
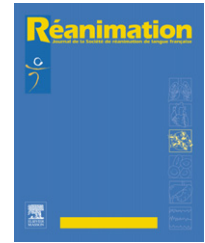




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
 EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge

Infection-related hemophagocytic syndrome: Aetiologies and management

F. Gonzalez*, F. Vincent, Y. Cohen

Service de réanimation médicochirurgicale, hôpital Avicenne, faculté Léonard de Vinci, université Paris XIII, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

MOTS CLÉS

Syndrome d'activation macrophagique ;
Hémophagocytose ;
Cytopenie

KEYWORDS

Hemophagocytic syndrome;
Hemophagocytosis;
Cytopenia

Résumé Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie rare mais souvent mortelle. Il est défini par des critères cliniques (fièvre, splénomégalie), biologiques (bi- ou pancytopenie, hypofibrinogénémie, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie) et cyto-histologiques (hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions périphériques). Ces anomalies résultent d'une dérégulation cytokinique et d'une prolifération lympho-histiocytaire bénigne. Parmi les nombreuses étiologies de SAM (déficits génétiques spécifiques de l'enfant, hémopathies malignes, cancers solides, connectivites), l'infection, virale tout particulièrement, tient une place importante. L'agent causal, qu'il soit bactérien, viral, fongique ou parasitaire doit être « traqué » et traité en urgence. Le traitement repose sur le traitement spécifique de l'agent causal du SAM et dans certaines indications, sur l'étoposide qui doit alors être administré précocement.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Hemophagocytic syndrome (HPS) is a rare and life-threatening disease. It is characterized by clinical criteria (fever, splenomegaly), biological features (cytopenias, low fibrinogen, high plasma triglycerids, and hyperferritinaemia) and pictures of hemophagocytosis within marrow, spleen or lymph nodes, caused by a dysregulation in cytokine secretion and activation and benign proliferation of lymphocytes or histiocytes. Among various aetiologies of HPS (primary genetic deficiency in children, haematological and solid malignancies, connective tissue disease), infection, most frequently by viruses, is an important one. The infectious agent responsible for HPS must be actively searched and promptly treated. Organ failures must be supported in an intensive care unit. An early administration of etoposide seems to be the cornerstone of HPS specific treatment.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frederic.gonzalez@avc.aphp.fr (F. Gonzalez).

Introduction

Le syndrome d'hémophagocytose, aussi appelé syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou syndrome d'activation lympho-histiocytaire, est une maladie rare mais potentiellement fatale.

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cyto- logique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive.

Il existe deux principaux cadres nosologiques :

- les SAM dits « primaires », regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement les nouveaux-nés et les nourrissons avec antécédents familiaux. On peut citer la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtilo, qui bénéficieront, lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle osseuse. Bien que les facteurs déclenchant et d'aggravation soient souvent infectieux, ces pathologies sortent du champ de cette revue ;
- les SAM secondaires pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses. La première description d'un syndrome d'hémophagocytose réactionnel est attribuée à Risdall et al. en 1979 [1]. Les auteurs y décrivent une prolifération histiocytaire non maligne incontrôlée ayant acquis des propriétés d'hémophagocytose accrue.

Les objectifs de cette revue sont de préciser les étiologies infectieuses de ces SAM secondaires de l'adulte (SAM liés à une infection, SAMI) et de proposer une prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Nous avons volontairement écarté les SAM survenant chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou atteints d'une pathologie cancéreuse car ils présentent des particularités étiologiques et de prise en charge qui constituent probablement une entité individualisable.

Physiopathologie

La physiopathologie des SAMI n'est pas élucidée à l'heure actuelle. De nombreux progrès dans la compréhension des SAM « primaires » ont permis de proposer des explications aux manifestations clinicobiologiques et évolutives des SAMI sans qu'aucune certitude ne puisse être affirmée.

L'anomalie centrale semble être un déficit de cytotoxicité des lymphocytes T CD 8 et *Natural Killer* (NK), sans limitation de leur pouvoir d'activation ni de production cytokinique. Sous l'effet d'une infection particulière, il apparaît une activation normale mais inefficace du système lymphocyte T CD 8/NK, laissant persister l'agent causal et les macrophages qui pérennisent l'activation et la prolifération de ces mêmes lymphocytes T CD 8 et NK. Les cellules cytotoxiques stimulent en retour l'activation macrophagique et la boucle s'auto-amplifie de façon incontrôlée. Différents

médiateurs interviennent (dont l'interféron gamma, le TNF alpha, de nombreuses interleukines et le macrophage *colony stimulating factor*) impliqués dans les manifestations cliniques et biologiques du SAM [2–5].

Diagnostic

Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques. Les critères diagnostiques ont été récemment redéfinis et sont présentés dans le **Tableau 1** [6]. Ils ont été établis pour le diagnostic des formes primaires et sont utilisés par extension pour les formes secondaires.

Les signes cliniques majeurs sont une fièvre quasi-constante, souvent révélatrice, intense à 39–40°C, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie. Un ictère, une hépatomégalie et des adénopathies sont fréquents. Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques (convulsions, signes de localisation) sont plus rares [7,8] (**Tableau 2**).

Les anomalies biologiques sont nombreuses mais non spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer le diagnostic de SAM. Elles sont caractérisées par une atteinte hématologique constante sous la forme d'une bicytopénie. La thrombopénie, généralement inférieure à 100 000 par millimètre cube, est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. L'anémie, normochrome, normocytaire, arégénérative, est profonde et de constitution

Tableau 1 Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [6].

Au moins cinq critères parmi les suivants	
Fièvre	
Splénomégalie	
Cytopénies affectant au moins deux lignées	
Hémoglobine < 9 g/dL	
Plaquettes < 100000/mm ³	
Polynucléaires neutrophiles < 1000/mm ³	
Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie	
Triglycérides > 3 mmol/L	
Fibrinogène < 1,5 g/L	
Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques	
Pas de néoplasie	
Activité des cellules <i>Natural Killer</i> basse ou nulle (selon les références du laboratoire local)	
Ferritinémie ≥ 500 µg/L	
Récepteur soluble à l'IL-2 ≥ 2400UI/ml	

Tableau 2 Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [5].

Fièvre	70–100 %
Splénomégalie	70–100 %
Hépatomégalie	40–95 %
Adénopathies	15–50 %
Rash cutané	5–65 %
Signes neurologiques	20–50 %

Tableau 3 Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [5].

Anémie	90–100%
Thrombopénie	80–100%
Neutropénie	60–90%
Hypertriglycéridémie	60–70%
Hypofibrinogénémie	65–85%
Élévation des transaminases	35–90%
Hyperbilirubinémie	35–75%
Augmentation des LDH	45–55%
Hyperferritinémie	55–70%

rapide. La leucopénie, inconstante et survenant plus tardivement, est caractérisée par une chute des polynucléaires neutrophiles.

Il existe classiquement une hypertriglycéridémie, souvent précoce et pouvant atteindre des taux à dix fois la normale et une hyperferritinémie dépassant les 1000 ng/L. Ces anomalies sont fortement évocatrices de SAM lorsqu'elles sont associées aux cytopénies. Une hypofibrinogénémie est rencontrée dans 35 à 85% des cas selon les auteurs [5,8]. La cytolyse et la cholestase témoignent de l'atteinte hépatique. L'augmentation quasi constante des lactate deshydrogénases (LDH) rend compte de la lyse cellulaire (Tableau 3).

L'examen de référence pour le diagnostic de SAM est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic et parfois faire suspecter ou confirmer l'étiologie de ce syndrome. Il objectivera l'hémophagocytose indispensable au diagnostic. Il montre habituellement une moelle riche, infiltrée par des histiocytes-macrophages « bénins ». Le pourcentage de macrophages (> 3% des cellules nucléées) est un critère diagnostique important pour certains auteurs [9] mais n'est pas retenu par tous. Ces macrophages sont de morphologie normale et montrent une activité phagocytaire des éléments des trois lignées hématopoïétiques, observés au sein de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques. Une érythroblastose réactionnelle est fréquente. Cepen-

dant, l'hémophagocytose cytologique peut être absente et le myélogramme doit alors être à nouveau réalisé.

Enfin, une hémophagocytose intramédullaire peut se rencontrer au cours d'autres affections hématologiques et apparaît donc nécessaire mais non suffisante au diagnostic de SAM et l'association aux signes cliniques et biologiques sus-cités reste indispensable [3].

D'autres examens cytologiques et/ou histologiques peuvent révéler l'hémophagocytose active mais restent moins performants. Ainsi, la biopsie ostéomédullaire peut aider au diagnostic et mettre en évidence l'étiologie du SAM (lymphome, tuberculose).

En cas d'anomalies hépatiques, la ponction-biopsie hépatique peut montrer une infiltration macrophagique des capillaires sinusoides et/ou des espaces portes, voire une nécrose hépatocellulaire [10,11].

L'hémophagocytose cytologique peut parfois être retrouvée sur des biopsies ganglionnaires ou cutanées ou sur la pièce de splénectomie quand celle-ci a été réalisée.

Étiologies infectieuses

De très nombreuses infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires peuvent être à l'origine d'un SAMI. Nous détaillerons ici les plus fréquentes et/ou les plus étudiées. Les étiologies infectieuses de SAM sont regroupées dans le Tableau 4.

SAM et virus

Si on compile les différentes séries de SAMI publiées, les étiologies virales (principalement le groupe des herpès virus) concernent plus de la moitié des observations rapportées. Les infections à Epstein-Barr virus (EBV) et cytomégalovirus (CMV) semblent en être les plus grandes pourvoyeuses [8,12,13].

SAM et EBV

De nombreuses affections malignes, terrain favorable en elles-mêmes à la survenue d'un SAM, sont classiquement

Tableau 4 Infections associées au syndrome d'activation macrophagique, d'après [8].

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

associées à l'infection à EBV (carcinome naso-pharyngé, lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, maladie lymphoproliférative des transplantés, léiomyosarcome de l'immunodéprimé) [14]. D'authentiques SAM dits « EBV-induits » (SAM-EBV) ont récemment été décrits et sont individualisés comme entité à part entière par de nombreux auteurs [15,16]. Bien que plus fréquents chez l'enfant et l'adolescent, ils peuvent toucher les jeunes adultes, le plus souvent immunocompétents [5].

Le diagnostic de SAM-EBV repose sur la réunion des critères classiques de SAM [6] et la preuve d'une infection à EBV. Les limites et difficultés d'interprétation des méthodes sérologiques imposent la détection de l'ADN (ou l'ARN) viral par *polymerase chain reaction* (PCR) ou hybridation in situ. Dans la plupart des SAM-EBV, la lymphoprolifération T/NK s'avère clonale à partir d'une seule cellule infectée [17]. Au plan biologique, le SAM-EBV se distingue par des taux particulièrement élevés de LDH et ferritine plasmatiques.

La charge virale EBV est plus élevée que lors d'une mononucléose infectieuse et son évolution sous traitement permet de juger de l'efficacité thérapeutique et possède une valeur pronostique [18].

Le pronostic du SAM-EBV était jusque récemment effroyable, le traitement antiviral se révélant inefficace, mais l'utilisation de l'étoposide (VP-16) dans cette indication semble donner des résultats encourageants [19,20]. Enfin, dans les SAM-EBV réfractaires, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée.

SAM et autres herpès virus

Le CMV a été incriminé dans plusieurs cas de SAMI, aussi bien chez l'adulte préalablement sain que dans une variété de situations telles que les transplantations d'organes, diverses maladies rhumatologiques ou la maladie de Crohn. La mortalité rapportée est dans tous les cas très élevée, mais quelques succès ont été enregistrés avec l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses associées à un traitement antiviral spécifique (foscarnet, ganciclovir) [5,21].

Autres virus

Les autres virus pouvant être responsables de SAMI sont présentés dans le **Tableau 4**. Le nombre de cas rapportés pour chacun de ces virus reste faible.

Le SAM associé à l'infection par le parvovirus B19 est remarquable du fait de sa faible mortalité et de sa guérison spontanée [5,22].

Les virus de l'hépatite A, B ou C peuvent induire des SAM, bien que l'hépatite A semble plus souvent incriminée [5]. Une hépatite fulminante est parfois difficile à distinguer du SAM et le diagnostic est alors rendu plus complexe [23].

SAM et infections fongiques

Les cas de SAMI dus à une infection fongique sont très rares. L'histoplasme, les candidoses invasives ou la cryptococcose ont été sporadiquement rapportées comme responsable de SAM, le plus souvent chez des patients présentant une immunodépression sous-jacente (infection à VIH, hémopathie maligne, corticothérapie au long cours) [24–26].

SAM et tuberculose

Une revue récente a regroupé les 37 cas publiés de SAM associés à la tuberculose (SAM-BK) [27]. Les auteurs ne notaient pas de particularité quant à la présentation clinique de ces SAM-BK par rapport à la définition diagnostique actuellement admise [6]. Plus de 80 % des patients présentaient des localisations tuberculeuses extrapulmonaires. La mortalité rapportée était de 50 %. Tous les patients qui n'ont reçu aucun traitement antituberculeux sont décédés. Parmi les patients traités, il n'était pas observé d'effet bénéfique de l'adjonction d'un traitement immunomodulateur (stéroïdes essentiellement) aux antituberculeux. Cependant, la grande diversité des cas rapportés, tant sur le plan de l'infection tuberculeuse causale que des traitements reçus, ne permet pas de retenir de conclusions thérapeutiques. Il n'existe actuellement aucune recommandation spécifique pour la prise en charge des SAM-BK.

SAM et parasitoses

SAM et leishmaniose viscérale

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

Comme le montre une revue récente de 56 cas de SAM-LV, comprenant seulement huit adultes (deux patients décédés), celui-ci est principalement pédiatrique [28].

Le diagnostic de leishmaniose viscérale est souvent difficile à la phase initiale de la maladie et le clinicien doit s'acharner à l'établir, surtout en zone d'endémie, en répétant si besoin les examens (myélogramme avec myéloculture, sérologie), avant d'envisager un traitement immunosuppresseur. Le traitement de référence est alors l'amphotéricine B liposomale, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM [29,30]. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) semblerait apporter un bénéfice [28].

SAM et autres parasites

Des cas de SAMI ont été décrits lors d'infection à *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax* [31].

La persistance de la fièvre ou d'anomalies hématologiques malgré un traitement antipaludéen adapté doit alors faire évoquer le diagnostic de SAM [32].

De très nombreux autres parasites peuvent être responsables de SAMI (**Tableau 4**) et l'anamnèse rigoureuse peut permettre de suspecter une étiologie parasitaire en cas de séjour en zone d'endémie [33].

SAM et infections bactériennes

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

Des germes bactériens dits banals (staphylocoque, pneumocoque, *E. coli* et autres bacilles à gram négatif) ont été décrits à l'origine de réels syndromes hémophagocytaires. Une étude prospective en réanimation a montré que le myélogramme systématique chez des patients thrombopéniques au cours d'un choc septique objectivait une hémophagocytose dans 60 % des cas [34]. Ce travail souligne que l'hémophagocytose est probablement sous-estimée, surtout au cours des syndromes septiques sévères, et qu'elle pourrait expliquer en partie les pancytopenies observées dans ce cadre nosologique.

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

Facteurs pronostiques

Une seule étude à notre connaissance a déterminé des facteurs pronostiques du SAM chez l'adulte sur une série de 34 cas, dont 20 ne présentaient pas de maladie sous-jacente [35].

Les facteurs de risque de mortalité étaient :

- l'âge supérieur à 30 ans ;
- la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée ;
- l'anémie avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL et/ou thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à 100000/mm³ ;
- la ferritinémie supérieure à 500 µg/L ;
- l'ictère, hyperbilirubinémie ;
- l'augmentation des phosphatases alcalines plasmatiques.

Pour Imashuku et al., le délai d'administration d'étoposide (VP-16) était étroitement lié à la mortalité des SAM-EBV [36].

Cependant, la pertinence de ces facteurs de mauvais pronostic peut être discutée, ne serait-ce que du fait qu'ils comprennent une partie des critères diagnostiques actuellement reconnus.

Modalités thérapeutiques

Il n'existe actuellement aucune étude évaluant un schéma thérapeutique spécifique du SAMI. Toutes les propositions de traitement faites jusqu'à présent s'appuient sur des séries de cas rapportés, essentiellement pédiatriques, très hétérogènes tant au niveau des caractéristiques des patients que des étiologies infectieuses retrouvées et des traitements administrés. La plupart des options thérapeutiques proposées s'inspirent de protocoles utilisés dans les formes familiales de lymphohistiocytose ou découlent de suppositions physiopathologiques et pharmacologiques. Cependant, on peut recommander d'articuler la prise en charge des SAMI autour de trois axes :

- le traitement étiologique de l'agent infectieux causal ;
- le traitement spécifique immuno-modulateur de l'hémophagocytose ;

- le traitement symptomatique et la suppléance des défaillances d'organes.

Traitement symptomatique

La prise en charge des SAMI impose souvent une charge de soins importante et nécessite une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi importante que rapide. Le service d'hospitalisation du patient (réanimation ou médecine) doit être une décision multidisciplinaire en concertation entre les médecins en charge du patient et les médecins réanimateurs. De toute les façons, ces patients doivent être précocement présentés à l'équipe de réanimation.

L'équilibre hydroélectrolytique doit être optimisé.

Les défaillances d'organes sont suppléées de façon spécifique (ventilation artificielle, catécholamines...).

Les troubles de coagulation peuvent nécessiter des transfusions importantes.

L'utilisation de facteurs de croissance pour lutter contre la neutropénie (*granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF]) est controversée. Certains auteurs rapportent une exacerbation du SAM sous G-CSF [37,38] tandis que d'autres la recommandent [9,12]. L'administration de *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) est en revanche unanimement proscrite [5].

Enfin, les complications infectieuses secondaires fréquentes sur ce terrain débilisé (prothèses, traitement immunomodulateur, neutropénie) seront traquées et traitées sans délai.

Traitement anti-infectieux

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

Un bénéfice du traitement antiviral n'a été retrouvé que pour les SAMI liés à l'infection par herpes simplex virus, varicella zoster virus et cytomégalovirus [3,39]. Cependant, certains auteurs ont récemment remis en cause l'efficacité du ganciclovir dans les SAMI associés au CMV chez l'adulte immunocompétent, considérant que les effets secondaires du traitement antiviral surpassaient les bénéfices attendus [40].

L'aciclovir s'avère inefficace dans les SAM-EBV, probablement en raison de sa faible activité antivirale anti-EBV. Le pronostic particulièrement sombre des SAM-EBV conduit à recommander un traitement immunomodulateur et/ou cytotoxique précoce et agressif qui sera détaillé plus loin [16].

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

Traitement spécifique de l'hémophagocytose

Le traitement spécifique de l'hémophagocytose, dont l'instauration doit être précoce, n'est pas codifié et il n'existe actuellement aucune recommandation. Étant données la rareté de ce syndrome et l'hétérogénéité des

patients affectés, il n'existe aucun essai thérapeutique randomisé contrôlé sur le sujet.

Les protocoles proposés sont inspirés de ceux utilisés dans les SAM non infectieux ou EBV-induits, ou de cas rapportés. Ils aspirent tous à atténuer la réponse inflammatoire et à contrôler la prolifération cellulaire, en utilisant des produits immunomodulateurs ou immunosuppresseurs et cytotoxiques.

Le traitement spécifique, quelles que soient ses modalités, ne s'adresse qu'aux patients les plus graves, avec défaillance multiviscérale, dont la pathologie infectieuse causale est traitée. En effet, hormis les SAM-EBV qui ne répondent qu'à la chimiothérapie [16], 60 à 70% des SAMI vont régresser sous traitement anti-infectieux et suppléance des défaillances d'organes [7].

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent à préconiser un traitement associant les corticoïdes (au moins 1 mg/kg par jour) à l'étoposide (VP-16) (100 à 150 mg/m²) [3,5,6,41]. L'utilisation d'étoposide, composé cytotoxique sélectif de la lignée monocyttaire, semble être le facteur déterminant de succès du traitement, et son administration doit être précoce [36].

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est actuellement pas recommandée dans le SAMI [42] par manque de preuves, mais quelques succès ont été enregistrés (cf supra).

Conclusion

Les étiologies infectieuses du SAM sont nombreuses, dominées par les infections virales.

La sévérité du pronostic du SAMI impose une démarche diagnostique agressive et une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire, associant réanimateurs, hématologues et infectiologues, afin de déterminer les meilleures options en fonction de l'étiologie retrouvée et de la gravité du tableau.

Références

- [1] Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, Krivit W, Balfour Jr HH, Simmons RL, et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 1979;44:993–1002.
- [2] Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004;3:69–75.
- [3] Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008;34:1177–87.
- [4] Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005;28(135):299–314.
- [5] Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;7:814–22.
- [6] Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124–31.
- [7] Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601–8.
- [8] Karras A, Hermine O. Hemophagocytic syndrome. *Rev Med Interne* 2002;23:768–78.
- [9] Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol* 1996;93:572–5.
- [10] Favara BE. Histopathology of the liver in histiocytosis syndromes. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16:413–33.
- [11] de Kerguenec C, Hillaire S, Molinié 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.
- [12] Pradalière A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC. Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2004;52:407–14.
- [13] Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006;38:20–31.
- [14] Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481–92.
- [15] Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:259–72.
- [16] Imashuku S. Systemic type Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative diseases in children and young adults: challenges for pediatric hemato-oncologists and infectious disease specialists. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:563–8.
- [17] Kasahara Y, Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:283–94.
- [18] Teramura T, Tabata Y, Yagi T, Morimoto A, Hibi S, Imashuku S. Quantitative analysis of cell-free Epstein-Barr virus genome copy number in patients with EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2002;43:173–9.
- [19] 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.
- [20] Imashuku S, Teramura T, Tauchi H, Ishida Y, Otoh Y, Sawada M, et al. Longitudinal follow-up of patients with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2004;89:183–8.
- [21] Kohara MM, Blum RN. Cytomegalovirus ileitis and hemophagocytic syndrome associated with use of anti-tumor necrosis factor- α antibody. *Clin Infect Dis* 2006;42:733–4.
- [22] Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:163–78.
- [23] Tuon FF, Gomes VS, Amato VS, Graf ME, Fonseca GH, Lazari C, et al. Hemophagocytic syndrome associated with hepatitis A: case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2008;50:123–7.
- [24] Koduri PR, Chundi V, DeMarais P, Mizock BA, Patel AR, Weinstein RA. Reactive hemophagocytic syndrome: a new presentation of disseminated histoplasmosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21:1463–5.
- [25] Numata K, Tsutsumi H, Wakai S, Tachi N, Chiba S. A child case of haemophagocytic syndrome associated with cryptococcal meningoencephalitis. *J Infect* 1998;36:118–9.
- [26] González-Posada JM, Hernández D, Martin A, Raya JM, Pitti S, Bonilla A, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a pancreas-kidney transplant recipient: response to dexamethasone and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2008;70:82–6.
- [27] Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, Sperati J, Karakousis PC. Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2006;6:447–54.
- [28] Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic

- lymphohistiocytosis-case report and systematic review. *J Infect* 2008;56:381–8.
- [29] Kontopoulou T, Tsaousis G, Vaidakis E, Fanourgiakis P, Michalakeas E, Trigoni E, et al. Hemophagocytic syndrome in association with visceral leishmaniasis. *Am J Med* 2002;113:439–40.
- [30] Kilani B, Ammari L, Kanoun F, Ben Chaabane T, Abdellatif S, Chaker E. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Int J Infect Dis* 2006;10:85–6.
- [31] Saribeyoglu ET, Anak S, Agaoglu L, Boral O, Unuvar A, Devocioğlu O. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:267–72.
- [32] Ohnishi K, Mitsui K, Komiya N, Iwasaki N, Akashi A, Hamabe Y. Clinical case report: falciparum malaria with hemophagocytic syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:1016–8.
- [33] Singh ZN, Rakheja D, Yadav TP, Shome DK. Infection-associated haemophagocytosis: the tropical spectrum. *Clin Lab Haematol* 2005;27:312–5.
- [34] Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia inpatients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis* 1997;25:1159–64.
- [35] 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.
- [36] Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000;72:1–11.
- [37] Gilmore GL, DePasquale DK, Fischer BC, Shadduck RK. Enhancement of monocytopoiesis by granulocyte colony-stimulating factor: evidence for secondary cytokine effects in vivo. *Exp Hematol* 1995;23:1319–23.
- [38] Quesnel B, Catteau B, Aznar V, Bauters F, Fenaux P. Successful treatment of juvenile rheumatoid arthritis associated haemophagocytic syndrome by cyclosporin A with transient exacerbation by conventional-dose G-CSF. *Br J Haematol* 1997;97:508–10.
- [39] Hardikar W, Pang K, Al-Hebbi H, Curtis N, Couper R. Successful treatment of cytomegalovirus-associated haemophagocytic syndrome following paediatric orthotopic liver transplantation. *J Paediatr Child Health* 2006;42:389–91.
- [40] Hot A, Madoux MH, Viard JP, Coppéré B, Ninet J. Successful treatment of cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome by intravenous immunoglobulins. *Am J Hematol* 2008;83:159–62.
- [41] Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr* 2007;166:95–109.
- [42] Afssaps. Recommandations de bon usage des immunoglobulines IV. 2009. Disponible sur <http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-medicaments/Immunoglobulines/%28offset%29/8>.