

Avertissement : Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 3 Juin 2015

Hopital cantonal de Genève

## **Le syndrome d'hyperactivation macrophagique en 2015**

Dr F.Simonetta

Encore un truc hyper rare...2-3 cas / an à Genève...donc si vous lisez c'est pour votre culture générale...peu de chances que vous ou moi nous nous trouvions face à cette constellation...Mais qui sait ?

Le syndrome d'activation macrophagique ou SAM, c'est aussi, le « adult haemophagocytic syndrom » ou encore l' « haemophagocytic lymphohistiocytosis ».



Le macrophage, c'est à dire, le « gros mangeur »( makros = grand, phagein = manger) devient carrément boulimique et destructeur c'est à dire qu'il mange tout ce qui bouge, même les globules rouges du patient...(hémophagocytose) et c'est associé à une prolifération lymphocytaire et à une « tempête » de cytokines...

Une forme héréditaire est connue chez l'enfant est associée à d'autres syndromes rares (Chediak-Higashi synd., Purtilo synd., Griscelli synd.), mais c'est la forme acquise de l'adulte qui nous intéresse ce matin.

L'article de référence d'où viennent la plupart des infos d'aujourd'hui c'est « *Adult haemophagocytic syndrome* » Manuel Ramos-Casals, Lancet , Volume 383, No. 9927, p1503–1516, 26 April 2014.

Les symptômes du SAM sont :

- Fièvre 95%
- Splénomégalie 67%
- Hépatomégalie 59%
- Adénomégalie 42%
- Atteinte rénale 29%
- Atteinte pulmonaire 27%
- Atteinte cutanée 25% (genre maladie de Still)
- Atteinte neurologique 16%

Le labo montre :

- Hyperferritinémie (>500) 95%
- Thrombopénie 80%
- Leucopénie 50%
- LDH augmentée 80%
- Hypertriglycéridémie 71%
- Cytolyse hépatique et cholestase 71%
- Hypofibrinogénémié 50%

Pour ce qui est des causes :

39% sont secondaires à une infection

40% à un cancer

10% à une autoimmunité/ inflammation

6% à des causes diverses, comme par ex, un stress chirurgical...

5% idiopathiques...

Parmi les cancers la majorité sont des cancers hématologiques avec 2/3 de lymphomes non hodgkiniens...une minorité est dû à des tumeurs solides...

Pour ce qui est des infections la majorité sont des infections virales : EBV (Ebstein Barr), HIV, CMV (Cytomegalo), HSV (Herpes simplex) ; rares TBC...

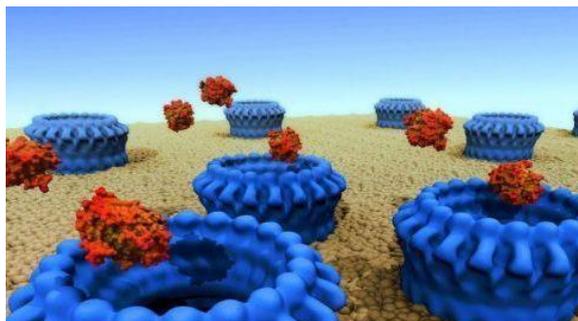
Pour ce qui est des causes autoimmunitaires et/ou inflammatoires c'est le Lupus (LED), la maladie de Still, la PR (Polyarthrite Rhumatoïde), et les vasculites...

Parfois les causes sont multiples avec d'abord un facteur prédisposant (p.ex. altération du système immunitaire), puis un facteur déclenchant (infection).

Pour ce qui est de la physiopathologie...c'est une histoire à trois...

Les lymphocytes CD8 et les NK (Natural killers) d'une part, les macrophages de l'autre et en 3<sup>ème</sup>, les cellules cibles...

Lors de la réaction inflammatoire, normalement les lymphocytes CD8 et NK produisent un certain nombre de cytokines dont l'interféron  $\gamma$ , qui active le macrophage, et la perforine...qui est une protéine cytolytique qui comme son nom l'indique, s'insère dans la membrane de la cellule cible, forme un canal en se polymérisant et facilite la destruction de la cible...



(Les anneaux de perforine percent la membrane d'une cellule et permettent le passage de toxines tueuses. )

Ce que j'ai compris c'est que lors de SAM le lymphocyte est défectueux .Il n'arrive pas à produire de perforine, mais tout le reste fonctionne y compris toutes les autres cytokines, c'est à dire que la cible n'est pas détruite, mais qu'il y a malgré tout une hyperactivation des macrophages via l'interféron  $\gamma$  qui est produit en masse (ainsi que d'autres cytokines : IL1, IL6, TNF $\alpha$ , etc...)....

Chaque cytokine entrainerait des effets spécifiques...IL1/6 : fièvre ; TNF $\alpha$  : hypertriglyceridémie etc...qui permettrait d'expliquer tous les symptômes observés.

Le diagnostic peut-être posé par aspiration médullaire (hématophagocytose) dans 81% des cas....la biopsie osseuse médullaire est moins performante (62%).

Tout ça donne une sensibilité de 83% et une spécificité de 60%.

Pour améliorer sensibilité et spécificité, les experts contactés ont établi un score diagnostic comprenant :

- fièvre
- organomégalie
- facteurs prédisposants
- cytopénie
- ferritinémie
- LDH
- hématophagocytose

voir <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Avec un score > 250 la probabilité de SAM est >99%, lorsque le score est < 90 la probabilité est < à 1%.

Pour ce qui est du traitement...

1. étiologique contre la tumeur (chimio), ou contre l'infection (antibio)
2. le traitement de soutien :  
anémie= transfusion  
neutropénie = antibio  
thrombopénie= transfusion
3. Immuno-modulation par Etoposide (VP 16) inhibiteur de la topo-isomérase qui agit sur les lymphocytes cytotoxiques en « calmant le jeu » et qui selon P.Y.Dietrich a des effets spectaculaires à des doses bien moindre que celles que l'on donne en chimiothérapie antitumorale.

Pour conclure on pensera au SAM devant toute cytopénie fébrile...on fera une enquête étiologique approfondie, et un traitement précoce visant l'étiologie, le soutien et l'immuno-modulation...

Et en mémoire de la perforine on se souviendra du « poinçonneur des lilas... »

