



Syndrome d'activation macrophagique

Reactive macrophage syndrome

مثلازمة التفعيل البلعمي

F. Bounjoum, H. El Imadi, H. Harmouche, Z. T Mezalek, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Maaouni

الملخص : مثلازمة التفعيل البلعمي أو مثلازمة بلعمة الكريات الحمراء، يُعرّف بأية مجموعة من المَرَضِيَّات التي تشترك في خاصية الكاثر وتجمّع الباعِم في النقي العظمي والجُمْلَة اللَّمْفَانِيَّة والذي يُؤدِّي إلى بلعمة شاذة لعناصر الدم وفَرَز السيتوكينات المناعية. وأعراض هذا المرض متعددة والفحوص البيولوجية تظهر اضطرابات متعدّدة تدلُّ غالبا على المرض. هناك حالات أوليّة وراثية وحالات ثانوية لعدة سببِيَّات والفيزيولوجيا والمرضية ليست واضحة كما أن الداء ما زال غَيَّر مُقَتَّن وهو مرض خطير والتقدم الحديث لفهم الآلية الفيزيولوجية المَرَضِيَّة، قد يُمكن من صَبْطٍ أَحْسَنَ للعلاج وتحسين حياة المَرَضَى.

الكلمات الأساسية : مثلازمة التفعيل البلعمي، تشخيص علاج.

Résumé : Appelé aussi syndrome hémophagocytaire, il définit un groupe de pathologies ayant en commun la prolifération et l'accumulation de macrophages dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, ce qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires. La clinique est peu spécifique et associe des signes cliniques multiples et la biologie montre des perturbations souvent évocatrices. On distingue des formes primaires héréditaires du syndrome d'activation macrophagique et des formes secondaires à plusieurs étiologies. La physiopathologie est non encore claire et le traitement demeure mal codifié. Il s'agit d'une maladie potentiellement grave mais des avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques permettront peut être de mieux adapter le traitement et améliorer la survie de ces patients.

Mots clés : Syndrome d'activation macrophagique.

Abstract : It is also known as hemophagocytic syndrome, defined as pathology group characterised in common by the proliferation and the accumulation of macrophages in the bone marrow and the lymphoid system, leading to an abnormal phagocytosis of the blood cells and the production of proinflammatory cytokines. It has a non specific clinical picture as well as a perturbed laboratory findings. We differentiate the hereditary primary forms and the secondary related to several etiologies. Its pathophysiology is not yet clear and the treatment remains poorly codified. It is a serious life-threatening disease but recent advances in the comprehension of its physiopathologic mechanisms will allow for a better adapted treatment and improve the survival rate of these patients.

Key Words : Reactive macrophage syndrome

Tiré à part : F. Bounjoum : Service de médecine interne hôpital Ibn Sina, CHU de Rabat - Salé - Maroc.

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique ou syndrome hémophagocytaire définit un groupe de pathologies ayant en commun la prolifération et l'accumulation des macrophages. Initialement décrit dans les années 1950 mais individualisé récemment par Risdall en 1979 depuis la description des hémophagocytoses post-virales [1]. La physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique reste encore non claire, elle peut être primaire ou secondaire à des étiologies multiples. Il s'agit d'une pathologie grave, dont le pronostic reste sévère et le traitement mal codifié.

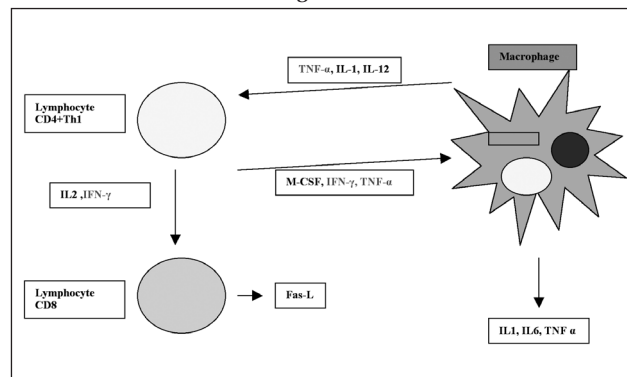
Epidémiologie

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie probablement sous estimée. Son incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an, incluant le syndrome d'activation macrophagique pédiatrique et celui de l'adulte [1]. Les séries pédiatriques sont souvent mieux documentées et une série suédoise note une incidence d'un cas annuel par millions d'enfants. La fréquence du syndrome d'activation macrophagique est moins bien connue chez l'adulte, bien qu'elle soit considérée comme plus rare, cette notion de rareté est à reconsidérer en fonction de la fréquence de sa survenue dans le cadre de sépsis sévère ou de pathologies rhumatismales.

Physiopathologie

L'étiologie du syndrome d'activation macrophagique reste encore non claire. Dans les formes familiales, les progrès récents dans l'étude génétique ont permis d'apporter des éléments essentiels dans sa compréhension. Pour la plupart des auteurs (figure 1) [1], le déclenchement de cette pathologie semble lié à une activation anormale des lymphocytes T, probablement favorisée par une infection ou un déficit congénital des mécanismes immunomodulateurs. Ces lymphocytes T, essentiellement de profil Th1, produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires qui stimulent la réponse macrophagique [2]. La production d'autres cytokines par les macrophages activés semble par ailleurs exercer un rétrocontrôle positif sur les lymphocytes T, entretenant une suractivation délétère du système immunitaire [1]. L'activation lymphocytaire T se reflète dans l'augmentation des taux plasmatiques de

Figure 1 :



Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique [1]

β 2-microglobuline et de récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) ainsi que d'interféron gamma (IFN γ) circulant. Les taux plasmatiques de sIL2-R et d'IFN γ sont corrélés à la gravité de la maladie et au pronostic de l'affection. Les lymphocytes CD8 sont en état d'activation excessive, avec augmentation des taux sanguins de CD8 soluble et de ligand soluble de Fas (sFasL) [1,3]. L'activation des macrophages est responsable à la fois du syndrome inflammatoire général et de la fièvre (production d'IL-1, de TNF α et de l'IL-6), de la pancytopénie par phagocytose des éléments figurés du sang, et de l'amplification de la réponse lymphocytaire. La pancytopénie serait également favorisée par l'action myélosuppressive de l'IFN γ . L'organomégalie est liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés et phagocytant les éléments figurés du sang. Les perturbations du bilan hépatique sont la conséquence à la fois de l'activation macrophagique intra-hépatique avec cytolysé hépatique ainsi que de l'induction, par l'IFN γ , de la molécule Fas sur les hépatocytes. L'hypertriglicéridémie est liée à l'inhibition de la lipoprotéine lipase par l'association TNF α et IL-1. L'hyperferritinémie résulterait de l'érythrophagocytose, de l'inflammation systémique et du dysfonctionnement hépatique engendré.

Etiologies

Les syndromes d'activation macrophagique primaires

La lymphohistiocytose familiale

Elle est considérée comme la plus fréquente des syndromes d'activation macrophagique primaires. C'est

une maladie de la première enfance (âge moyen des patients = 2 mois) à transmission autosomique récessive [1].

Elle est souvent déclenchée au décours d'une infection virale par le virus Epstein- Barr. Elle est secondaire à un déficit de la cytotoxicité qui peut être en rapport avec des mutations du gène de la perforine, protéine effectrice majeure de la cytotoxicité. Le défaut de la cytotoxicité des lymphocytes CD8+ résultant de ces mutations, empêche la lyse des cellules présentatrices de l'antigène et par conséquent entretiendrait une activation permanente d'une population lymphocytaire dirigée vis-à-vis de cet antigène. Ces désordres ont été identifiés dans environ 40% des cas familiaux étudiés [4]. Une seconde anomalie possible de la cytotoxicité est induite par des mutations du gène UNC13D, qui code Munc, protéine intervenant dans les étapes de sécrétion des granules cytotoxiques. Une troisième anomalie a été identifiée, intéressant le gène STX11, qui code la syntaxine 11, protéine impliquée dans les transferts intra-cellulaires.

Il existe d'autres types de syndrome d'activation macrophagique primaire qui ont été identifiés (tableau 1) :

Tableau 1

SYNDROMES	GÉNÉTIQUE	PHYSIOPATHOLOGIE
Sd Griscelli	Mutation du gène codant pour la myosine 5A et la protéine RAB27A	Activation primitive des lymphocytes T (Souvent suite à une infection virale)
Sd Purtillo	Mutation sur un gène situé sur le bras court du chromosome X codant pour une protéine SH2D1A/ DSHP/SAP (Slam associated protein)	+ Production majeure de cytokines pro-inflammatoires
Sd Chediak-Higashi	Mutation du gène codant pour une protéine LYST(Lysosomal trafficking regulator)	+ Activation macrophagique → Lésions tissulaires disséminées

Différents types du syndrome d'activation macrophagique primaire [1]

Il existe d'autres syndromes récemment identifiés comme le syndrome de Wiskott-Aldrich qui est une immunodéficience liée à l'X et le déficit en purines phosphorylase qui est une affection autosomique récessive

caractérisée par un déficit immunitaire combiné sévère avec des anomalies neurologiques et hématologiques.

Les syndromes d'activation macrophagiques secondaires : post-infectieux

Pratiquement toutes les infections virales, fongiques et parasitaires peuvent être associées au syndrome d'activation macrophagique [1, 5, 6,7]. Les infections virales à herpès virus (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV6, HHV8) sont responsables de près de la moitié de syndrome d'activation macrophagique post-infectieux, suivent par ordre décroissant les mycobactéries, les bactéries intracellulaires et pyogènes, puis les parasites. Il n'est pas rare de trouver deux agents pathogènes chez le même patient au cours d'une hémophagocytose. Les infections bactériennes sévères semblent également pouvoir évoluer vers un syndrome d'activation macrophagique avec une défaillance multiviscérale. Des infections à bactéries « banales » (Pneumocoque, Escherichia coli, et autres bacilles gram négatif, Staphylocoque) ont été responsables d'authentique syndrome d'activation macrophagique [1]. L'hémophagocytose est probablement sous estimée, surtout au cours de sépsis sévères et qu'elle pourrait expliquer en partie les pancytopenies observées au cours de ces situations cliniques. L'infection par le virus VIH est connue pour être associée au syndrome d'activation macrophagique, sa fréquence est évaluée à 0,6% des patients VIH positifs. Le syndrome d'activation macrophagique survient dans les stades avancés de la maladie et / ou lors d'une infection opportuniste, voir un lymphome [1]. Au cours de l'infection rétrovirale il est difficile de savoir si l'immunodépression favorise l'activation macrophagique en soi ou plus simplement si c'est l'infection qui est à l'origine du syndrome d'activation macrophagique.

Les syndromes d'activation macrophagique associés à une néoplasie

L'hémophagocytose peut s'associer, compliquer ou révéler une néoplasie évolutive. Le lymphome de haut grade de malignité et essentiellement non hodgkinien de phénotype T ou NK (70%) est l'étiologie la plus fréquente de ce groupe de syndrome d'activation macrophagique [1,8]. Les lymphomes T induits par le virus Epstein-Barr sont souvent associés à un syndrome d'activation

macrophagique sévère parfois d'évolution fulminante pouvant entraîner le décès des patients. Les autres maladies néoplasiques associées au syndrome d'activation macrophagique peuvent être des hémopathies diverses [9] (Leucémies aiguës, myéloblastiques ou lymphoblastiques, myélome multiple, myélodysplasie, syndromes myéloprolifératifs) ou des tumeurs solides (carcinome gastrique ou colique, thymome, sarcomes divers, cancer pulmonaire à petites cellules...)

Les syndromes d'activation macrophagique associés à une maladie systémique

Plusieurs pathologies auto-immunes peuvent s'associer au syndrome d'activation macrophagique, le lupus vient en premier avec une fréquence de 2,4% dans la série de Wong et al [1]. Les autres affections sont diverses : connectivite mixte, sclérodermie, maladie de Still, maladie de Horton, entéropathies inflammatoires, maladie de Weber Christian, maladie de Kikuchi [10,11]. Il est difficile de préciser si l'activation macrophagique est secondaire à la maladie auto-immune ou à une infection latente survenant chez des patients recevant très souvent des traitements immunosuppresseurs (IS) au long cours. Cependant, dans plusieurs cas décrits dans la littérature, l'hémophagocytose révèle la maladie auto-immune et répond de façon étonnante aux immunosuppresseurs, ce qui semble écarter un syndrome d'activation macrophagique réactionnel à une infection secondaire.

Les syndromes d'activation macrophagique secondaires à d'autres étiologies

Des syndromes d'activation macrophagique ont été liés à des causes médicamenteuses (phénytoïne, acide valproïque) ou à la nutrition parentérale avec des solutés lipidiques, voire déclenchés par une transfusion ou une vaccination, ou lors de certaines anomalies innées du métabolisme telles les glycogénoses [1].

Clinique

Le tableau clinique est assez brutal avec une atteinte polyviscérale parfois trompeuse. Il associe [1] :

- Une fièvre, constante, jusqu'à 40°C, avec frissons

souvent révélatrice associée à une altération de l'état général allant jusqu'à la cachexie

- Une hépatosplénomégalie présente dans 40 à 70% des cas, d'importance variable
- Des adénopathies périphériques dans 30 à 70% des cas.
- Une éruption cutanée (morbiliforme) dans 10 à 20% des cas.
- Des signes digestifs inconstants et non spécifiques (nausées , vomissements, diarrhées , douleurs abdominales)
- Des signes neurologiques (convulsion, irritation méningée, signes de localisation) et pulmonaires (dyspnée et toux avec à l'imagerie un infiltrat ou une pleurésie), rares mais pouvant parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant.
- Des signes de défaillance multiviscérale (hémorragie viscérale dans le cadre d'une coagulation intravasculaire disséminée, ictère, collapsus et détresse respiratoire) pouvant émailler l'évolution de la maladie dans l'hémophagocytose fulminante ou ne répondant pas au traitement.

Biologie

Les anomalies biologiques sont nombreuses mais non spécifiques et c'est leur association qui amène à évoquer le diagnostic du syndrome d'activation macrophagique [1] :

- Bi- ou pancytopenie constante, souvent profonde. La thrombopénie est l'anomalie la plus précoce, elle est d'origine centrale le plus souvent mais aussi périphérique parfois par CIVD.
- L'anémie est fréquemment profonde et de constitution rapide, normochrome et normocytaire arégénérative. La leucopénie est plus tardive et inconstante
- Augmentation quasi constante des LDH plasmatiques
- Hypertriglycéridémie importante (10 fois la normale) et souvent précocé
- Hyperferritinémie parfois spectaculaire
- Troubles de l'hémostase : hypofibrinogénémie, allongement des temps de thrombine, de prothrombine et de céphaline activée. Ces troubles peuvent aller jusqu'à une coagulation intravasculaire disséminée constituant un facteur de mauvais pronostic
- Cytolyse hépatique précoce et parfois sévère associée ou non à une insuffisance hépatocellulaire. La cholestase souvent tardive et de mauvais pronostic
- Hyponatrémie fréquente par probable sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

Cytologie et histologie

La cytologie médullaire permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic devant l'association de signes cliniques et biologiques évocateurs d'hémophagocytose. Le myélogramme montre une moelle riche, avec une infiltration médullaire par des histiocytes d'aspect cytologique bénin, ce qui les différencie des histiocytoses malignes. Aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie [1,12]. Ces macrophages présentent de nombreuses vacuoles intra-cytoplasmiques contenant des éléments cellulaires sanguins ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou partiellement digérés, associés à une érythroblastose témoignant d'une érythropoïèse réactionnelle à l'hémolyse intra-médullaire. D'autres examens cytologiques peuvent parfois être informatifs tel la cytoponction ganglionnaire, le liquide d'ascite, le liquide céphalorachidien.

La biopsie médullaire mais aussi ganglionnaire, hépatique ou splénique peut souvent révéler l'hémophagocytose dans les organes hématopoïétiques. La biopsie médullaire ou ganglionnaire devra être quasi systématique dans le bilan étiologique, permettant d'affirmer ou d'écarter une hémopathie maligne. Plus rarement l'hémophagocytose peut être mise en évidence dans la peau, le poumon ou d'autres organes [1].

Critères diagnostiques

Des critères diagnostiques simples ont été mis en place par Henter et al en 1991 et Imashuku et al en 1997 [1], mais une remise à jour a été proposée par Henter et al en 2006 [13] (tableau 2).

Traitement

L'hémophagocytose correspond à l'exacerbation d'une réaction inflammatoire qui repose sur un déficit des fonctions cytotoxiques des cellules T et des NK. Les buts du traitement sont donc de supprimer cette réaction inflammatoire excessive.

Les formes familiales

Le traitement se base essentiellement sur la greffe de cellules souches allogéniques (figure 2) [1]. Il est

Tableau 2 : Critères diagnostiques des lymphohistiocytoses hémophagocytaires (d'après Henter et al) [1].

Critère 1

Diagnostic moléculaire de lymphohistiocytose hémophagocytaire

Critère 2

5 des 8 critères suivants :

- fièvre
- splénomégalie
- cytopénies affectant deux lignées ou plus : hémoglobine < 90 g/l, plaquettes < 100 Giga/l, neutrophiles < 1 Giga/l
- hypertriglicéridémie et/ou hypofibrinogénémie : triglycérides > 3 mmol/l, fibrinogène < 1,5 g/l
- hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques
- activité natural killer diminuée ou absente
- ferritine > 500 µg/l
- CD25 ≥ 2400 U/ml

Le diagnostic est retenu en présence du critère 1 ou du critère 2

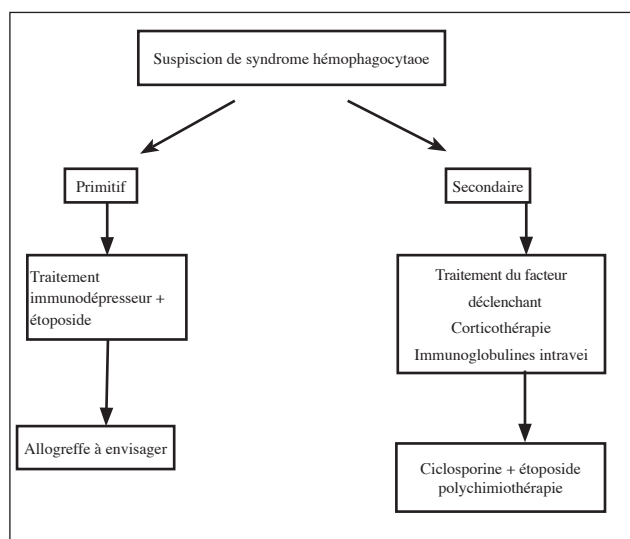
indispensable que la greffe soit précédée par une chimiothérapie à base d'étoposide et de dexaméthasone d'une durée de 8 semaines, suivie d'un entretien comprenant des bolus de dexaméthasone alternant avec l'étoposide, associés à la ciclosporine : Protocole HLH-94. Ce protocole est destiné aux enfants ayant une forme familiale ou réfractaire. Ce protocole a permis d'obtenir un taux de réponse complète de 78%, les décès constatés étant dus dans leur grande majorité à la progression de l'hémophagocytose.

Les formes secondaires

Le traitement repose sur le contrôle de l'inflammation excessive et de supprimer la cause déclenchante d'autre part. Il se base essentiellement sur les corticoïdes. Dans les cas où il existe une atteinte neurologique l'utilisation de la dexaméthasone est privilégiée vu qu'elle traverse mieux la barrière hématoencéphalique. Les gammaglobulines intraveineuses sont plus efficaces dans le syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieux (78%) que dans les autres étiologies [1,15]. La ciclosporine exerce un effet anti-tumoral direct sur les lymphoproliférations T, son utilisation est probablement utile dans ce contexte particulier. À côté de ces immunosuppresseurs, l'étoposide présente un effet cytostatique en particulier sur les

lymphoproliférations T. Son utilisation, en association à la cyclosporine est justifiée dans ce contexte. De plus l'étoposide peut avoir un effet anti-viral sur l'virus Epstein- Barr. Le deuxième volet du traitement des formes secondaires est le traitement spécifique de l'affection ayant déclenché le syndrome d'activation macrophagique. Avant même les résultats de l'enquête infectieuse, il est utile d'instaurer un traitement antibiotique à large spectre couvrant les germes intracellulaires.

Figure 1 : Résumé du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique des syndromes d'activation macrophagique [1]



Les traitements anti-viraux, anti-fongiques ou anti-parasitaires sont rapidement introduits au moindre doute en fonction du contexte clinique. Le contexte d'une néoplasie avérée relève d'un traitement spécifique de la tumeur.

Pronostic

Dans les syndromes d'activation macrophagique héréditaires, la greffe de moelle allogénique a totalement modifié le pronostic. Ainsi selon le registre de l'hémophagocytose familiale la survie à 5 ans est à peine 10% pour les patients traités par chimiothérapie conventionnelle, alors qu'elle est de 66% pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe [1]. Dans les syndromes d'activation macrophagique réactionnels, le pronostic dépend de la précocité du diagnostic, la positivité du bilan étiologique et la mise en route précoce d'un traitement anti-infectieux adapté, une étiologie néoplasique associée, le statut immunitaire antérieur. Les facteurs de mauvais pronostic en plus de l'étiologie elle-même sont : Une thrombopénie inférieure à 10 000/mm³, une hyperferritinémie supérieure à 500 ng/ml, une augmentation de la β 2microglobuline plasmatique ou des produits de la dégradation de fibrine, une cholestase hépatique, et autres comme l'augmentation des taux plasmatiques de TNF α , de l'INF γ , du récepteur soluble à l'IL-2.

Conclusion

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie grave souvent méconnue, pouvant compromettre le pronostic vital. Le diagnostic précoce et la mise en route d'un traitement adapté pourra améliorer le pronostic des patients. Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques permettront peut être de mieux adapter le traitement et améliorer la survie de ces patients.

Références

1. Costello R, Baccini V, Mazdier K et al. Lymphohistiocytose hémophagocytaire. EMC, hématologie 13-012-G-10, 2007.
2. Murohashi I, Yoshida K, Ihara N et al. Serum levels of Th1/Th2 cytokines, angiogenic growth factors, and other prognostic factors in young adult patients with hemophagocytic syndrome. *Lab Hematol* 2006;12: 71-4
3. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and related disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 410-15
4. Rudd E, Goransdotter Ericson K, Zheng C et al. Spectrum and clinical implications of syntaxin 11 gene mutation in familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: association with disease-free remission and haematopoietic malignancies. *J Med Genet* 2006 ; 43 : e1 4.
5. Srinivas Rajagopala a,*, d, Usha Dutta b,d, K.S. Poorna Chandra et al. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis - Case report and systematic Review. *J Infect* 2008; 56, 381- 8
6. Philippe Halfon , Frederique Retornaz, Didier Mathieu et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome related to acute CMV and HBV sexual co-infection: A case report. *J Clin Virology* 2009 ; 46 :189- 91
7. S. Morin a, G. Maignéa, D. Osmanb et al. Syndrome d'activation macrophagique et maladie de Castelman : rechercher HHV8 malgré une sérologie négative : intérêt de la PCR. *Rev Med Interne* 2008; 29: 337- 411
8. Yoko Shimizua, Ken Tanaea, Naoki Takahashia et al. Primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma presenting with hemophagocytic syndrome: A case report and review of the literature. *Leuk Res* 2009
9. R. Amri , F. Ben Fredj Ismail , S. Hadj Khelifa et al. Syndrome d'activation macrophagique récidivant et à évolution particulière révélant un syndrome myélodysplasique. *Rev Med Interne* 2009; 30 : 77 – 151
10. S. Hadj Khelifa, F. Ben Fredj, B. Mrad et al. Syndrome d'activation macrophagique associé à une maladie de Kikuchi à évolution spontanément résolutive. *Rev Med Interne* 2008 : 1-125
11. V. Pernin, S. Riviere , C. Fontaine et al. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une maladie de Kikuchi chez un patient atteint d'un syndrome de Sharp. *Rev Med Interne* 2008 ; 29: 337- 411
12. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, Mc Clain KL et al. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 Dec 17
13. Henter JJ, Elinder G, Ost A et al. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the histiocyte Society. *Semin Oncol* 2006; 18:29-33
14. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007; 166: 95-109
15. Henter JJ, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31