

Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte en 2024

Dr Thomas Longval, Hématologie, Oncologie

Syndromes Hémophagocytaires

Il existe des formes héréditaires et des formes secondaires du syndrome d'activation macrophagique (SAM).

Le sujet du jour est la forme adulte, car les formes pédiatriques ont des étiologies très différentes, comme la lymphohistiocytose familiale (HLH) de laquelle les protocoles de traitement pour le SAM réactionnel adultes sont inspirés.

Le SAM est une hyper-activation pathologique du système immunitaire, avec des signes cliniques et biologiques non spécifiques qui peuvent amener à la défaillance multi-organique, avec une sévérité variable mais une mortalité élevée.

Probablement une maladie sous-diagnostiquée, même si les score diagnostiques aident.

Physiopathologie

- 2 acteurs cellulaires: Lymphocytes T CD8 et NK (défaut de toxicité acquis), macrophages
- 1 facteur déclenchant: tumoral, infectieux ou médicamenteux
→ Dérégule le LT qui prolifère et dérégule le macrophage, engendrant une tempête cytokinique et une boucle auto-inflammatoire auto-entretenu
Le macrophage se met à phagocyter des cellules hématopoïétiques de tout âge et à infiltrer les organes.

L'objectif du traitement est de casser la boucle inflammatoire et de traiter l'étiologie.

Diagnostic

CLINIQUE		BIOLOGIE	
Fièvre	Constante (95%)	Hyperferritinémie	Constante (95%)
Splénomégalie	Fréquente (70%)	Thrombopénie	Fréquente (80%)
Hépatomégalie	Fréquente (65%)	Leucopénie	Fréquente (env 60%)
Adénopathies	40%	Anémie	Fréquente (env 60%)
Atteinte pulmonaire	20-30%	Élévation LDH	Fréquente (80%)
Atteinte rénale	20-30%	Hypertriglycémie	Fréquente (70%)
Atteinte cutanée	20-30%	Cytolyse/cholestase	Fréquente (70%)
Atteinte neurologique	15-20%	Hypofibrinogénémie	(50%)

Fièvre et hyperferritinémie sont les signes qui font tendre l'oreille, mais même l'hyperferritinémie peut être très légère. L'inconstance des signes et symptômes rendent le diagnostic complexe, car ils peuvent être liés à l'étiologie de base comme aux conséquences du syndrome.

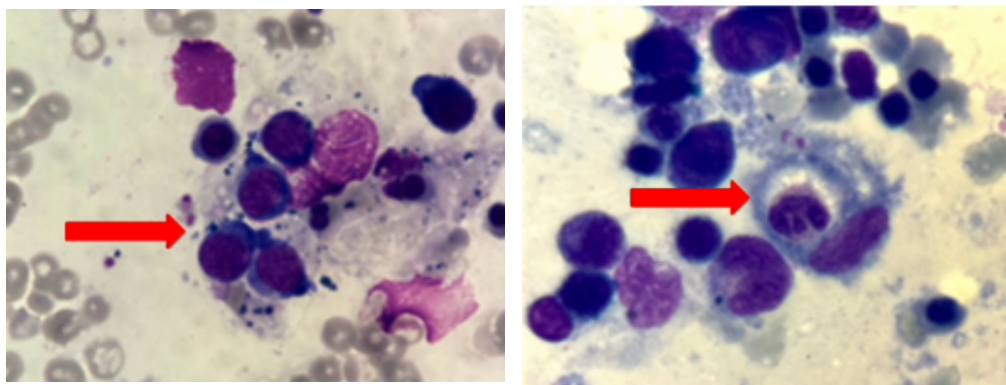
L'atteinte neurologique peut parfois être prépondérante: fièvre, confusion, voire coma.

La cytopénie est fréquente: thrombopénie pouvant aller à la pancytopénie.
Hypofibrinogénémié est plutôt inadapté: 2 gr avec fièvre et syndrome inflammatoire, c'est anormal.

Hémophagocytose

L'image d'hématie phagocytée peut être cytologique ou histologique, retrouvée principalement dans la moelle mais aussi dans le foie, la rate, la peau...

C'est un élément du diagnostic, mais cela reste ni suffisant, ni nécessaire: visible chez les patients sous chimiothérapie et chez les multi-transfusés...



Le diagnostic est donc complexe.

Un [consensus d'experts](#) est formé pour définir des critères diagnostiques. Ceux-ci forment ensuite un score diagnostique qui est fréquemment utilisé en médecine interne ([HScore](#))

- Hscore > 250 , probabilité SAM 99%
- Hscore < 90, probabilité SAM < 1%
- Cut-off 169

→ surveiller l'évolution clinique et biologique est essentiel, car le HScore va évoluer.

Facteurs déclencheurs du SAM réactionnel de l'adulte:

- Infections 40%: EBV +++, CMV, VIH, Rickettsia, BK, Leishmaniose, plasmodium, histoplasma...
- Néoplasies (40%): hémopathies malignes (lymphomes +++, leucémie), solide rare. Plutôt une pathologie des hémopathies aiguës → si SAM, suspecter une rechute ou une transformation du lymphome de bas grade.
- Auto-immunité/inflammation 10%
- Idiopathique 5%
- Divers 5%: composante génétique possible
- Iatrogène: Thérapies cellulaires: ACSH et CAR-T, Immunothérapies: inhibiteurs de checkpoint and BITEs

Enquête étiologique

PAS de bilan standard, doit être adapté au terrain, à l'anamnèse, à la clinique et à la disponibilité des différents examens nécessaires.

- Ponction biopsie de moelle osseuse: Image d'hémophagocytose? Hémopathie? métastase? Leishmanies?
- Explorations infectieuses: Sérologie VIH, virus herpès (EBV, CMV, HSV, HHV8...), TB
- Imagerie: CT-TAP et/ou PET-CT (selon suspicion et disponibilité)
- Prélèvements et BIOPSIES +++ pour diagnostiquer le facteur déclenchant.
- Bilan immunologique: AAN, antiDNA, EPS....

Prise en charge

- traitement de support: antibiotiques? transfusions, défaillances organiques
- Enquête et traitement étiologique: chimiothérapie, anti-infectieux spécifique
- Suppression de l'activation immunitaire: immunosuppresseurs (CS), etoposide (VP16)

Traitement spécifique

Il y a un manque d'études prospectives chez l'adulte. Les prise en charge sont donc empiriques et basées sur les protocoles pédiatriques.

Une base d'étoposide (VP16) et de corticoïdes, sans dose standard, permet une action rapide en 48h.

Ce traitement peut provoquer une toxicité cumulative, et le dosage doit être adapté en fonction de l'âge, des comorbidités, l'évolution et l'étiologie tout au cours du traitement.

Nouveaux traitements

Anakinra: Ac monoclonal anti R IL-1

- effet anti-inflammatoire puissant....
- Basé sur des données pédiatriques +++, avec un début de données retrospectives dans le SAM réactionnel chez l'adulte. Fonctionne bien à haute dose, avec une très bonne tolérance, ce qui pourrait permettre une épargne de VP16 et de stéroïdes.

Ruxolitinib: inhibiteur JAK 1 et 2

- Inhibition de la transduction du signal: IFN- γ , IL6, IL12, IL18 et GM-CSF
- Oral, Bénéfice à 72h
- Une méta-analyse récente (C Keenan Front. Immunol 2021) contenant 18 études et 115 patients SAM montre un taux de réponse élevée 70-100%.
- Utile pour en cas de rechute réfractaire ou pour épargner des autres traitements.

Emapalumab: Anticoagulant monoclonal anti IFN- γ

- Approuvé FDA (2018) pour la forme familiale (HLH), mais refusé en Europe. Utile pour aller à la transplantation et confirmé dans des SAM réactionnels de l'enfant, principalement pour des causes inflammatoires.
- Pas disponible en Europe, peu efficace pour les SAM liés à une néoplasie.

Un comité d'experts s'est rassemblé en 2019 pour aboutir à des recommandations:

Après confirmation du SAM, traiter la cause rapidement peut suffire, sans avoir à traiter le SAM, qui doit être traité en cas d'aggravation ou de haute sévérité.

Traiter les infections: TB, ricketts et leishmaniose répondent bien et ont rarement besoin d'étoposide, contrairement aux infections virales (EBV, CMV..) pour lesquelles c'est très utile (aussi rituximab pour EBV).

En cas d'hémopathie, l'étoposide a aussi sa place.

Les maladies auto-immunes tirent le meilleur bénéfice des corticoïdes, et bénéficient aussi de l'anakinra. Etoposide dans les formes réfractaires.

Pour les SAM sans diagnostic, l'étoposide permet de bloquer la réaction inflammatoire et de gagner du temps. Répéter les examens, en particulier à la recherche du lymphome.

Faire attention aux infections secondaires au cours du traitement, car elles peuvent provoquer une montée de fièvre qui pourrait être confondue avec une rechute.

Cas clinique

Patient de 59, sans immunosuppression, pas de voyage, avec une baisse de l'état général depuis un mois et une fièvre arrivant dans un second temps, traitée par antibiotiques pour suspicion de pneumonie.

Il est hospitalisé pour fièvre persistante. La bactériologie et le scanner thoraco-abdominal restent négatifs. L'évolution est défavorable, avec un choc distributif brutal et un syndrome de fuite capillaire. Il est alors transféré aux soins intensifs pour défaillance multiorganique.

L'hypothèse initiale est auto-inflammatoire, avec initiation d'immunoglobulines, solumédrol et tocilizumab. Le SAM est ensuite suspecté, confirmé au niveau médullaire, sans hémopathie.

Le patient est alors en défaillance multi-organique, il reçoit 2x du VP16 en une semaine, de l'anakinra puis du ruxolitinib. Il est ensuite retourné à l'étage lorsque le SAM était moyennement contrôlé, avec de courtes périodes de rémission initialement.

Le diagnostic n'était toujours pas posé, et les corticoïdes sont lentement diminués en suivant l'hypothèse néoplasique. Le bilan infectiologique reste négatif.

Tous les examens sont répétés, et cette fois, le PET-CT ressort positif: splénomégalie hypermétabolique. La biopsie splénique pose le diagnostic de lymphome B diffus à grandes cellules.

Il reçoit alors une nouvelle dose de VP16 (SAM en rechute) et 6 cycles de R-CHOP (traitement du lymphome), qui sont encore en cours.

Conclusions

- Penser au SAM en cas de: cytopénie fébrile, sepsis, défaillance organique, Hscore.
- urgence diagnostic: Ponction de moelle, bilan souvent extensif en absence de diagnostic à 24-48h, et à répéter si négatif!
- Urgence thérapeutique: traitement de support, étiologique ± étoposide.
- Rechute/réfractaire: ruxolitinib? anakinra? selon avis spécialisé multidisciplinaire



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch