

Ce qu'il faut savoir sur le syndrome d'activation macrophagique en soins intensifs*

What we should know about hemophagocytic syndrom in the intensive care unit

L. Galicier

Reçu le 18 octobre 2013 ; accepté le 6 novembre 2013
© SRLF et Springer-Verlag France 2013

Résumé Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie immunologique rare et potentiellement létale. L'absence de régulation de la réponse lymphocytaire T et NK cytotoxique est responsable d'un état hyper-inflammatoire. Il est caractérisé par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, des cytopénies, et évolue vers des défaillances d'organe et un état de choc. Une hyperferritinémie, une hypertriglycéridémie et une hypofibrinémie sont souvent observées. Le réanimateur doit savoir le reconnaître pour proposer rapidement un traitement symptomatique spécifique. L'enquête étiologique doit être agressive car seul le traitement de la cause limitera la morbidité. Nous discuterons ici la présentation clinique, les modalités du diagnostic, les procédures pour un diagnostic étiologique rapide et les traitements des syndromes d'activation macrophagique de l'adulte à l'exclusion des formes génétiques.

Mots clés Syndrome d'activation macrophagique · Hémophagocytose · Soins intensifs · Étoposide

Abstract Hemophagocytic syndrome (HS) is a rare life-threatening immunological disorder. Unregulated cytotoxic T and NK lymphocytic response induce a hyperinflammatory state. HS is characterized by fever, hepatomegaly or splenomegaly, cytopenias and may be responsible for multiple organ failure and shock. Hyperferritinemia, hypertriglyceridemia, and hypofibrinemia are commonly seen. Intensive care physicians should be aware of HS to promptly offer an adequate treatment. HS diagnostic evaluation should be aggressive as the treatment of the underlying cause is the key to prevent

morbidity and mortality. In this review, we will discuss HS clinical signs, diagnostic criteria, etiologic diagnostic, process and treatments in adults, excluding genetic forms.

Keywords Hemophagocytic syndrome · Hemophagocytosis · Intensive care · Étoposide

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un état hyper-inflammatoire aboutissant à un tableau de pancytopenie fébrile. L'évolution vers des défaillances multiples d'organe en fait toute la gravité. La littérature rapporte l'occurrence de SAM au cours de nombreuses pathologies. Néanmoins un petit nombre de causes explique la majorité des SAM permettant une enquête ciblée en fonction du terrain sous-jacent. Les SAM primitifs, liés à une anomalie génétique, sont diagnostiqués dans la petite enfance et ne seront pas traités ici. Les SAM secondaires représentent la très large majorité des SAM de l'adulte. Leurs causes sont des hémopathies lymphoïdes, des infections et certaines maladies systémiques.

Il s'agit d'une pathologie rare mais son incidence est vraisemblablement sous-estimée. On a rapporté des incidences de 3,6/1 000 000 adultes/an pour les SAM secondaires à une hémopathie maligne [1], et 0,9/1 000 000 adultes pour les formes secondaires à une infection [2]. Les défaillances d'organes, conséquences directes du SAM, justifient fréquemment une hospitalisation en soins intensifs. Elles peuvent être rapidement réversibles avec un traitement adapté. Il appartient donc aux médecins réanimateurs de savoir reconnaître et prendre en charge ces patients.

Physiopathologie

L'ensemble des symptômes est expliquée par une réponse immunologique TH1 qui n'est plus régulée. Le versant

L. Galicier (✉)

Service d'immunopathologie clinique, hôpital Saint Louis,
1 avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris
e-mail : lionel.galicier@sls.aphp.fr

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2014 dans la session : *Ces maladies qu'il faut connaître*

tumoral du SAM est lié à la prolifération non spécifique de lymphocytes T CD8 cytotoxiques, de lymphocytes NK et d'histiocytes infiltrant les tissus. La totalité des autres symptômes sont la conséquence de taux plasmatiques très élevés de cytokines pro-inflammatoires secrétées par ces mêmes acteurs. On parle d'« orage cytokinique » car, en l'absence de régulation, la boucle de réponse TH1 s'amplifie sans fin [3,4]. Les cytokines sont directement responsables des symptômes constatés : fièvre [interféron (INF) γ , *Tumor necrosis factor* (TNF) α , interleukine (IL)1 β], cytopénies par phagocytose et myélosuppression (INF) γ , cytolysse (TNF α , IL6, IL18 et système Fas) [5–7]. L'absence de régulation de la réponse TH1 est expliquée dans les formes familiales par un déficit immunitaire génétique intéressant à chaque fois la fonction cytotoxique des lymphocytes CD8 et NK [8,9].

Dans les formes acquises la survenue d'un SAM est beaucoup plus fréquente en présence d'un déficit immunitaire acquis : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les immunosuppresseurs, la transplantation d'organe [10–13]. Des mutations hypomorphes de gènes impliqués dans les SAM primitifs ont été rapportées chez des patients présentant des SAM d'allure secondaire [14]. Toutefois, dans la large majorité des SAM associés à une infection, on ne retrouve pas de déficit immunitaire. Il s'agit le plus souvent d'infection virale ou intracellulaire, infectant les cellules présentatrice d'antigène et pouvant y stimuler de façon prolongée les *Toll-like receptors* 9 (TLR9) ou la voie MyD88 [15,16].

La survenue d'un SAM au cours de certaines hémopathies est la conséquence directe de la sécrétion par les cellules tumorales des cytokines proinflammatoires et ce d'autant plus que la tumeur est viro-induite [17]. L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) des lymphocytes T dérégule la voie du *Nuclear factor kappa B* (NF κ B), imposant un programme de sécrétion de cytokine TH1 [18,19].

Au cours de l'arthrite chronique juvénile, de la maladie de Still ou du lupus, plusieurs facteurs pourraient concourir à la survenue d'un SAM : production d'IL18 ou de *Macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), stimulation des TLR9 [20,15,21].

La clinique

Le symptôme principal est la fièvre. Elle est constante par définition [22,3,23]. Elle peut être prolongée depuis plusieurs mois ou ne durer que depuis quelques jours en fonction de l'étiologie du SAM. L'altération de l'état général est variable. Le syndrome tumoral est présent chez la large majorité des malades. Il s'agit d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie et/ou d'adénopathies. C'est un élément

important d'orientation vers un SAM devant une fièvre [22,3].

L'autre signe cardinal est biologique : les cytopénies. Il s'agit le plus souvent d'une bicytopénie parfois d'une pancytopénie. L'anémie est constante. Elle est arégénérative mais avec des caractéristiques évoquant paradoxalement une hémolyse : lactate déshydrogénases (LDH) élevées, rythme transfusionnel élevé. La thrombopénie est présente neuf fois sur dix avec, là aussi, un mauvais rendement transfusionnel. La neutropénie est retrouvée dans trois quarts des cas [3,22,24]. Ces cytopénies peuvent s'exprimer par un syndrome anémique ou des signes hémorragiques.

Le diagnostic doit être systématiquement évoqué devant des cytopénies fébriles et ce d'autant plus qu'il existe un syndrome tumoral lymphoïde.

Les autres symptômes sont déjà des complications :

- l'atteinte hépatique est la plus fréquente. Il peut s'agir d'une cytolysse, d'une cholestase ictérique ou d'une hépatite mixte. Un tableau d'hépatite fulminante est possible [25] ;
- l'atteinte respiratoire est la première cause d'admission en soins intensifs. Cinquante-huit pour cent des patients admis en réanimation nécessitent une ventilation invasive. La symptomatologie n'est pas spécifique : toux, dyspnée, infiltrats alvéolo-interstitiels bilatéraux [26] ;
- l'atteinte neurologique est fréquente. Il s'agit de troubles de la vigilance parfois sévère. C'est la deuxième cause d'admission en soins intensifs. L'imagerie et la ponction lombaire sont le plus souvent normales [26] ;
- l'atteinte rénale, moins fréquente, se manifeste par une protéinurie, parfois par un syndrome néphrotique. L'insuffisance rénale conduit à l'hémodialyse un tiers des patients admis en soins intensifs [26]. L'histologie rénale montre l'association de nécrose tubulaire et de « *collapsing glomerulopathy* », de mésangiolyse ou de lésions glomérulaires minimales [27] ;
- la complication la plus sévère est l'évolution rapide vers un syndrome de défaillance multiviscérale avec défaillance hémodynamique. Le pronostic est alors très sévère [26].

Ces complications ne sont pas constantes et leur sévérité relative est dépendante de l'étiologie sous-jacente.

Faire le diagnostic de SAM

La mise en évidence d'une image d'hémophagocytose sur l'examen cytologique d'un médullogramme n'est pas

spécifique et peut se rencontrer lors d'anémie hémolytique auto-immune ou après une transfusion, mais aussi fréquemment en soins intensifs chez des patients atteints de sepsis sévère en pré- ou post-mortem. La valeur pathologique de l'image d'hémophagocytose dans ces contextes est mal établie mais ne correspond pas à un authentique SAM [28]. La sensibilité pour le diagnostic de SAM de la recherche d'une image d'hémophagocytose est d'ailleurs assez mauvaise. Elle peut manquer dans 45 % des cas au début des symptômes. Des examens successifs permettraient de la mettre en évidence mais son absence ne doit pas décaler la prise en charge thérapeutique [29].

La possibilité d'une confirmation génétique ou fonctionnelle (test de cytotoxicité) de certitude a permis de développer dans les formes familiales des critères diagnostiques clinico-biologiques dès 1994 revisités en 2004 [23] (Tableau 1). Ces critères ont l'avantage de pouvoir s'affranchir de l'image d'hémophagocytose pour porter le diagnostic de SAM. La sensibilité et la spécificité de ces critères n'ont néanmoins pas été validées dans des cohortes de SAM secondaires.

L'hyperferritinémie semble être un bon marqueur lorsqu'elle est très élevée. Des taux supérieurs à 10 000 µg/l auraient une sensibilité de 96 % et une spécificité de 96 % [24]. Ces données obtenues sur une petite cohorte ne sont pas confirmées sur de plus grands effectifs. Les sensibilités de l'hypertriglycéridémie et de l'hypofibrinémie sont respectivement de 69 % et de 53 % dans la cohorte allemande [30]. D'autres signes biologiques sont fréquents : anomalies bio-

logiques hépatiques, hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hypoalbuminémie, élévation des LDH, trouble de la coagulation [31,24]. Leur spécificité est faible. Deux examens supplémentaires ne sont pas facilement ou rapidement disponibles mais pourraient être utiles : la diminution de la fraction glycosylée de la ferritine et le dosage du CD163 soluble [32,33].

Il n'y a donc pas de test sensible et spécifique permettant un diagnostic de certitude. Il est donc légitime d'utiliser des critères diagnostiques composites. Par défaut, les critères HLH 2004 de la *Histiocyte Society* sont utilisés dans les travaux de publications sur les SAM secondaires. Le diagnostic sera toujours posé devant l'association de signes cliniques et de plusieurs signes biologiques évocateurs. Le myélogramme est recommandé par la plupart des auteurs pour tenter de mettre en évidence une image d'hémophagocytose. Il permet surtout d'éliminer une autre cause de cytopénie centrale.

Le diagnostic est donc porté sur l'association de différents critères cliniques et biologiques. L'absence d'image d'hémophagocytose est fréquente. Elle n'élimine pas le diagnostic et ne doit pas retarder un traitement urgent.

Quels diagnostics différentiels ?

Le diagnostic différentiel fait discuter les autres causes de cytopénies fébriles :

- microangiopathie thrombotique (MAT) : la fièvre et des signes de défaillance viscérale sont possibles au cours des MAT. L'atteinte hépatique y est néanmoins rare. Une hypertension artérielle sera en faveur d'une MAT ainsi que l'absence de syndrome tumoral lymphoïde. Des signes francs d'hémolyse, l'absence de neutropénie et la présence de schizocytes au frottis sanguin établiront le diagnostic de MAT ;
- un envahissement médullaire tumoral (leucémie aiguë, lymphome) ou une complication septique au cours d'un syndrome myélodysplasique seront diagnostiqués grâce à l'étude du médullogramme ;
- un syndrome d'Evans, c'est-à-dire, l'association de plusieurs cytopénies auto-immunes ne se complique pas de défaillances d'organe. Le test de Coombs direct est constamment positif mais il peut aussi l'être dans le SAM (20 à 30 %). L'absence de signes généraux et la présence de signes francs d'hémolyse avec une réticulocytose importante seront en faveur d'un syndrome d'Evans. Le myélogramme peut retrouver des images d'érythrophagocytose mais il existe aussi une hyperplasie érythroblastique qui n'est pas retrouvée dans le SAM ;

Tableau 1 Critères diagnostiques HLH* 2004

<p>Critère A : suffit à poser le diagnostic s'il est présent</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identification d'une anomalie moléculaire cohérente avec une FLH** <p>Critères B : 5 sur 8 critères permettent de retenir le diagnostic de HLH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Splénomégalie • Cytopénies (au moins deux lignées) <ul style="list-style-type: none"> - Hémoglobine < 9 gr/dl - Plaquettes < 100 000/mm³ - Neutrophiles < 1000/mm³ • Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinémie <ul style="list-style-type: none"> - Triglycérides à jeun ≥ 3 mmol/l - Fibrinogène ≤ 1.5 gr/l • Image d'hémophagocytose (moelle, foie, rate ou adénopathie) • Ferritine ≥ 500 µg/l • Soluble CD25 ≥ 2400 U/ml
<p>* <i>Hemophagocytic Lympho-Histiocytosis</i> ** <i>Familial Lympho-Histiocytosis</i></p>

- une nécrose médullaire au cours d'un syndrome drépanocytaire s'accompagne habituellement d'une crise vaso-occlusive (CVO). L'origine ethnique et les antécédents de CVO orienteront. Les LDH sont très élevés et le myélogramme corrige le diagnostic qui sera confirmé par l'électrophorèse de l'hémoglobine (un dosage de l'hémoglobine S est possible en urgence) ;
- le diagnostic différentiel le plus difficile est celui des cytopénies accompagnant les sepsis sévères. La thrombopénie est la plus fréquente mais une anémie est souvent retrouvée au bout de quelques jours d'hospitalisation en unité de soins intensifs. La différence se fera surtout sur l'histoire clinique. Les cytopénies septiques apparaissent et s'aggravent au cours de la prise en charge alors que dans le SAM, l'histoire débute par les cytopénies fébriles qui sont donc présentes dès les premiers signes de défaillance viscérale. Une splénomégalie sera un argument important pour le diagnostic de SAM [28].

Le Tableau 2 indique les examens nécessaires au diagnostic positif de SAM.

Étiologies des SAM

Infections

C'est dans la plupart des séries la première cause de SAM [34,3,35,36]. Un nombre très important d'agent infectieux ont été rapportés responsables de SAM. En pratique courante, la plupart des cas sont liés à des groupes assez restreints d'agents infectieux :

- ce sont avant tout les virus du groupe *Herpes* et en premier lieu EBV puis cytomégalovirus (CMV). De nombreuses observations ont aussi été rapportées avec le *Parvovirus* B19, Le virus de l'hépatite A, la rougeole, et surtout avec les virus influenza A (H1N1 et H5N1). Le

SAM survient dans la plupart des cas au cours de la primo-infection. Il faut donc réaliser des sérologies en sus des *polymerase chain reaction* (PCR). Chez le patient immunosupprimé, c'est de très loin les *herpes virus* (CMV, *Herpes simplex virus* [HSV], varicelle zona virus [VZV] puis EBV) qui sont les premiers agents à rechercher [11,37–39] ;

- parmi les agents bactériens, les mycobactéries (*tuberculosis* et *avium*) sont de loin les plus représentées, particulièrement dans la population séropositive pour le VIH ou exposée aux biothérapies. Les salmonelles sont aussi largement représentées. Les infections à germes intracellulaires sont classiquement associés au SAM, en particulier certaines zoonoses : rickettsiose, fièvre Q, brucellose. Des infections à pyogènes ont aussi été associées à des SAM mais il s'agit d'une complication exceptionnelle de ce type d'infection. L'enquête bactériologique reposera sur les prélèvements usuels (hémocultures et examen cytotactériologique des urines), sur la recherche de mycobactéries et sur des prélèvements orientés sur les points d'appel clinique et les expositions particulières (zoonose) sans oublier l'intérêt des prélèvements histologiques hépatiques, médullaire ou ganglionnaire sur lesquels des cultures mycobactéries doivent être demandées [3,40,41] ;
- parmi les parasites, la toxoplasmose systémique chez l'immunodéprimé est une cause de SAM rapidement fatale. Une toux, des LDH très élevées (plusieurs milliers d'unités internationales), des créatines phosphokinases (CPK) élevées doivent alerter. Il peut s'agir de primo-infection ou de réactivation, aussi la sérologie n'a qu'un intérêt modeste. La PCR sanguine est utile mais le résultat long à obtenir. Le parasite peut être observé au myélogramme mais l'examen est peu sensible. Les prélèvements histologiques pulmonaires, hépatiques et médullaires peuvent permettre le diagnostic. En cas de suspicion de toxoplasmose systémique, un traitement devra être débuté sans délai. La leishmaniose en zone d'endémie est une cause fréquente de SAM. Le *plasmodium* chez l'immunocompétent et quelques cas de pneumocystose chez le patient HIV+ ont aussi été rapportés. L'enquête parasitologique sera orientée selon les séjours en zone d'endémie et reposera sur le myélogramme avec examen direct parasitologique et culture, les sérologies et les PCR [41,42]. Le cytologiste devra être alerté de toute suspicion de parasitose afin d'orienter la lecture du myélogramme dans ce sens ;
- l'histoplasmose est de loin l'infection fongique la plus pourvoyeuse de SAM. C'est chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie de l'histoplasme qu'il faudra l'évoquer (Guyane, Brésil, Antilles, États-Unis, Afrique sub-saharienne). La sérologie n'est pas très sensible et le diagnostic se fera sur l'examen direct d'un échantillon infecté (ulcération buccale, lavage broncho-alvéolaire, prélèvements histologiques) [41].

Tableau 2 Examens à demander pour le diagnostic positif de SAM

Examens d'orientation

Numération formule sanguine, frottis, réticulocytes
Transaminases, lactico-déshydrogénases
Natrémie
Albuminémie
Taux de prothrombine, temps de céphaline activé, fibrinogène
Test de Coombs direct

Examens de confirmation

Ferritine
Triglycérides à jeun
Myélogramme

La liste des infections citées ici n'est pas exhaustive mais recouvre plus de 90 % des SAM associés à une infection.

SAM et infections : points particuliers

- Le SAM induit un déficit immunitaire secondaire sévère. L'activation non spécifique de l'ensemble des lymphocytes CD8 finit par induire une anergie du système TH1 favorisant les infections intracellulaires et les réactivations virales. La myélosuppression favorise les infections à pyogènes et les infections fongiques. Les complications infectieuses fongiques sont d'ailleurs une cause importante de mortalité au cours des SAM [43]. Il faudra traquer ces infections si l'évolution n'est pas favorable malgré un traitement bien conduit ;
- un SAM au cours d'une primo-infection EBV peut révéler un syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) ou syndrome de Purtillo. Ce syndrome est une forme particulière de SAM primitif touchant les garçons (deux gènes mutés connus situés sur le chromosome X : *SAP* et *XIAP*) et leur conférant une susceptibilité particulière vis-à-vis d'EBV [44]. D'autres déficits de découverte plus récente semblent donner le même tableau, cette fois-ci sans liaison à l'X : déficit en ITK et en CD27 [45,46]. Le rituximab peut être discuté dans cette indication et ce même en l'absence de syndrome de Purtillo ;
- en Asie et particulièrement au Japon, en Corée et à Taiwan, la primo-infection EBV se complique très fréquemment de SAM en raison de l'infection par EBV de lymphocytes T cytotoxiques et de lymphocytes NK. L'évolution se fait une lymphoprolifération T ou NK. Il n'y a pas de déficit génétique connu associé à cette forme particulière appelée EBV-HLH. Le rituximab n'a que peu d'intérêt puisque les cellules infectées pathologiques sont CD20 négative [47,4] ;
- l'infection HIV per se ne se complique pas de SAM. Elle constitue toutefois le terrain idéal pour développer un SAM lors de nombreuses complications. Les principales causes de SAM au cours de l'infection HIV sont la Maladie de Castleman associées au *Human herpes virus 8* (HHV8) (42 %), les lymphomes de Hodgkin (LH) et moins fréquemment des lymphomes non hodgkiniens (LNH) (28 %) ou des infections à mycobactérie (25 %) (données personnelles) [10] ;
- en l'absence d'immunodéficience connue, la survenue d'un SAM lors d'une infection devra faire rechercher un déficit immunitaire acquis ou primitif. Cela justifiera d'un avis spécialisé.

Maladies malignes

C'est la deuxième cause de SAM. Si la fièvre excède dix jours, les lymphomes deviennent la première cause de

SAM à rechercher (63 % des cas) [36]. Les lymphomes recouvrent plus de 90 % des tumeurs dans ce contexte. Des tumeurs solides ont été quelques fois rapportées et 24 cas de leucémie aiguë [4].

Les lymphomes se compliquant de SAM sont particuliers, plus fréquemment viro-induits. Il s'agit majoritairement de LNH T, certains de diagnostic difficile : lymphome T associé aux entéropathies, panniculite hémophagocytaire T, lymphome T hépatosplénique et lymphome T angiocentré type NK/T [17,35,4]. Les LNH B, plus rares dans ce contexte, sont eux aussi de présentation inhabituelle : lymphome endovasculaire sans masse tumorale évidente, lymphome B à grandes cellules CD5+ avec phase leucémique [48]. Les LH peuvent aussi se compliquer de SAM, plus fréquemment chez l'immunodéprimé et particulièrement chez le sujet HIV+. Ils se présentent alors le plus souvent, sous une forme extranodale avec atteinte hépatomédullaire [10]. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie en zone tumorale. La difficulté tient parfois à la paradoxale faible masse tumorale malgré un SAM sévère. Un examen clinique soigneux est indispensable à la recherche d'adénopathie, d'un nodule sous-cutané, d'une éruption cutanée infiltrée ou télangiectasique, d'une ulcération muqueuse. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien permettra de rechercher un syndrome tumoral profond. Une scintigraphie/CT au 18F-FDG permettrait d'apporter des arguments en faveur d'une atteinte maligne en cas d'hyperfixation très intense et pourrait guider la biopsie [49].

Chez l'immunodéprimé, les lymphoproliférations viro-induites peuvent aussi être responsables de SAM. Le diagnostic est suspecté sur une PCR sanguine EBV ou HHV8 élevée. L'hybridation in situ EBER ou l'immunohistochimie LNA1 pratiquées sur les prélèvements anatomopathologiques permettent de mettre en évidence les cellules infectées respectivement par EBV et HHV8 [13]. Dans cette situation, l'administration de rituximab et la réduction de l'immunosuppression peuvent suffire à mettre en rémission la lymphoprolifération.

La maladie de Castleman associée à HHV8, cause majeure de SAM au cours de l'infection VIH, est considérée comme un syndrome lymphoprolifératif non clonal. Elle s'exprime par une fièvre, une polyadénopathie, une splénomégalie, des signes respiratoires et des cytopénies. Des lésions de Kaposi sont présentes au diagnostic dans 30 à 60 % des cas. Le diagnostic est fortement suspecté sur une PCR HHV8 sanguine élevée et confirmé par un examen anatomopathologique ganglionnaire [50].

Maladies autoimmunes systémiques

Plusieurs études montrent que deux maladies systémiques peuvent se compliquer lors de poussée de SAM. Il s'agit du lupus érythémateux systémique et de l'arthrite chronique

juvénile et de son pendant chez l'adulte, la maladie de Still. Beaucoup plus exceptionnellement, le dermatopolymyosite pourrait être la cause d'un SAM [51,52]. L'hyperferritinémie serait un bon signe de SAM au cours du lupus [53]. A contrario, dans la maladie de Still en poussée, la ferritine peut être très élevée en dehors de tout SAM. L'apparition d'une élévation des transaminases et d'une thrombopénie seraient de meilleurs indicateurs dans ce contexte [54].

Un SAM peut néanmoins survenir au cours d'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires [55]. Il s'agit alors de patients habituellement lourdement immunosupprimés et présentant une complication infectieuse le plus souvent virale ou à mycobactérie. Les SAM seraient responsables de 2 à 4 % des hospitalisations pour maladie systémique. Le pronostic est sévère évalué entre 20 et 38 % de mortalité. L'étiologie infectieuse serait de mauvais pronostic [51,52].

Le Tableau 3 propose une liste d'examen à visée étiologique.

Traitements

L'intérêt thérapeutique de reconnaître une SAM réside dans la possibilité d'un traitement symptomatique capable d'améliorer rapidement les défaillances d'organe. La plus grande difficulté sera de faire la part de responsabilités entre un sepsis bactérien et le SAM dans les défaillances d'organe. Dans les cas difficiles, l'expertise du dossier par une équipe aguerrie à la prise en charge des SAM pourra se révéler utile. En l'absence de traitement étiologique néanmoins, le SAM récidivera.

- *L'étoposide* est un inhibiteur des topo-isomérase de type 2. Il s'agit d'une drogue de chimiothérapie de la même classe que les anthracyclines. L'étoposide est le seul traitement ayant démontré un gain de survie en clinique [56]. Les 47 patients dans cette étude présentaient un EBV-HLH. Le seul facteur de bon pronostic en analyse multivariée était le délai d'administration de l'étoposide. Administré avant quatre semaines après le début des symptômes, il permettait une survie de 90 % contre 56 % dans l'autre groupe. Il semble agir essentiellement par cytotoxicité directe sur la lymphoprolifération T produisant l'INF γ [57]. L'étoposide est un traitement efficace rapidement, habituellement dans les 48 premières heures. Il est utilisé à la dose de 100 à 150 mg/m² soit une dose moyenne de 200 mg en une seule injection. Les injections pourront être répétées tous les 15 jours si des signes de SAM réapparaissent en attendant l'efficacité du traitement étiologique. Sa toxicité principale est hématologique. Le risque d'aplasie est largement compensé par l'amélioration des défaillances

d'organes et du rendement transfusionnel. Il s'agit d'une drogue leucémogène. Le risque paraît nul en dessous de 2 gr/m² cumulée mais il augmente ensuite (3 % au-dessus de 2 g/m² et 18 % à 19 g/m²) [58]. Il convient donc de l'utiliser dans les formes sévères et de débiter un traitement étiologique efficace le plus rapidement possible ;

Il n'y aura alors pas de contre-indications à l'administration de l'étoposide compte tenu du bénéfice attendu ; il conviendra toutefois d'en réduire la posologie d'un tiers en cas d'insuffisance rénale sévère.

- *les corticoïdes* sont souvent partiellement efficaces, au moins sur les signes généraux. Lorsqu'ils sont actifs sur la maladie causale, ils peuvent suffire à contrôler un SAM [51]. Ils sont souvent associés à l'étoposide dans les autres situations à la posologie de 1 à 15 mg/kg. L'utilisation de fortes doses n'a pas démontré d'efficacité supérieure aux doses de 1 à 2 mg/kg. Dans certains cas, ils peuvent être délétères et notamment dans la maladie de Castleman associée au virus HHV8 où ils peuvent être la cause de réactivation de lésions de Kaposi ;
- *la ciclosporine* est un inhibiteur puissant de la prolifération lymphocytaire T. Elle peut aussi être efficace dans les SAM [54]. Comme les corticoïdes, elle n'a pas démontré de bénéfice en survie à la phase aiguë. Il s'agit néanmoins d'un traitement à discuter dans les SAM associés aux maladies autoimmunes (lupus, Still) ou en cas d'échec de l'étoposide. La ciclosporine est utilisée entre 3 et 6 mg/kg/jour avec un objectif de dosage résiduel entre 100 et 200 μ g/l selon les indications ;
- *les immunoglobulines polyvalentes* ont été proposées [59]. Le niveau de preuve est faible. Elles peuvent se discuter en cas de primo-infection virale ou de maladie de Still et en l'absence de signes de gravité. Leur indication ne devrait donc pas être discutée en réanimation ;
- *les biothérapies* inhibant le TNF α ou son récepteur et l'anakinra ont été rapportées efficaces dans des SAM au cours de la maladie de Still [54]. A contrario, des SAM ont été rapportés sous anti-TNF ou anakinra. En dehors de la maladie de Still cortico-réfractaire, ces traitements ne doivent pas être proposés ;
- *le protocole HLH 2004* associe de fortes posologies d'étoposide, de la dexaméthasone et de la ciclosporine à 6 mg/kg/j. C'est le traitement de choix des formes primitives en attente d'une greffe de moelle. Certains auteurs préconisent ce traitement dans toutes les situations de SAM [23]. Il n'y a pas d'étude permettant d'affirmer que cette agresseivité est justifiée dans les formes secondaires.

Tableau 3 Examens à visée étiologique	
<p>Examens de première intention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sérologie VIH • MNI test • Hémocultures, ECBU • Sérologie et PCR : EBV, CMV, HSV, VZV +/- Parvovirus B19, HAV • PCR HHV8 • Recherche mycobactéries : direct et culture des prélèvements tissulaires, hémoculture et myéloculture • Anticorps antinucléaires, anti-ADN, anti-antigènes solubles • Scanner thoraco-abdomino-pelvien • Biopsie ganglionnaire • Biopsie médullaire 	<p>Examens de deuxième intention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scintigraphie au FDG (<i>Pet-Scan</i>) • Biopsie hépatique (peut être réalisée de première intention si atteinte hépatique prédominante) • Biopsie tissulaire orientée par l'imagerie • Splénectomie en l'absence de diagnostic
<p>Selon le contexte épidémiologique</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Voyages en zones d'endémie</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Paludisme : frottis - goutte épaisse ◦ Leishmaniose : recherche sur frottis médullaire, culture médullaire, sérologie et PCR ◦ Histoplasmosse : direct et cultures des prélèvements tissulaires, sérologie • <i>Contact avec des animaux</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Rickettsiose et fièvre Q : sérologie et examen histologique ◦ Brucellose : sérologie, hémoculture et cultures des prélèvements tissulaires 	
<p>Aggravation malgré traitement étiologique et symptomatique bien conduit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Répéter les prélèvements bactériologiques • Recherche d'une colonisation à candida • Antigénémie aspergillaire et prélèvements dédiés 	<p>Recherche d'un déficit immunitaire génétique selon le contexte</p> <p>À discuter avec des spécialistes en immunologie ou dans le cadre d'un protocole</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Susceptibilité à EBV</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Lié à l'X : <i>SAP, XIAP</i> ◦ Autosomique : <i>CD27, ITK</i> • <i>Lymphohistiocytose familiale</i> : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Étude de cytotoxicité ◦ <i>Perforine, Munc13-4, Syntaxine 11, Syntaxine Binding-Protein 2</i> • <i>Syndrome complexe</i> Hermansky-Pudlak, Chediak-Higashi, syndrome de Griscelli
<p>ADN : acide désoxyribonucléique ; CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; ECBU : examen cytotactériologique des urines ; MNI : mononucléose infectieuse ; HAV : virus de l'hépatite A ; HHV8 : <i>Human herpes virus 8</i> ; HSV : herpès simplex virus ; ITK : Intereukin2-inducible T-cell kinase ; PCR : <i>polymerase chain reaction</i> ; SAP, SLAM : (<i>signaling lymphocyte activation molecule associated protein</i>) ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VZV : Varicella zona virus ; XIAP, <i>X-linked inhibitor of apoptosis</i></p>	

Indications thérapeutiques et facteurs pronostiques

Dans les cas les moins graves, le traitement étiologique pourra suffire. Par contre, dans les formes sévères rencontrées en soins intensifs le traitement par étoposide ne souffrira aucun délai. Des facteurs de mauvais pronostic sont rapportés dans deux études, anémie et thrombopénie sévère, ictère, coagulation intravasculaire disséminée, hyperferritinémie, élévation de la β_2 -microglobulinémie et un âge supé-

rieur à 30 ans sont de mauvais pronostic pour Kaito et al. [60]. En soins intensifs, le pronostic est sévère avec une mortalité de 52 %. Les facteurs influençant alors la survie sont l'admission pour état de choc et une thrombopénie sévère inférieure à 30 G/l. Il apparaît donc raisonnable et indispensable de proposer un traitement par étoposide dans les indications suivantes :

- plaquettes < 30 G/l ;
- ictère ;
- CIVD ou hypofibrinémie ;

- présence d'une défaillance d'organe ;
- tout patient admis en soins intensif avec un diagnostic de SAM ;
- échec des corticoïdes.

La pathologie sous-jacente influence énormément le pronostic. Paradoxalement, à court terme en soins intensifs, un diagnostic de lymphome ou de maladie de Castleman est de meilleur pronostic qu'une infection [26]. De même au cours d'une maladie systémique, le pronostic est meilleur si le SAM est lié à l'activité de la maladie et non à une infection [51].

Prise en charge globale

Une évolution favorable dépendra de la qualité de la prise en charge. Celle-ci repose non seulement sur l'administration dans les temps d'un traitement symptomatique, l'étoposide, mais aussi et surtout de la rapidité avec laquelle le diagnostic étiologique sera fait. Il faudra donc être agressif dans la démarche étiologique. La multiplicité des prélèvements histologiques est souvent la clé lorsque les premiers examens reviennent négatifs. Dans notre expérience sur 75 patients VIH+, la biopsie d'une adénopathie permet le diagnostic dans 90 % ces prélèvements, la biopsie médullaire dans 49 %, la biopsie hépatique dans 47 % et la splénectomie en dernier recours dans 86 % des splénectomies à visée diagnostique. La biopsie hépatique avait le même rendement sur une série de 30 patients HIV négatifs [25]. La nécessité d'obtenir un diagnostic étiologique rapide et de prendre des décisions thérapeutiques lourdes rapidement justifie une concertation pluridisciplinaire entre l'équipe de réanimation et les médecins immunologistes, hématologistes, internistes ou infectiologues selon les situations.

Pour conclure

Un SAM doit être évoqué devant toute bicytopenie fébrile. Une défaillance d'organe, un ictère, une thrombopénie sévère, des troubles de l'hémostase justifient impérativement un traitement par étoposide. Le succès de la prise en charge dépend de la mise en évidence rapidement de la cause ce qui impose une grande agressivité dans l'enquête étiologique.

Conflit d'intérêt : L. Galicier ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Machaczka M, Vaktnäs J, Klimkowska M, Hägglund H (2011) Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 52:613–9
2. Kelesidis T, Humphries R, Terashita D, et al (2012) Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Los Angeles County. *J Med Virol* 84:777–85
3. Bode SF, Lehmborg K, Maul-Pavicic A, et al (2012) Recent advances in the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Res Ther* 14:213
4. Weitzman S (2011) Approach to Hemophagocytic Syndromes. *Hematology* 2011:178–83
5. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA (1995) Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 162:134–8
6. Billiau AD, Roskams T, Van Damme-Lombaerts R, et al (2005) 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* 105:1648–51
7. Henter JL, Carlson LA, Söder O, Nilsson-Ehle P, Elinder G (1991) Lipoprotein alterations and plasma lipoprotein lipase reduction in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 80:675–81
8. Janka GE (2012) Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med* 63:233–46
9. Gholam C, Grigoriadou S, Gilmour KC, Gaspar HB (2011) Familial haemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in the genetic basis, diagnosis and management. *Clin Exp Immunol* 163:271–83
10. Fardet L, Lambotte O, Meynard JL, et al (2010) Reactive haemophagocytic syndrome in 58 HIV-1-infected patients: clinical features, underlying diseases and prognosis. *AIDS* 24:1299–306
11. Risdall RJ, McKenna RW, Nesbit ME, et al (1979) Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer* 44:993–1002
12. Smith EP (2010) Hematologic disorders after solid organ transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:281–6
13. Karras A, Thervet E, Legendre C (2004) Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients: report of 17 cases and review of literature. *Transplantation* 77:238–43
14. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, et al (2011) Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood* 118:5794–8
15. Behrens EM, Canna SW, Slade K, et al (2011) Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 121:2264–77
16. Krebs P, Crozat K, Popkin D, et al (2011) Disruption of MyD88 signaling suppresses hemophagocytic lymphohistiocytosis in mice. *Blood* 117:6582–8
17. Jaffe ES, Costa J, Fauci AS, et al (1983) Malignant lymphoma and erythrophagocytosis simulating malignant histiocytosis. *Am J Med* 75:741–9
18. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, et al (1997) Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 100:1969–79
19. Chuang HC, Lay JD, Hsieh WC, Su IJ (2007) Pathogenesis and mechanism of disease progression from hemophagocytic lymphohistiocytosis to Epstein-Barr virus-associated T-cell lymphoma: nuclear factor-kappa B pathway as a potential therapeutic target. *Cancer Sci* 98:1281–7
20. Maruyama J, Inokuma S (2010) Cytokine profiles of macrophage activation syndrome associated with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 37:967–73

21. Lartigue A, Courville P, Auquit I, et al (2006) Role of TLR9 in anti-nucleosome and anti-DNA antibody production in lpr mutation-induced murine lupus. *J Immunol* 177:1349–54
22. Tsuda H (1997) Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 65:215–26
23. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al (2007) HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 48:124–31
24. Allen CE, Yu X, Kozinetz CA, McClain KL (2008) Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 50:1227–35
25. De Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, et al (2001) Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. *Am J Gastroenterol* 96:852–7
26. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, et al (2010) Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 36:1695–702
27. Thauinat O, Delahousse M, Fakhouri F, et al (2006) Nephrotic syndrome associated with hemophagocytic syndrome. *Kidney Int* 69:1892–8
28. Strauss R, Neureiter D, Westenburger B, et al (2004) Multifactorial risk analysis of bone marrow histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis in critically ill medical patients—a postmortem clinicopathologic analysis. *Crit Care Med* 32:1316–21
29. Gupta A, Tyrrell P, Valani R, et al (2008) The role of the initial bone marrow aspirate in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 51:402–4
30. Janka GE, Schneider EM (2004) Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *British Journal of Haematology* 124:4–14
31. Henter JI, Elinder G, Söder O, Ost A (1991) Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand* 80:428–35
32. Fardet L, Coppo P, Kettaneh A, et al (2008) Low glycosylated ferritin, a good marker for the diagnosis of hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheum* 58:1521–7
33. Bleesing J, Prada A, Siegel DM, et al (2007) The diagnostic significance of soluble CD163 and soluble interleukin-2 receptor alpha-chain in macrophage activation syndrome and untreated new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 56:965–71
34. Ishii E, Ohga S, Imashuku S, et al (2007) Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol* 86:58–65
35. Park HS, Kim DY, Lee JH, et al (2012) Clinical features of adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis from causes other than lymphoma: an analysis of treatment outcome and prognostic factors. *Ann Hematol* 91:897–904
36. Sailler L, Duchayne E, Marchou B, et al (1997) [Etiological aspects of reactive hemophagocytoses: retrospective study in 99 patients]. *Rev Med Interne* 18:855–64
37. Beutel G, Wiesner O, Eder M, et al (2011) Virus-associated hemophagocytic syndrome as a major contributor to death in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection. *Crit Care* 15:R80
38. Maakaroun NR, Moanna A, Jacob JT, Albrecht H (2010) Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. *Rev Med Virol* 20:93–105
39. Mishra B, Varma N, Appannanavar S, et al (2012) Viral markers in patients with hemophagocytosis: a prospective study in a tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol* 55:215–7
40. Brastianos PK, Swanson JW, Torbenson M, et al (2006) Tuberculosis-associated haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 6:447–54
41. Michot JM, Hié M, Galicier L, et al (2012) [Hemophagocytic lymphohistiocytosis]. *Rev Med Interne* 34:85–93
42. Lucet JC, Bailly MP, Bedos JP, et al (1993) Septic shock due to toxoplasmosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Chest* 104:1054–8
43. Sung L, King SM, Carcao M, et al (2002) Adverse outcomes in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 24:550–4
44. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al (2011) Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 117:1522–9
45. Huck K, Feyen O, Niehues T, et al (2009) Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. *J Clin Invest* 119:1350–8
46. Salzer E, Daschkey S, Choo S, et al (2012) Combined immunodeficiency with life-threatening EBV-associated lymphoproliferative disorder in patients lacking functional CD27. *Haematologica* 98:473–8
47. Qin Q, Xie Z, Shen Y, et al (2012) Assessment of immunotherapy and stem cell transplantation on EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a systematic review and meta analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16:672–8
48. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al (2007) Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 109:478–85
49. Zhang LJ, Xu J, Liu P, et al (2012) The significance of 18F-FDG PET/CT in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Hematol Oncol* 5:40
50. Oksenhendler E (2009) HIV-associated multicentric Castleman disease. *Curr Opin HIV AIDS* 4:16–21
51. Dhote R, Simon J, Papo T, et al (2003) Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum* 49:633–9
52. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al (2008) Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford)* 47:1686–91
53. Parodi A, Davi S, Pringe AB, et al (2009) Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum* 60:3388–99
54. Ravelli A (2002) Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 14:548–52
55. Atteritano M, David A, Bagnato G, et al (2012) Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16:1414–24
56. Imashuku S, Kuriyama K, Teramura T, et al (2001) Requirement for etoposide in the treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Oncol* 19:2665–73
57. Johnson TS, Terrell CE, Jordan MB (2009) Defining the Mechanism of Etoposide Activity in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Using a Murine Disease Model. *ASH Annual Meeting Abstracts* 114:714
58. Ezoë S (2012) Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor. *Int J Environ Res Public Health* 9:2444–53
59. Larroche C, Bruneel F, André MH, et al (2000) [Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. *Ann Med Interne (Paris)* 151:533–9
60. Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, et al (1997) Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. *Eur J Haematol* 59:247–53