	-
Inamo 2002 [97]	28	8/F	+	+	+	+	Ecchymoses et purpura	-
Funauchi 2003 [94]	29	43/F	+	-	-	-	Erythème facial et pulpaire, stomatite, oedème	-
Yang 2003 [111]	30	3/F	+	+	+	-	-	Poumon
Kumakura 2004 [3]	31	48/F	+	+	-	-	-	-
	32	25/F	+	-	-	-	-	-
	33	29/H	-	+	+	-	-	-
	34	29/F	+	+	+	+	-	-
	35	29/F	+	-	-	+	Ulcérations buccales	SDRA
Abdallah 2005 [112]	36	24/F	+	-	-	-	-	A+pancréatite lupique
Henzan 2006 [84]	37	29/F	+	+	+	-	-	-
Hagiwara 2006 [63]	38	38/F	+	-	-	-	-	Psychose+rein
Romanou 2006 [93]	39	28/F	+	-	-	-	Rash photoexposé, Ulcérations buccales	-
Lambotte 2006 [95]	40	11/F	+	-	-	+	Rash malaire	Poumon+cœur+rein+A
	41	15/F	+	-	-	+	-	-
	42	17/H	+	+	+	+	Rash diffus	Poumon+cœur+A
	43	34/H	+	-	-	-	vasculite	poumon+cœur
	44	27/F	+	-	-	+	-	Cœur
	45	40/F	+	-	-	-	Rash malaire	Poumon+A
	46	29/F	+	-	+	+	-	-
	47	19/F	+	-	-	-	-	-
	48	33/F	+	-	-	+	Œdème facial+ulcérations buccales	Cœur+A
	49	28/F	+	-	-	-	-	Cœur+éclampsie
	50	19/F	+	-	-	+	vasculite	Rein+A
Mc Cann 2006 [113]	51	30/F	+	-	-	-	-	Poumon+cœur+digestif
	52	10/F	+	+	+	+	-	-
	53	15/F	+	-	-	-	-	+
	54	14/F	+	-	-	-	-	+
	55	29/F	+	+	+	-	Ulcérations buccales+rash malaire	Grossesse 8SA+cœur+rein
Avcin 2006 [114]	56	25/F	+	-	-	-	Rash malaire, ulcérations buccales	A+ cœur+ poumon+rein
	57	34/F	+	-	-	-	rash	-
	58	32/F	+	-	-	+	panniculite	-
	59	28/F	+	-	-	-	-	Grossesse 22SA
	60	35/F	+	+	+	+	Erythème facial	-
	61	25/F	+	-	-	-	Rash photoexposé	A+pleurésie
	62	25/F	+	-	-	-	-	Péricardite, pleurésie

Auteur/Année	N°	Cytopénie	BH	LDH	Ferritine	TG	Ct	Anticorps
Reiner 1988 [21]	1	3	+	ND	ND	ND	ND	AAN+, Ro+, La+, Coombs+
	2	3	-	ND	ND	ND	ND	AAN+, DNA-
	3	3	+	ND	ND	ND	ND	ND
Wong 1991 [56]	4	3	ND	ND	ND	ND	C3, C4	AAN+, DNA+
	5	3	ND	ND	ND	ND	ND	AAN+, DNA+
	6	3	ND	ND	ND	ND	C3, C4	AAN+, DNA+
	7	3	ND	ND	ND	ND	C3, C4	AAN+, DNA+
	8	3	ND	ND	ND	ND	C3, C4	AAN+, DNA+
	9	3	ND	ND	ND	ND	C3, C4	AAN+, DNA+
	10	3	+	ND	+	-	-	AAN+
Gill 1994 [106]	11	3	+	+	ND	ND	-	DNA-
Tsuda 1997 [55]	12	3	+	+	+	ND	ND	ND
Takahashi 1998 [107]	13	3	+	+	+	ND	-	AAN+, DNA+
Papo 1999 [50]	14	3	+	+	+	+	C3	ND
	15	3	+	+	+	+	C3	ND
	16	2	+	+	+	+	C3	ND
	17	2	+	+	+	+	C3	ND
	18	2-3	ND	+	+	+	ND	ND
Larroche 2000 [70]	19	2-3	ND	+	+	+	ND	ND
	20	2-3	ND	+	+	+	ND	ND
	21	2-3	ND	+	+	+	ND	ND
	22	2	+	ND	ND	+	ND	ND
Lonceint 2001 [58]	23	3	+	+	+	ND	CH50	DNA-
Okada 2001 [108]	24	3	+	+	+	+	-	AAN+, DNA-
Ravelli 2001 [109]	25	ND	ND	ND	ND	ND	C3	AAN+, DNA+
Stéphan 2001 [53]	26	ND	ND	ND	ND	ND	C3	AAN+, DNA+
Maeshima 2002 [110]	27	2	+	ND	+	ND	CH50	DNA+
Inamo 2002 [97]	28	3	+	+	+	+	C4, C3, CH50	AAN+, DNA+
Funauchi 2003 [94]	29	3	ND	+	+	ND	CH50	DNA+
Yang 2003 [111]	30	3	ND	+	+	+	C3	DNA-
Kumakura 2004 [3]	31	2	-	ND	-	ND	ND	SSA+, RNP+
	32	2	-	ND	-	ND	ND	AAN+, DNA+, RNP+
	33	3	-	ND	+	ND	ND	Coombs+, DNA+
	34	3	+	ND	+	ND	ND	AAN+, DNA+,
	35	2	+	ND	+	ND	C3, CH50	AAN+, DNA+
Kaneko 2005 [96]	36	3	+	+	+	+	C3, C4	AAN+, DNA+
Abdallah 2005 [112]	37	3	-	+	+	ND	ND	sIL2R, IL1, IFN, TNF augmentés
Henzan 2006 [84]	38	3	+	-	+	ND	C3, CH50	DNA+, Sm+, Coombs+
Hagiwara 2006 [63]	39	2	+	+	+	ND	C3, C4	DNA+, Ro+
Romanou 2006 [93]	40	3	+	+	ND	ND	C3	AAN+, DNA+
Lambotte 2006 [95]	41	2	+	+	+	+	-	AAN+, DNA+
	42	3	+	+	+	-	C3	AAN+, DNA+
	43	3	+	ND	ND	ND	-	AAN+, DNA+
	44	2	-	ND	ND	ND	C3	AAN+, DNA+
	45	3	+	+	ND	+	C3	AAN+, DNA+
	46	3	+	-	+	+	ND	ND
	47	3	+	+	+	+	-	AAN+, DNA+
	48	2	+	+	+	+	C3	AAN+, DNA+
	49	2	+	+	+	+	-	AAN+, DNA+
	50	3	-	-	+	+	C3	AAN+, DNA+
Mc Cann 2006 [113]	51	3	+	+	+	+	C3	AAN+, DNA+
	52	3	+	+	+	ND	C3	AAN+, DNA+
Avcin 2006 [114]	53	3	+	+	+	+	C3	AAN+, DNA+
Pringe 2007 [102]	54	3	+	ND	ND	-	C3	AAN+, DNA+
Qian 2007 [90]	55	3	+	+	+	+	CH50	DNA+, SSA+
	56	3	+	+	+	+	C3, C4	DNA+
Ishii 2007 [98]	57	3	+	ND	+	ND	ND	RNP+, Sm+, DNA-
Deji 2007 [99]	58	3	+	+	+	ND	ND	ACC+, DNA+
Pérard 2007 [115]	59	2	-	+	+	+	-	AAN+, DNA-
Sakai 2007 [92]	60	2	ND	+	+	ND	C3, C4	AAN+, DNA+, SSA, SSB+
Takahashi 2008 [83]	61	3	-	+	+	ND	ND	AAN+, DNA+
Kwon 2008 [91]	62	3	+	+	+	+	C3, C4	DNA+, Ro+, La+

Auteur/Année	N°	Δt lupus	Traitement avant SAM	Etiologie du SAM	Traitement du SAM	Evolution
Reiner 1988 [21]	1	0	0	BAHS+/- HSV	Antibiothérapie	Rémission
	2	4 ans	PSL	Lymphome T+CMV	Anti-BK	Décès
	3	ND	mPSL	CMV	mPSL + Cytosan	Rémission
Wong 1991 [56]	4	0	0	ALHS	mPSL	Rémission
	5	0	0	ALHS	CT 1 à 2 mg/kg/j	Décès
	6	0	0	ALHS	CT 1 à 2 mg/kg/j	Rémission
	7	0	0	ALHS	CT 1 à 2 mg/kg/j	Rémission
	8	0	0	ALHS	CT 1 à 2 mg/kg/j	Rémission
	9	0	0	ALHS	CT 1 à 2 mg/kg/j	Rémission
Javier 1993 [105]	10	11 ans	Danazol 400/j+ CT 2mg/kg/j	lupus	mPSL + IgIV puis ATB puis CYP	Récidive+ nocardiose
Gill 1994 [106]	11	8 ans	CT + CYP	IAHS	ATB+IgIV	Rémission
Tsuda 1997 [55]	12	ND	ND	rubéole	mPSL	Rémission
Takahashi 1998 [107]	13	2 ans	CT faible+ AINS	lupus	mPSL puis CT + GCSF	Rémission
Papo 1999 [50]	14	8 ans	0	lupus	ATB + CT haute dose	Rémission
	15	1 mois	0	ALHS	ATB + CT + CYP + IgIV	Décès
Larroche 2000 [70]	16	16 ans	CT 20mg/j	lupus	ATB+ Aciclovir + CT + IgIV	Rémission
	17	9 ans	CT 45mg/j+CYP	BAHS (p.mirabilis)	ATB + aciclovir + IgIV	Rémission
	18	ND	CT + immunosup.	VAHS	IgIV	Rémission
	19	ND	CT	lupus	IgIV	Rémission
	20	ND	CT	lupus	IgIV + CT	Rémission
	21	ND	CT	Lupus + VIH	IgIV puis APS+CT 10mg/j	Rémission
Lonceint 2001 [58]	22	7 ans	CT 2mg/kg/j	lupus	CsA +CT	Rémission
Okada 2001 [108]	23	1 an	CT 16mg/j	VAHS	ATB+mPSL + IgIV	Rémission
Ravelli 2001 [109]	24	6 sem	ND	lupus	CT IV+IgIV+CSA	Rémission
Stéphan 2001 [53]	25	0	0	ALHS	CT IV	Rémission
	26	7 mois	ND	lupus	CT IV + IgIV	Décès
Maeshima 2002 [110]	27	ND	CT 20mg/j + CsA	Lupus+/- VAHS	IgIV + ganciclovir puis CT + CsA	Rémission
Inamo 2002 [97]	28	0	0	ALHS	PSL 60mg/j	Rémission
Funauchi 2003 [94]	29	6 ans	CYP	lupus	mPSL + lipostéroïdes	Rémission
Yang 2003 [111]	30	3 ans	APS +CT + CYP	<i>M. avium</i>	ATB + IgIV + étoposide	Rémission
Kumakura 2004 [3]	31	ND	PSL faible dose	Lupus	PSL hte dose	Rémission
	32	ND	PSL faible dose	Lupus	PSL hte dose	Rémission
	33	ND	PSL faible dose	Lupus	mPSL + GCSF	Rémission
	34	ND	PSL faible dose	lupus	PSL hte dose	Rémission
Kaneko 2005 [96]	35	0	0	ALHS	mPSL	Décès
Abdallah 2005 [112]	36	7 ans	CT 12,5mg/j	lupus	CT 1mg/kg/j	Rémission
Henzan 2006 [84]	37	6 ans	CT+ CYP	lupus	mPSL+échange plasmatique puis mPSL+CsA+vincristine+etoposide+GCSF puis infliximab	Rémission
Hagiwara 2006 [63]	38	0	AINS	ALHS	mPSL + IgIV	Rémission
Romanou 2006 [93]	39	2 ans	CT 5mg/j	lupus	IgIV puis mPSL puis CYP	Rémission
Lambotte 2006 [95]	40	0	0	ALHS	CT IV et PO	Rémission
	41	qq mois	ND	lupus	CT po	Rémission
	42	0	0	ALHS	CT IV + IgIV puis etoposide, CSA, antiCD20, CYP	Rémission
	43	0	0	ALHS	IgIV + CT	Récidive à 4ans
	44	qq mois	ND	ALHS	CT	Récidive à 1 an
	45	0	0	ALHS	mPSL + CT	Rémission
	46	qq mois	ND	lupus	ND	Récidive
	47	3 ans	Azathioprine	lupus	IgIV puis IgIV + CT	Rémission
	48	0	0	ALHS	IgIV puis IgIV + CT	Rémission
	49	0	0	ALHS	mPSL + CT	Rémission
	50	0	0	ALHS	mPSL + CT	Rémission
	51	0	0	ALHS	IgIV puis mPSL + CT	Rémission
Mc Cann 2006 [113]	52	0	0	ALHS	CT IV +plasmaphérèse + CYP IV	Rémission
Avein 2006 [114]	53	0	0	ALHS	CT IV + IgIV	Décès
Pringe 2007 [102]	54	3 mois	ND	Lupus	CT IV + CYP	Rémission
Qian 2007 [90]	55	0	0	ALHS+grossesse ?	ATB+ antiviraux+ mPSLpuis CT	Rémission
	56	1 mois	0	ALHS	mPSL + IgIV+ GCSF puis CT	Rémission
Ishii 2007 [98]	57	4 ans	dermocorticoïdes	lupus	mPSL+CT puis CsA	Rémission
Deji 2007 [99]	58	12 ans	CT 5mg/j	lupus	mPSL puis CT	Rémission
Pérard 2007 [115]	59	2 ans	AINS	Grossesse ?	ATB puis IgIV puis mPSL puis CT	Prééclampsie, Rémission
Sakaï 2007 [92]	60	7 ans	CT 20 mg/j	Parvo B19	CT 10-30mg/j, puis mPSL+ ciclo	Rémission
Takahashi 2008 [83]	61	1 mois	CT faible dose+MTX	lupus	CT+ CsA + mPSL, IgIV, Etanercept	Rémission
Kwon 2008 [91]	62	0	0	CMV + ALHS	Ganciclovir + CT 20mg/j	Rémission

Bibliographie

1. Favara B. E., Feller A. C., Pauli M., Jaffe E. S., Weiss L. M., Arico M., et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29:157-66.
2. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol*. 1997;66:135-51.
3. Kumakura S., Ishikura H., Kondo M., Murakawa Y., Masuda J., Kobayashi S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol*. 2004;14:205-15.
4. Ramanan A. V., Schneider R. Macrophage activation syndrome-what's in a name! *J Rheumatol*. 2003;30:2513-6.
5. Scott R. B., Robb-Smith A. H. T. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet*. 1939;2:194-98.
6. Risdall R. J., McKenna R. W., Nesbit M. E., Krivit W., Balfour H. H., Jr., Simmons R. L., et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979;44:993-1002.
7. Menasche G., Ménager M., Le Deist F., Fischer A., De Saint Basile G. Défaut d'exocytose des granules lytiques: plusieurs causes, un même effet. *Med Sci (Paris)*. 2006;22:733-8.
8. Jordan M. B., 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.
9. Billiau A. D., Roskams T., Van Damme-Lombaerts R., Matthys P., Wouters C. Macrophage activation syndrome: characteristic findings on liver biopsy illustrating the key role of activated, IFN-gamma-producing lymphocytes and IL-6 and TNF-alpha-producing macrophages. *Blood*. 2005;105:1648-51.
10. Menasche G., Feldmann J., Fischer A., de Saint Basile G. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev*. 2005;203:165-79.
11. Dufourcq-Lagelouse R., Pastural E., Barrat F. J., Feldmann J., Le Deist F., Fischer A., et al. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome (Review). *Int J Mol Med*. 1999;4:127-33.

12. Grom A., Villanueva J., Lee S., Goldmuntz E. A., Passo M. H., Filipovich A., et al. Natural killer cell dysfunction in patients with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *J Pediatr*. 2005;142:292-6.
13. Villanueva J., Lee S., Giannini E. H., Graham T. B., Passo M. H., Filipovich A., et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R30-7.
14. Mazodier K., Marin V., Novick D., Farnarier C., Robitail S., Schleinitz N., et al. Severe imbalance of IL-18/IL-18BP in patients with secondary hemophagocytic syndrome. *Blood*. 2005;106:3483-9.
15. De Saint Basile G., Fischer A. The role of cytotoxicity in lymphocyte homeostasis. *Curr Opin Immunol*. 2001;13:549-54.
16. Osugi Y., Hara J., Tagawa S., Takai K., Hosoi G., Matsuda Y., et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1997;89:4100-3.
17. Imashuku S., Hibi S., Sako M., Ishida Y., Mugishima H., Chen J., et al. Soluble interleukin-2 receptor: a useful prognostic factor for patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 1995;86:4706-7.
18. Akashi K., Hayashi S., Gondo H., Mizano S., Harada M., Tamura K., et al. Involvement of interferon-gamma and macrophage colony-stimulating factor in pathogenesis of haemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Br J Haematol*. 1994;87:243-50.
19. Janka G. E. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007;166:95-109.
20. Henter J. I., Elinder G., Soder O., Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:428-35.
21. Reiner A. P., Spivak J. L. Hematophagic histiocytosis. A report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:369-88.
22. Stephan 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.
23. Morrell D. S., Pepping M. A., Scott J. P., Esterly N. B., Drolet B. A. Cutaneous manifestations of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arch Dermatol*. 2002;138:1208-12.
24. Brinkmeier T., Reuter T., Metze D., Frosch P. J., Herbst R. A. Disseminated hyperkeratotic and granulomatous nodules in a child with fatal Epstein-Barr-virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:35-8.

25. Verbsky J. W., Grossman W. J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med*. 2006;38:20-31.
26. Filipovich A. H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:410-5.
27. Karras A., Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne*. 2002;23:768-78.
28. Mancini A. J., Chan L. S., Paller A. S. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:295-300.
29. Menasche G., Ho C. H., Sanal O., Feldmann J., Tezcan I., Ersoy F., et al. Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a MYO5A F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest*. 2003;112:450-6.
30. Shiflett S. L., Kaplan J., Ward D. M. Chediak-Higashi syndrome: a rare disorder of lysosomes and lysosome related organelles. *Pigment Cell Res*. 2002;15:251-57.
31. Stephan J. L. Syndromes hémophagocytaires et déficits immunitaires primitifs. *Arch Pediatr*. 2003;10 Suppl 4:517s-20s.
32. Grosieux C., Amoric J. C., Mechinaud F., Moreau A., Mussini J. M., Fesneau H., et al. Vasculite cutanée et neurologique révélatrice d'un déficit immunitaire sélectif vis-à-vis du virus d'Epstein-Barr. *Ann Dermatol Veneréol*. 1996;123:387-92.
33. Sumegi J., Huang D., Lanyi A., Davis J. D., Seemayer T. A., Maeda A., et al. Correlation of mutations of the SH2D1A gene and epstein-barr virus infection with clinical phenotype and outcome in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood*. 2000;96:3118-25.
34. Pradalier A., Teillet F., Molitor J. L., Drappier J. C. Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose). *Pathol Biol (Paris)*. 2004;52:407-14.
35. Wong K. F., Chan J. K. Reactive hemophagocytic syndrome-a clinicopathologic study of 40 patients in Oriental population. *Am J Med*. 1992;93:177-80.
36. Albert A., Azgui Z., Buisine J., Ciaudo M., Fenneteau O., Fillola G., et al. Macrophage activation syndromes. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1992;34:435-41.
37. Tiab M., Mechinaud F., Hamidou M., Gaillard F., Raffi F., Harousseau J. L. Syndromes hémophagocytaires: une série de 23 observations. *Ann Med Interne (Paris)*. 1996;147:138-44.
38. Sailler L. Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles: étude rétrospective chez 99 patients. *Rev Med Interne*. 1997;18:855-64.

39. Kaito K., Kobayashi M., Katayama T., Otsubo H., Ogasawara Y., Sekita T., et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol.* 1997;59:247-53.
40. Fisman D. N. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:601-8.
41. Tiab M., Mechinaud F., Harousseau J. L. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* 2000;13:163-78.
42. Takahashi N., Chubachi A., Kume M., Hatano Y., Komatsuda A., Kawabata Y., et al. A clinical analysis of 52 adult patients with hemophagocytic syndrome: the prognostic significance of the underlying diseases. *Int J Hematol.* 2001;74:209-13.
43. Shirono K., Tsuda H. Virus-associated haemophagocytic syndrome in previously healthy adults. *Eur J Haematol.* 1995;55:240-4.
44. Larroche C. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte : état des connaissances en 2003. *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2003;15:135-42.
45. Berthelot J. M., Tiab M., Charlier C., Maugars Y., Robillard N., Prost A. Syndrome d'activation macrophagique secondaire à des métastases osseuses prostatiques. *Presse Med.* 1996;25:733.
46. Chinen K., Ohkura Y., Matsubara O., Tsuchiya E. Hemophagocytic syndrome associated with clostridial infection in a pancreatic carcinoma patient. *Pathol Res Pract.* 2004;200:241-5.
47. Cordel N., Le Corvaisier-Pieto C., Young P., Lenormand B., Courville P., Soubrane J., et al. Syndrome d'activation macrophagique et mélanome métastatique: 3 cas. *Ann Dermatol Venereol.* 2000;127:1077-9.
48. Lipsker D., Marquart-Elbaz C., Kurtz J. E., Maloisel F., Heid E., Grosshans E. Syndrome d'activation macrophagique révélateur de la transformation leucémique d'un mycosis fungoïde. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124:544-46.
49. Dhote R., Simon J., Papo T., Detournay B., Sailler L., Andre M. H., et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003;49:633-9.
50. Papo T., Andre M. H., Amoura Z., Lortholary O., Tribout B., Guillevin L., et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1999;26:927-30.
51. O'Keane J. C., Martin A. W., Wilgram G. F. Pyoderma gangrenosum coexistent with the hemophagocytic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:782-4.
52. Lambotte O., Costedoat-Chalumeau N., Amoura Z., Piette J. C., Cacoub P. Drug-induced hemophagocytosis. *Am J Med.* 2002;112:592-3.

53. Stephan J. L., Kone-Pault I., Galambrun C., Mouy R., Bader-Meunier B., Prieur A. M. Reactive haemophagocytic syndrome in children with inflammatory disorders. A retrospective study of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:1285-92.
54. 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.
55. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol*. 1997;65:215-26.
56. Wong K. F., Hui P. K., Chan J. K., Ha S. Y. The acute lupus hemophagocytic syndrome. *Ann Intern Med*. 1991;114:387-90.
57. Smith K. J., Skelton H. G., Yeager J., Angritt P., Wagner K., James W. D., et al. Cutaneous histopathologic, immunohistochemical, and clinical manifestations in patients with hemophagocytic syndrome. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research (MMCARR). *Arch Dermatol*. 1992;128:193-200.
58. Lonceint J., Sassolas B., Lefur J. M., Guillet G., Leroy J. P. Panniculite et syndrome d'activation macrophagique chez une enfant lupique. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:1339-42.
59. Winkelmann R. J., Bowie E. J. Hemorrhagic diathesis associated with benign histiocytic, cytophagic panniculitis and systemic histiocytosis. *Arch Intern Med*. 1980;140:1460-3.
60. Lipsker D., Grosshans E. Panniculite histiocytaire cytophagique. *Presse Med*. 1997;26:1987-91.
61. Lipsker D. Hypodermite nodulaire. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128:80-5.
62. Marzano A. V., Berti E., Paulli M., Caputo R. Cytophagic histiocytic panniculitis and subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: report of 7 cases. *Arch Dermatol*. 2000;136:889-96.
63. Hagiwara K., Sawanobori M., Nakagawa Y., Sato T., Akiyama O., Takemura T. Reactive hemophagocytic syndrome in a case of systemic lupus erythematosus that was diagnosed by detection of hemophagocytosing macrophages in peripheral blood smears. *Mod Rheumatol*. 2006;16:169-71.
64. Emmenegger U., Frey U., Reimers A., Fux C., Semela D., Cottagnoud P., et al. Hyperferritinemia as indicator for intravenous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. *Am J Hematol*. 2001;68:4-10.
65. Yuan X. M., Li W., Baird S. K., Carlsson M., Melefors O. Secretion of ferritin by iron-laden macrophages and influence of lipoproteins. *Free Radic Res*. 2004;38:1133-42.

66. de Kerguenec C., Hillaire S., Molinie V., Gardin C., Degott C., Erlinger S., et al. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:852-7.
67. Tsuda H., Shirono K. Serum lipids in adult patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol.* 1996;53:285.
68. Hibi S., Ikushima S., Fujiwara F., Hashida T., Tsunamoto K., Todo S., et al. Serum and urine beta-2-microglobulin in hemophagocytic syndrome. *Cancer.* 1995;75:1700-5.
69. Ost A., Nilsson-Ardnor S., Henter J. I. Autopsy finding in 27 children with haemophagocyte lymphohistiocytosis. *Histopathology.* 1998;32:310-16.
70. Larroche C., Bruneel F., Andre M. H., Bader-Meunier B., Baruchel A., Tribout B., et al. Les immunoglobulines intra-veineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires. *Ann Med Interne (Paris).* 2000;152:533-39.
71. Henter J. I. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol.* 1991;18:29-33.
72. Henter J. I., Horne A., Arico M., Egeler R. M., Filipovich A. H., Imashuku S., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
73. Palazzi D. L., McClain K. L., Kaplan S. L. Hemophagocytic syndrome in children: an important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis.* 2003;36:306-12.
74. Fléchaire A., Colle B., Bernard P., Dupuy O., Philippe P. Les syndromes hémophagocytaires. *Rev Med Interne.* 1996;17:157-62.
75. Larroche C., Scieux C., Honderlick P., Piette A. M., Morinet F., Bletry O. Spontaneous resolution of hemophagocytic syndrome associated with acute parvovirus B19 infection and concomitant Epstein-Barr virus reactivation in an otherwise healthy adult. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21:739-42.
76. Tagaki. Human herpes virus-6 associated haemophagocytic syndrome. *Pediatr Hematol Oncol.* 1996;13:451-6.
77. 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.
78. Freeman B., Rathore M. H., Salman E., Joyce M. J., Pitel P. Intravenously administered immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr.* 1993;123:479-81.

79. Imashuku S., Kuriyama K., Sakai R., Nakao Y., Masuda S., Yasuda N., et al. Treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) in young adults: a report from the HLH study center. *Med Pediatr Oncol.* 2003;41:103-9.
80. Imashuku S., Teramura T., Tauchi H., Ishida H., Otoh Y., Sawada M., et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-Associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2004;89:183-8.
81. Cortis E., Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr.* 2006;95:38-41.
82. Arlet J. B., Le T. H., 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.
83. Takahashi N., Naniwa T., Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol.* 2008;18:72-5.
84. Henzan T., Nagafuji K., Tsukamoto H., Miyamoto T., Gondo H., Imashuku S., et al. Success with infliximab in treating refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Hematol.* 2006;81:59-61.
85. Gong X. S. Effective control of infection-associated hemophagocytic syndrome with chloroquine. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:330-2.
86. Olin R. L., Nichols K. E., Naghashpour M., Wasik M., Shelly B., Stadtmauer E. A., et al. Successfull use of the anti-CD25 antibody daclizumab in an adult patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann J Hematol.* 2008.
87. Henter J. I., Tondini C., Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50:157-74.
88. Kumakura S., Ishikura H., Kondo M., Murakawa Y., Masuda J., Kobayashi M. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol.* 2004;14:205-15.
89. Husni M. E., Maier A. L., Mease P. J., Overman S. S., Fraser P., Gravallese E. M., et al. Etanercept in the treatment of adults patients with Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1171-6.
90. Qian J., Yang C. D. Hemophagocytic syndrome as one of main manifestations in untreated systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. *Clin Rheumatol.* 2007;26:807-10.
91. Kwon C. M., Jung Y. W., Yun D. Y., Kim H. D., Cho H. S., Hong Y. H., et al. A case of acute pericarditis with hemophagocytic syndrome, cytomegalovirus infection and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2008;28:271-3.

92. Sakai H., Otsubo S., Miura T., Iizuka H. Hemophagocytic syndrome presenting with a facial erythema in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:S111-4.
93. Romanou V., Hatzinikolaou P., Mavragani K. I., Meletis J., Vaiopoulos G. Lupus erythematosus complicated by hemophagocytic syndrome. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:301-3.
94. Funauchi M., Ohno M., Yamagata T., Nozaki Y., Kinoshita K., Kanamaru A. Effects of liposteroid on the hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2003;12:483-5.
95. 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.
96. Kaneko K., Matsuda M., Sekijima Y., Hosoda W., Gono T., Hoshi K., et al. Acute respiratory distress syndrome due to systemic lupus erythematosus with hemophagocytic syndrome: an autopsy report. *Clin Rheumatol.* 2005;24:158-61.
97. Inamo Y., Ryou N., Abe O., Fuchigami S., Hashimoto K., Fuchigami T., et al. A case report: a pediatric patient with acute lupus hemophagocytic syndrome; differences from reactive hemophagocytosis caused by hypercytokinemia. *Mod Rheumatol.* 2002;12:72-5.
98. Ishii M., Muramoto Y., Kosaka H., Ohshima S., Mima T., Katada Y., et al. A serological switching from anti-dsDNA to anti-Sm antibodies coincided with severe clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (hemophagocytosis, profundus and psychosis). *Lupus.* 2007;16:67-9.
99. Deji N., Sugimoto T., Fujimoto T., Aoyama M., Takeda N., Sakaguchi M., et al. Emergence of panniculitis and haemophagocytic syndrome in a patient with chronic systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16:363-5.
100. Le Page L., Leflon P., Mahévas M., Duhaut P., Smail A., Salle V., et al. Spectre étiologique des hyperferritinémies. *Rev Med Interne.* 2005;26:368-73.
101. Morales-Polanco M., Jimenez-Balderas F. J., Yanez P. Storage histiocytes and hemophagocytosis: a common finding in the bone marrow of patients with active systemic lupus erythematosus. *Arch Med Res.* 1996;27:57-62.
102. Pringe A., Trail L., Ruperto N., Buoncompagni A., Loy A., Breda L., et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: an under-recognized complication? *Lupus.* 2007;16:587-92.
103. Rauova L., Rovinsky J., Shoenfeld Y. High dose intravenous immunoglobulins: a new step in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Isr Med Assoc J.* 2000;2:388-92.

104. Sève P., Bui-Xuan C., Charbon A., Broussolle C. La maladie de Kawasaki de l'adulte. *Rev Med Interne*. 2003;24:577-84.
105. Javier R. M., Sibilia J., Offner C., Albert A., Kuntz J. L. Le syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus. *Rev Rhum Ed Fr*. 1993;60:831-5.
106. Gill D. S., Spencer A., Cobcroft R. G. High-dose gamma-globulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol*. 1994;88:204-6.
107. Takahashi K., Kumakura S., Ishikura H., Murakawa Y., Yamauchi Y., Kobayashi S. Reactive hemophagocytosis in systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 1998;37:550-3.
108. Okada M., Suzuki K., Hidaka T., Shinohara T., Kataharada K., Matsumoto M., et al. Hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2001;40:1263-4.
109. Ravelli A., Viola S., De Benetti F., Magni-Manzoni S., Tzialla C., Martini A. Dramatic efficacy of cyclosporine A in macrophage activation syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:108.
110. Maeshima E., Kobayashi T., Mune M., Yukawa S. Systemic lupus erythematosus with haemophagocytosis and severe liver disorder. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:753-4.
111. Yang W. K., Fu L. S., Lan J. L., Shen G. H., Chou G., Tseng C. F., et al. Mycobacterium avium complex-associated hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus patient: report of one case. *Lupus*. 2003;12:312-6.
112. Abdallah M., B'Chir Hamzaoui S., Bouslama K., Mestiri H., Harmel A., Ennafaa M., et al. Pancréatite aiguë et syndrome hémophagocytaire au cours d'une poussée lupique. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005;29:1054-6.
113. McCann L. J., Hasson N., Pilkington C. A. Macrophage activation syndrome as an early presentation of lupus. *J Rheumatol*. 2006;33:438-40.
114. Avcin T., Tse S. M., Schneider R., Ngan B., Silverman E. D. Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr*. 2006;148:683-6.
115. Perard L., Costedoat-Chalumeau N., Limal N., Hot A., Cohen J., Vauthier-Brouzes D., et al. Hemophagocytic syndrome in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus, complicated with preeclampsia and cerebral hemorrhage. *Ann Hematol*. 2007;86:541-4.

VU

NANCY, le **14 septembre 2008**

Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le **5 septembre 2008**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **9 septembre 2008**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) complique exceptionnellement un lupus érythémateux systémique (LES) et peut engager le pronostic vital.

Nous rapportons le cas d'une patiente, suivie pour un LES corticodépendant, qui présentait un tableau associant altération de l'état général, fièvre et arthromyalgies. L'hypothèse d'une poussée de la maladie était remise en cause devant la découverte d'une hypertriglycémie majeure, d'une cytolyse cholestatique, et d'une anémie, signes biologiques évocateurs d'un SAM. Ce diagnostic était confirmé par le myélogramme. L'évolution était favorable après prescription d'une corticothérapie générale à haute dose et d'immunoglobulines intraveineuses.

Le SAM est caractérisé par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage conduisant à une prolifération et une infiltration tissulaire d'histiocytes/ macrophages normaux, avec une phagocytose des éléments figurés du sang. Ce syndrome ne présente aucun signe pathognomonique, c'est l'association de symptômes cliniques, biologiques et anatomopathologiques qui permet de conclure. Il est divisé en deux groupes : les SAM primaires, associés à des anomalies génétiques, et les SAM secondaires à de multiples pathologies telles que les infections, les néoplasies, et plus rarement les maladies de système comme le LES.

A partir d'une revue des cas de la littérature, nous avons étudié les particularités du SAM au cours du LES. Ce syndrome peut être inaugural du lupus ou compliquer une poussée de la maladie, ou encore être secondaire à une autre étiologie comme une infection ou une néoplasie. L'apparition d'un SAM au cours d'un LES semble définir une forme sévère de la maladie. Le diagnostic est difficile car il existe une grande similitude clinique entre les deux entités. Il faut donc savoir l'évoquer devant une fièvre inexpliquée ou une pancytopenie fébrile, et rechercher des signes biologiques rares au cours du LES, tels qu'une hypertriglycémie, des anomalies du bilan hépatique et une hyperferritinémie. Des images d'hémophagocytose révélées par le myélogramme permettent de confirmer le diagnostic. Aucun consensus thérapeutique n'existe, il prime de traiter la cause. Lorsque la maladie lupique est active, l'apparition d'un SAM peut être considérée comme une manifestation spécifique du lupus et être traitée comme telle. Par contre, lorsque le SAM survient alors que le lupus est inactif, il faut traquer une autre étiologie, et principalement une étiologie infectieuse.

TITRE EN ANGLAIS :

Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus : about one case.

THESE DE MEDECIE SPECIALISEE-ANNEE 2008

MOTS CLES :

Syndrome d'activation macrophagique, syndrome hémophagocytaire, lupus érythémateux systémique

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE lès NANCY cedex