



Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : une série des cas de l'hôpital Charles Nicolle, en Tunisie

Infection-related hemophagocytic syndrome: a case series from Charles Nicolle Hospital

Soumaya Chargui¹, Anis Haris¹, Imene Bourkhis¹, Samira Azzabi¹, Lamia Ben Hassine¹, Ezeddine Abderrahim¹

Correspondance

Soumaya Chargui

Courriel : chargui.souma@yahoo.fr

Summary

Context and objective. Hemophagocytic syndrome (HS) is a rare and life-threatening disease. Among its various etiologies, infection is an important one. The aim of the present study was to investigate clinical features, management and underlying etiologies of patients with infection related HS. **Methods.** A descriptive study involving data of patients with HS attending the Service of Internal Medicine B at the Charles Nicolle Hospital in Tunis between January 2004 and December 2019 was conducted. **Results.** There were 9 patients included, six men and three women. Their mean age was 39.4 years. Fever was noted in all the cases. Splenomegaly was observed in 4 cases and peripheral lymph nodes in one case. Hemorrhagic complication was noted in two cases. There were an increase of inflammatory indices in 8 cases. All the patients had pancytopenia. High levels of lactico-deshydrogenases with hepatic cytolysis were encountered in nine and eight cases, respectively. Seven patients developed intravascular disseminated coagulation. There were high plasma triglycerids in all the cases and hyper-ferritinemia in 8 cases. Bone marrow confirmed hemophagocytosis in 9 patients. Hemophagocytosis was associated to leishmaniasis in three cases, lymph nodes tuberculosis with immunodeficiency virus in one case, disseminated tuberculosis in two cases, and septic shock with staphylococcus in two cases and infective endocarditis with decapitated germ in one case. Seven patients were successfully treated with etiological treatment. The evolution was fatal in two cases. **Conclusion.** This study shows the preponderance of infectious etiology of HS. In cases of hemophagocytic syndrome, clinician should search for infection conditions such as tuberculosis, leishmaniasis in endemic areas.

Keywords: infection, hemophagocytic syndrome, with macrophage activation, leishmaniasis, tuberculosis

Received: August 20th, 2021

Accepted: October 25th, 2021

1 Hôpital Charles Nicolle, rue des faunelles, Tunis/Tunisie

Résumé

Contexte et objectifs. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie rare mais souvent mortelle dont les causes infectieuses revêtent une grande importance. Le présent travail avait pour objectif de décrire les caractéristiques clinico-biologiques des SAM d'étiologie infectieuses. **Méthodes.** Il s'agissait d'une étude descriptive concernant les patients ayant présenté un SAM au service de Médecine Interne B de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis entre janvier 2004 et décembre 2019. **Résultats.** Il s'agissait de six hommes et trois femmes, d'âge moyen de 39,4 ans, tous présentant de la fièvre. Les étiologies infectieuses étaient : une leishmaniose viscérale de l'adulte dans trois cas, une tuberculose disséminée dans deux cas, une tuberculose ganglionnaire associée à une infection par le virus de l'immunodéficience humaine dans un cas, un choc septique à staphylocoque dans deux cas et une endocardite infectieuse à germe décapité dans un cas. Les examens ayant montré une bonne rentabilité étiologique étaient : l'examen direct au myélogramme, les sérologies, la biopsie ganglionnaire. Pour nos neuf patients, un traitement étiologique, spécifique a pu être administré. Quatre patients avaient reçu une corticothérapie. L'évolution était favorable dans sept cas, et fatale dans deux autres cas. **Conclusion.** Cette étude montre la place prépondérante de l'étiologie infectieuse dans le SAM. En cas d'hémophagocytose, une recherche d'infections bactériennes, virales et parasitaires s'impose, même en l'absence d'orientation étiologique. Le traitement spécifique de l'agent causal infectieux est crucial dès son identification afin d'améliorer le pronostic.

Mots-clés : activation macrophagique, infection, hémophagocytose, leishmaniose, tuberculose

Reçu le 20 août 2021

Accepté le 25 octobre 2021

<https://dx.doi.org/10.4314/aam.v15i1.8>

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie rare mais souvent mortelle. Il est lié à une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques entraînant une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires (1). Le SAM est caractérisé par un ensemble de signes cliniques et biologiques non spécifiques mais dont l'association doit faire évoquer le diagnostic.

Ce syndrome peut être primaire ou secondaire à diverses affections, hématologiques, infectieuses ainsi qu'à des maladies auto-immunes variées. Le pronostic est sombre, avec une mortalité de près de 50 % toutes causes confondues. Le traitement du SAM secondaire est essentiellement étiologique et dépend de la pathologie causale. Parmi les nombreuses étiologies de SAM, les causes infectieuses sont les plus fréquentes. Mais, en cas de SAM d'origine infectieuse (SAMI), il est souvent difficile d'imputer la survenue de l'hémophagocytose à l'agent infectieux sous-jacent avec une relation de cause à effet directe. D'une part, car l'agent infectieux peut déclencher un SAM sur un terrain immunodéprimé, d'autre part, l'immunosuppression qui résulte du SAM peut favoriser les surinfections secondaires. En cas d'infection, l'agent causal, qu'il soit bactérien, viral, fongique ou parasitaire doit être identifié et traité en urgence, afin d'améliorer le pronostic du SAM (2). Dans ce travail, les objectifs étaient d'analyser les caractéristiques cliniques et paracliniques des SAM secondaires à une infection et de déterminer les agents infectieux responsables de ces SAM et d'en préciser les différentes modalités thérapeutiques et évolutives.

Méthodes

Il s'agissait d'une étude documentaire, descriptive, monocentrique d'une série de 9 observations de patients présentant un SAM d'origine infectieuse, hospitalisés au service de Médecine Interne B de l'hôpital Charles Nicolle de Tunis entre janvier 2004 et décembre 2019. Pour le diagnostic de SAM, nous avons retenu les dossiers de patients répondant aux critères diagnostiques du SAM modifiés de Henter (1). Il s'agissait au moins de 5 sur 8 critères ci-après : fièvre, splénomégalie, pancytopénie, hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinémie, hémophagocytose de la moëlle ou ganglion voire rate, ferritine > 500 mg/L, CD 25 soluble > 2400 u/mL et activité Natural Killer nulle ou abaissée. Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans ; répondant aux critères diagnostiques de SAM de Henter modifiés et d'origine infectieuse

dont l'agent causal a été identifié. Nous avons exclu tous les cas de SAM primaires et les SAM d'origine non infectieuse. Les règles d'anonymat et de confidentialité ont été respectées.

Résultats

Il s'agissait de 6 hommes et trois femmes, d'âge moyen de 39,4 ans (extrêmes de 18 à 58 ans). La fièvre associée à d'autres signes généraux, était le motif principal de consultation chez tous les patients. A l'interrogatoire, on notait la présence d'un syndrome hémorragique avant l'admission dans un seul cas ; il s'agissait d'épisodes d'épistaxis. A l'examen, la fièvre > 39° C était objectivée chez tous les cas. Tous les patients avaient un état général altéré. Une hépatosplénomégalie était retrouvée cliniquement dans 4 cas. Un patient avait des adénopathies cervicales bilatérales. Dans cette série, des signes neurologiques de gravité sévère ont été observés chez deux patients. Il s'agissait de troubles de l'état de conscience associés à un syndrome méningé dans un cas et à des convulsions dans l'autre cas. Tous les patients avaient présenté une pancytopénie avec un taux de globules blancs < 2400 éléments blancs/mm³ et une anémie arégénérative. Huit patients avaient une thrombopénie inférieure à 100000/mm³. Le taux d'hémoglobine variait de 4,9 à 10,6 g/dL. Un syndrome inflammatoire biologique était noté dans 8 cas. La CRP était supérieure à 100mg/L chez ces patients. Une hyperferritinémie était observée chez les huit patients ayant réalisé le dosage, les valeurs variaient entre 1059 et 196041 UI/L. Tous les 9 patients avaient une hypertriglycéridémie et une augmentation des LDH. Le bilan hépatique notait une cytolysé dans huit cas et une cholestase dans tous les cas. Cependant un seul patient était ictérique. Des troubles de l'hémostase étaient observés chez sept patients, il s'agissait de la coagulation intravasculaire disséminée, avec un score de Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) entre 5 et 9 points. Le diagnostic d'hémophagocytose était confirmé par le myélogramme chez tous nos patients (tableaux 1 et 2).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients étudiés

Observation	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Age (ans)	31	18	43	20	60	20	44	88	60
Sexe	Homme	Femme	Homme	Homme	Homme	Homme	Homme	Femme	Femme
Signes fonctionnels	Fièvre aiguë Asthénie Anorexie Amaigrissement	Fièvre prolongée Asthénie Anorexie Amaigrissement	Fièvre prolongée Asthénie Anorexie Amaigrissement	Fièvre aiguë Asthénie	Fièvre aiguë Asthénie Amaigrissement	Fièvre prolongée Céphalée	Fièvre aiguë Asthénie Frissons Sueurs	Fièvre prolongée Asthénie Anorexie	Fièvre prolongée Asthénie Anorexie Amaigrissement
Durée des symptômes	15 jours	2 mois	1 mois	3 mois	10 jours	21 jours	10 jours	1 mois	3 mois
Examen physique	Fièvre à 39° C AEG HMG-SMG	Fièvre à 39°C AEG Syndrome méningé Somnolence râles crépitants	Fièvre à 39°C AEG Candidose buccale Adénopathies cervicales	Fièvre à 39°C AEG HMG-SMG	Fièvre à 39°C AEG SMG	Fièvre à 40°C HMG-SMG	Fièvre à 40°C	Fièvre à 39°C	Fièvre à 39°C Purpura vasculaire
Signes cliniques de gravité	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Transfert en réanimation	Non	Oui	Non	Oui	Oui (chirurgicale)	Non	Non	Non	Non
Hémogramme	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie	Pancytopenie

Tableau 2 : Bilan paraclinique des patients étudiés

Observation	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Bilan inflammatoire	SIB Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
CRP > 100mg/l	Oui	Normale	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
globuline polyclonale	Oui	Normale	Normale	Oui	Oui	Oui	Normale	Normale	Oui
Ferritine	Non faite	2575pg/l	4117pg/l	196041UI/l	10600pg/l	17400pg/l	429pg/l	3220pg/l	3494pg/l
Triglycérides	Augmentés(3.69g/l)	Augmentés(2.65g/l)	Augmentés(2.7g/l)	Augmentés(2.19g/l)	Augmentés(6.29g/l)	Augmentés(3g/l)	Augmentés(8g/l)	Augmentés(4.2g/l)	Augmentés(5g/l)
LDH	2902UI/l	1059UI/l	398UI/l	1211UI/l	486UI/l	2040UI/l	1059UI/l	669UI/l	680UI/l
Bilan hépatique	Cytolyse ASAT:5×Nle ALAT 2.5×Nle Cholestase YGT:3×Nle PAL normale	Cytolyse ASAT:3×Nle ALAT:3.5×Nle Cholestase YGT:8×Nle PAL:5×Nle	Cytolyse ASAT:3.6×Nle ALAT:2×Nle Cholestase YGT:1.5×Nle PAL:2.5×Nle	Cytolyse ASAT:4.5×Nle ALAT:2.5×Nle Cholestase YGT:2×Nle PAL:1.5×Nle	Pas de cytolyse Cholestase YGT:4×Nle	Cytolyse ASAT:7×Nle ALAT:3×Nle Cholestase YGT:3×Nle	Cytolyse ASAT:3×Nle ALAT:2.5×Nle Cholestase YGT:10×Nle	Cytolyse ASAT:4×Nle ALAT:2.7×Nle Cholestase YGT:4×Nle PAL:3×Nle	Cytolyse ASAT:4.6×Nle ALAT:3×Nle Cholestase YGT:2×Nle
Myélogramme	Hémophagocytose: présence de corps de leishmanies	Prolifération histiocyttaire massive Hémophagocytose	Nombreux macrophages Hémophagocytose	Hémophagocytose	Hémophagocytose Corps de leishmanies	Hémophagocytose	Hémophagocytose	Hémophagocytose	Hémophagocytose

PS: Ponction sternale ; TDM TAP: tomodensitométrie thoracoabdominopelvienne ; Nlle: normal ; INH: isoniazide

Une ponction ganglionnaire d'une adénopathie cervicale périphérique avait mis en évidence une hémophagocytose chez l'un des patients. Tous nos patients avaient au moins cinq critères diagnostiques parmi les huit critères de Henter modifié ; étant donné que les dosages du sIL-2R et de l'activité des cellules Natural Killer, correspondant aux critères 7 et 8, ne sont pas réalisables dans notre pays (tableau 3).

Tableau 3 : Profil clinique et bilan infectieux des patients de l'étude

Observation	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Critère de SAM	Fièvre splénomégalie Pancytopénie Hyper IG Cytologie (PS)	Fièvre Pancytopénie Hyperferitinémie Hyper TG Cytologie (PS)	Fièvre Pancytopénie Hyperferitinémie Hyper TG Cytologie (PS)	Fièvre Splénomégalie Pancytopénie Cytologie (PS)	Pancytopénie Hyperferitinémie Hyper TG Cytologie (PS)	Fièvre splénomégalie Pancytopénie Hyper IG Cytologie (PS)	Fièvre Pancytopénie Hyperferitinémie Hyper IG Cytologie (PS)	Fièvre Pancytopénie Hyperferitinémie Hyper IG Splénomégalie Cytologie (PS)	Fièvre Pancytopénie Hyperferitinémie Hyper IG Cytologie (PS)
Bilan infectieux	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 BK crachats<0 BK urines<0 Sérologie HB<0 Sérologie HA<0 Sérologie VIH<0 Sérologie CMV<0 Sérologie EBV<0 Sérologie Wright<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose(+) 1/1600 en IFI	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 Sérologie HB<0 Sérologie HA<0 Sérologie VIH<0 Sérologie CMV<0 Sérologie EBV<0 Sérologie Wright<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose<0 Sérologie toxoplasme<0 Myéloculture<0	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie Wright<0 Sérologie CMV<0 Sérologie Widal<0 Sérologie PB19<0 Sérologie CMV<0 Sérologie VIH(+) et ELISA Western Blot	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 Coproculture HB<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie Wright<0 Sérologie CMV<0 Sérologie Widal<0 Sérologie PB19<0 Sérologie leishmaniose(+) IFI PCR leishmania sp(+) à 1.65 p/ml Sérologie HSV<0 1ère Sérologie leishmaniose<0 2ème Sérologie leishmaniose	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie Wright<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose(+) 1/400 en IFI PCR leishmania sp(+) à 1.65 p/ml	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 BK urines<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie Wright<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose<0 PL cellulaire: normale Quanteféron+Myéloculture<0 TDR+a13 mm	Hémocultures<0 ECBU<0 BK crachats<0 BK urines<0 BK urines<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie PB19<0 Sérologie Wright<0 Sérologie Widal<0 Sérologie CMV<0 Sérologie EBV<0 Sérologie CMV<0 Sérologie EBV<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose<0	ECBU<0 BK crachats<0 BK urines<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie PB19<0 Sérologie CMV<0 Sérologie EBV<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose<0	ECBU<0 BK crachats<0 BK urines<0 Sérologie HB<0 Sérologie HC<0 Sérologie VIH<0 Sérologie PB19<0 Sérologie CMV<0 Sérologie EBV<0 Sérologie Widal<0 Sérologie leishmaniose<0 Hémocultures + a Staph aureus

Nos patients, ont donc répondu à 5 critères diagnostiques parmi les 6. Le délai du diagnostic étiologique était de 3 semaines dans trois cas, de deux semaines dans un cas, de dix jours dans deux cas, d'une semaine dans un cas, de quatre jours dans un cas et de 24 heures dans un cas. Les étiologies infectieuses du SAM retrouvées dans notre travail étaient les suivantes : une leishmaniose viscérale de l'adulte dans trois cas, une tuberculose disséminée dans deux cas ; une tuberculose ganglionnaire survenant chez un patient ayant une infection par le VIH de découverte concomitante dans un cas ; une endocardite infectieuse à germe décapité dans un cas et un choc septique à staphylocoque dans deux cas. Parmi les trois cas de leishmaniose, le diagnostic était facile et rapide chez deux patients (délai de un à quatre jours). Le myélogramme dans ces deux cas avait mis en évidence la présence de corps de Leishmanies (figure 1).

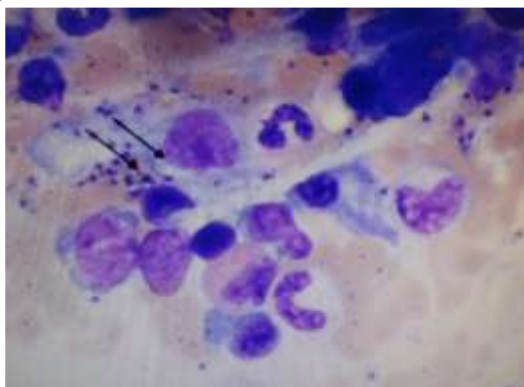


Figure 1. Myélogramme montrant la présence des corps de Leishmanies en intrant et extra-cellulaires (flèches)

Le diagnostic était confirmé par la sérologie dans les deux cas, avec positivité de la PCR chez l'un des deux patients. Dans le troisième cas de leishmaniose, le délai diagnostique était de trois semaines. Chez ce patient, la première sérologie de la leishmaniose était négative. Mais devant la négativité du bilan étiologique et la forte suspicion de leishmaniose, une deuxième sérologie réalisée au bout de deux semaines était positive et confirmée par PCR mettant en évidence l'ADN de *Leishmania* sp. Dans les deux cas de la tuberculose que nous avons rapportés, malgré l'absence de preuve bactériologique, le diagnostic étiologique était

retenu rétrospectivement devant la présence d'un aspect de miliaire associé à une méningite lymphocytaire dans le premier cas et un test de Quantiferon positif et un aspect scannographique de ganglions à centre nécrosés dans le deuxième cas et leur amélioration sous traitement antituberculeux d'épreuve. Chez le patient présentant une tuberculose ganglionnaire avec co-infection au VIH, le diagnostic de tuberculose était retenu devant la présence de nécrose caséuse à la biopsie ganglionnaire. La sérologie du VIH était positive chez ce patient, confirmant la co-infection tuberculose-VIH. Dans le cas de l'endocardite infectieuse à germe décapité le diagnostic était évoqué devant la persistance de la fièvre ; la présence d'un SIB, la prise d'antibiotiques précédant l'hospitalisation et la négativité de l'enquête étiologique ; dans les deux cas de choc septique ; le diagnostic étiologique était évoqué devant la positivité des hémocultures à *Staphylococcus aureus*. Dans la présente étude, les examens ayant montré une bonne rentabilité dans la démarche étiologique étaient : l'examen direct du myélogramme, la sérologie de la leishmaniose couplée à la PCR et la biopsie ganglionnaire. Dans le cas de tuberculose disséminée, le diagnostic était plutôt guidé par des éléments de présomption cliniques, radiologiques et évolutifs. Un traitement étiologique spécifique a pu être administré chez les neuf patients. Les trois cas de leishmaniose viscérale ont été traités par Glucantime® avec une bonne évolution clinico-biologique et ce malgré la présence de signes de gravité. En effet, ces trois patients avaient présenté une coagulation intravasculaire disséminée. L'un de ces patients, avait nécessité une hospitalisation en milieu de réanimation, pour syndrome hémorragique fait d'épistaxis et de méléna avec troubles neurologiques et détresse respiratoire ayant nécessité une intubation-ventilation. L'évolution du syndrome d'activation macrophagique d'origine tuberculeuse était favorable sous traitement antituberculeux dans les trois cas, malgré l'aggravation des constantes hémodynamiques, des signes neurologiques et du bilan d'hémostase, ayant nécessité l'hospitalisation en milieu de réanimation de l'un

des trois patients. Concernant le patient présentant une co-infection par le VIH et la tuberculose ganglionnaire, l'évolution était favorable avant l'introduction des antirétroviraux. Néanmoins l'imputabilité du SAM à la tuberculose, plutôt qu'au VIH, ne peut être affirmée. Concernant le traitement spécifique du SAM, une corticothérapie était administrée chez quatre patients (deux cas de leishmaniose et deux cas de tuberculose). Chez deux patients, il s'agissait d'une corticothérapie à visée anti histio-monocytaire à la dose de 1 mg/kg/j de courte durée. Dans les deux autres cas, en plus du SAM, la corticothérapie était indiquée en association au traitement tuberculeux ; devant la présence d'une tuberculose méningée compliquée de signes neurologiques. Un seul patient avait nécessité la prescription d'immunoglobulines, avant la découverte de l'étiologie sous-jacente. Aucun de nos patients n'avait nécessité un traitement par étoposide. Sous traitement spécifique, sept patients avaient évolué favorablement. Nous avons déploré deux décès dans un tableau de choc septique malgré un traitement antibiotique bien adapté à l'antibiogramme. Avec un recul actuel de 5 ans en moyenne, aucun cas de récurrence du syndrome d'activation macrophagique n'a été observé chez les sept patients ayant survécu (tableau 4).

Discussion

Le diagnostic de SAM était retenu sur un ensemble de signes cliniques, biologiques et cytologiques. Ces signes clinicobiologiques ne sont pas en soi spécifiques au SAM, mais leur association était fortement évocatrice de ce diagnostic. En effet, le SAM repose sur la constellation de signes cliniques, biologiques et cytologiques ou histologiques (3-5). Il s'agit le plus souvent d'un tableau fait de fièvre et d'amaigrissement associés à une organomégalie, avec présence à la biologie d'une bi ou pancytopenie, d'une cytolyse et/ou d'une cholestase, d'une hyperferritinémie et des troubles de l'hémostase. L'examen de référence pour le diagnostic de SAM est le myélogramme qui permet d'une part de confirmer le diagnostic

d'hémophagocytose et d'autre part d'évoquer ou confirmer l'étiologie sous-jacente. Mais l'existence d'un aspect d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques ne suffit pas pour porter le diagnostic de SAM (6-7). Ainsi, plusieurs critères diagnostiques ont été proposés (8-10). Actuellement, les plus utilisés sont ceux qui ont été proposés par Henter en 1991 (9) ; ils ont été révisés et retenus par l'Histiocyte Society (1). Dans le cas qui nous concerne, ces critères ont été adaptés à notre contexte d'absence des examens comme les dosages du sIL-2R et de l'activité des cellules Natural Killer. En cas de SAM d'étiologie infectieuse, il est parfois difficile d'imputer la survenue de l'activation macrophagique à une infection avec lien de causalité. D'une part, l'agent infectieux pourrait juste jouer le rôle de facteur déclenchant du SAM souvent sur un terrain immunologique particulier. D'autre part, l'immunosuppression qui résulte du SAM peut favoriser les surinfections secondaires, rendant parfois impossible le diagnostic étiologique (11-14). Dans tous les cas, la pathologie sous-jacente doit être recherchée et traitée, ce qui peut parfois suffire pour arrêter l'activation macrophagique en cours. La mise en route rapide d'un traitement anti-infectieux adapté est un facteur pronostic déterminant en cas de SAM d'étiologie infectieuse (15). En effet, les séries publiées sont de faible effectif et très hétérogènes tant au niveau des caractéristiques cliniques 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. Toutefois, la prise en charge des SAM d'origine infectieuse tourne autour de trois axes (2): le traitement symptomatique et la prise en charge des défaillances d'organes, le traitement étiologique de l'agent infectieux causal et le traitement spécifique immuno-modulateur de l'hémophagocytose. La prise en charge des SAM d'origine infectieuse impose souvent une prise en charge rigoureuse et une surveillance étroite en raison d'une aggravation qui peut être aussi

importante que rapide. Trois de nos patients ont nécessité une prise en charge en milieu de réanimation. Dans deux cas, il s'agissait de tableaux d'altération des constantes hémodynamiques avec manifestations neurologiques et d'un cas de complications hémorragiques. Chez le troisième patient présentant une pancréatite aigüe d'origine iatrogène (Glucantime®) une surveillance en milieu de réanimation chirurgicale était nécessaire. L'équilibre hydro-électrolytique doit être optimisé. Les défaillances d'organes sont corrigées de façon spécifique. Les troubles de la coagulation peuvent nécessiter des transfusions importantes. Chez nos patients, un traitement symptomatique par transfusion de plasma frais congelé, de culots globulaires, plaquettaires, perfusion de fibrinogène et administration de vitamine K, était indiqué selon les circonstances. L'utilisation de facteurs de croissance pour lutter contre la neutropénie (granulocyte colony-stimulating factor) est controversée. Certains auteurs rapportent une exacerbation du SAM sous ces facteurs de croissance (16-17) tandis que d'autres en recommandent l'utilisation (18-19). Ces traitements n'ont été utilisés chez aucun de nos patients. Dans tous les cas, le traitement spécifique de l'agent causal infectieux s'impose dès son identification. La pathologie sous-jacente doit être recherchée avec acharnement et traitée, ce qui peut parfois suffire à arrêter l'emballement de l'activation macrophagique en cours (4). En effet, 60 à 70% des SAM d'origine infectieuse peuvent régresser sous traitement anti-infectieux et suppléance des défaillances d'organes (20). Il est clair que l'administration d'un traitement spécifique adapté est indispensable dans les SAM d'origine bactérienne, fongique ou parasitaire. Cependant, dans certaines étiologies virales, notamment les SAM associés à l'EBV, le traitement antiviral ne semble pas déterminant pour le pronostic du SAM. L'Aciclovir® s'est avéré inefficace dans cette indication (21). Un bénéfice du traitement antiviral n'a été objectivé que pour les SAM liés à certaines infections virales, notamment au CMV (22). Néanmoins, certains auteurs ont récemment remis en cause l'efficacité du

Ganciclovir® dans les SAM associés au CMV chez l'adulte immunocompétent, considérant que les effets secondaires de ce traitement antiviral surpassaient les bénéfices attendus (23). Dans notre travail, l'évolution était favorable dans la majorité des cas mais deux patients sont décédés dans un tableau de choc septique dont le germe a été identifié. Mais rappelons, que l'identification de l'étiologie du SAM était un critère d'inclusion obligatoire, puisque nous n'avons retenu que les SAM d'origine infectieuse, dont l'agent pathogène était identifié. Cette évolution favorable était probablement biaisée par le traitement spécifique, qui avait permis dans sept cas le contrôle aussi bien de l'infection que du SAM.

Quant au traitement spécifique de SAM : l'utilisation d'étoposide, composé cytotoxique sélectif de la lignée monocytaire, semble être le facteur déterminant de succès du traitement du SAM, pouvant bloquer le macrophage très rapidement en 24 à 48 heures. Son administration doit être précoce (24). La dose de l'étoposide doit être ajustée au débit de filtration glomérulaire, à l'albuminémie et à la bilirubinémie (4). L'administration d'immunoglobulines intraveineuses n'est actuellement pas recommandée dans le SAMI (2) par manque de preuves, mais leur efficacité a été notée dans certains cas (25). Dans notre série, une corticothérapie était administrée dans quatre cas. Chez deux patients, il s'agissait d'une corticothérapie à visée anti histio-monocytaire à la dose de 1mg/kg/j de courte durée. Dans les autres cas, en plus du SAM, la corticothérapie était indiquée en association au traitement anti-tuberculeux. Un seul patient avait nécessité la prescription d'immunoglobulines, avant la découverte de l'étiologie sous-jacente. Aucun de nos patients n'avait nécessité un traitement par Etoposide, en effet les sept cas dont l'évolution était favorable, le traitement étiologique avait permis dès son instauration l'amélioration clinico-biologique.

Dans les SAM d'origine infectieuse, le pronostic dépend de plusieurs paramètres : l'identification de l'agent infectieux, la précocité du diagnostic et la mise en route rapide d'un traitement anti-

infectieux adapté (7). Le traitement spécifique de l'agent causal s'impose dès son identification, car 60 à 70 % des SAM d'origine infectieuse peuvent régresser sous traitement étiologique adapté (20,26). Dans ce travail, l'évolution sous traitement étiologique était favorable dans sept cas, et fatale dans deux cas. En effet, l'âge était supérieur à 30 ans dans six cas, l'hémoglobine était inférieure à 10 g/dL dans cinq cas, la thrombopénie était inférieure à 100000/mm³ dans huit cas. Il y avait une hyperbilirubinémie dans un cas, des ASAT supérieures à 200 UI/L dans deux cas et une hyperferritinémie supérieure à 500 ug/L dans huit cas. Une association à une CIVD dans sept cas. Toutefois, vu le caractère rétrospectif et le faible effectif de cet échantillon étudié, ce travail ne nous permet pas de dégager des caractéristiques évolutives, ni pronostiques du SAMI. Néanmoins, la recherche d'une étiologie est impérative, afin d'améliorer le pronostic.

En raison de son caractère rétrospectif et de la petite taille de l'échantillon étudié, ce travail ne permet pas de dégager des caractéristiques spécifiques du SAM d'origine infectieuse.

Conclusion

Cette série des cas cliniques a permis de poser le diagnostic du SAM vraisemblablement d'étiologie infectieuse à l'aide d'un examen clinique complet et un minimum d'explorations paracliniques. Une recherche d'infections bactériennes à germes non spécifiques, virales et parasitaires s'impose, même en l'absence d'orientation étiologique. L'enquête étiologique doit rester exhaustive. Le traitement spécifique de l'agent causal infectieux s'impose dès que ce dernier a été identifié. Il est clair dans ce travail que l'administration d'un tel traitement est indispensable dans les SAM d'origine bactérienne ou parasitaire. Ceci peut permettre la régression de l'hémophagocytose et l'amélioration du pronostic.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec cet article

Contribution des auteurs

SC : rédaction, AH : collecte des données, IB : suivi des patients, SA : supervision, LBH : supervision Et EA: supervision

Références

1. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S *et al.* HLH2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; **48**:124-131.
2. Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge. *Réanimation* 2009;**18**:284-290.
3. Gando S, Saitoh D, Ogura H, Mayumi T, Koseki K, Ikeda T *et al.* Disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnosed based on the Japanese Association for Acute Medicine criteria is a dependent continuum to overt DIC in patients with sepsis. *Thromb Res* 2009; **123**:715-718.
4. Larroche C. Le syndrome d'activation macrophagique acquis de l'adulte : comment le reconnaître et le traiter? *Rev rhum* 2012; **79**: 194-200.
5. Pradalié A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC. Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. *Pathol Biol* 2004; **52**:407-414.
6. Risdal LJ, 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.
7. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Int* 2002; **23**:768-778.
8. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004; **3**:69-75.
9. Henter JL. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1991; **18**:29-33.
10. Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, Neftel KA. Haemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly* 2005; **28**:299-314.
11. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**:814-822.

12. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008; **34**:1177-1187.
13. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Haematol* 1997; **66**:135-151.
14. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol* 1997; **65**:215-26.
15. Tiab M, Mechinaud F, Harousseau JL. Haemophagocytic syndrome associated with infections. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000; **13**:163-178.
16. 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**:1319-1323.
17. 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**:508-510.
18. 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**:572-575.
19. Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, Drappier JC. Macrophage activation syndrome, hemophagocytic syndrome. *Pathol Biol* 2004; **52**:407-414.
20. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; **6**:601-608.
21. 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**:563-568.
22. 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**:389-391.
23. 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**:159-162.
24. Imashuku S. Advances in the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol* 2000; **72**:1-11.
25. Larroche C, Bruneel F, André MH, Bader-Meunier B, Baruchel A, Tribout B, *et al*. Intravenously administered gammaglobulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assesstheir importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. *Ann Med Interne* 2000; **151**:533-539.
26. Boukhris I, Rachdi I, Chérif E, Azzabi S, Ben Hassine L, Kéchaou I, *et al*. Syndrome d'activation macrophagique : une série de 11 cas tunisiens. *Tunisie Med* 2014 ; **92**(11) : 663-668.

Tableau 4 : Bilan paraclinique, attitudes thérapeutiques et évolution clinique des patients étudiés

Observation	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
Imagerie	Radio thorax nle ETT nle Echo abdominale Spléno mégalie	TDM cérébrale nle Radio thorax aspect de miliaire TDM thoracique infiltration alvéolaire bilatérale	Radio thorax nle TDM TAP polyadénopathies nécrosées	Radio thorax nle TDM cérébrale nle TDM TAP Hépatomégalie, spléno mégalie ETT nle	Radio thorax nle TDM TAP spléno mégalie pancréatique (sous glucantime®)	TDM TAP Spléno mégalie Hépatomégalie Magma de gonglions à centre nécrosés au niveau de la fosse iliaque	ETT: normale Echographie: normale TDM abdominale: foyer d'infarctus au niveau de la rate	Radio thorax nle TDM TAP spléno mégalie homogène ETT valves aortiques remaniées végétati	Echographie sans anomalie TDM TAP adénomégalias inguinales iliaques bilatérales

Observation	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9
		micronodules parenchymateux TDM abdominale HMG-SMG				droite IRM cérébrale : micro- adénome hypophysaire ETT:normale		ons	
Autres explorations		AAN<0	Biopsie d'adénopathie nécrose caséuse immuno-histochimie<0	AAN<0 Biopsie ostéoméduleaire moelle de richesse normale Caryotype nl	AAN<0		AAN<0 Anticardiolipine S<0 B2 glycoprotéine L à 21.3 UI/ml	AAN<0 Facteur rhumatoïde faiblement	Biopsie cutanée aspect de vasculite leucocytaire classique
Diagnostic retenu	Leishmaniose viscérale	Tuberculose disséminée	Co-infection Tuberculose ganglionnaire+infection VIH	Leishmaniose viscérale de l'adulte	Leishmaniose viscérale de l'adulte	Tuberculose des organes hématopoétiques	Endocardite infectieuse à germe décapité	Choc septique à staphylocoque	Choc septique à staphylocoque
Délai du diagnostic	4 jours	1 semaine	3 semaines	3 semaines	24 heures	3 semaines	10 jours	10 jours	15 jours
Corticothérapie	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non
Immunoglobuline	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Traitement étiologique	Glucantime®	INH® Rifampicine® Ethambutol® Ofloxacine®	INH® Rifampicine® Ethambutol® Piazoline®+ Combivir® Stocrin®	Qlucantime®	Qlucantime®	Isoniazide Rifampicine Pyrazinamide Ethambutol	Cefotaxime Ofloxacine	Céfotaxime Ofloxacine	Céfotaxime Ofloxacine Augmentin® Vancomycine
Evolution	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Décès	Décès
Recul évolution	10 ans	5 ans	7 ans	6 ans	Perdu de vue	5	1		

Voici comment citer cet article : Chargui S, Haris A, Bourkhis I, Hassine LB, Abderrahim E. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : une série des cas de l'hôpital Charles Nicolle, en Tunisie. *Ann Afr Med* 2021; **15** (1): e4469-e4479. <https://dx.doi.org/10.4314/aam.v15i1.8>