



DMCP

Le syndrome d'activation macrophagique

J. Wassenberg
Formation continue – IAL

[Fille de 11 ans]

- Douleurs et tuméfactions articulaires intermittente (genoux, poignets, doigts)

⇒ **Methotrexate, CS**

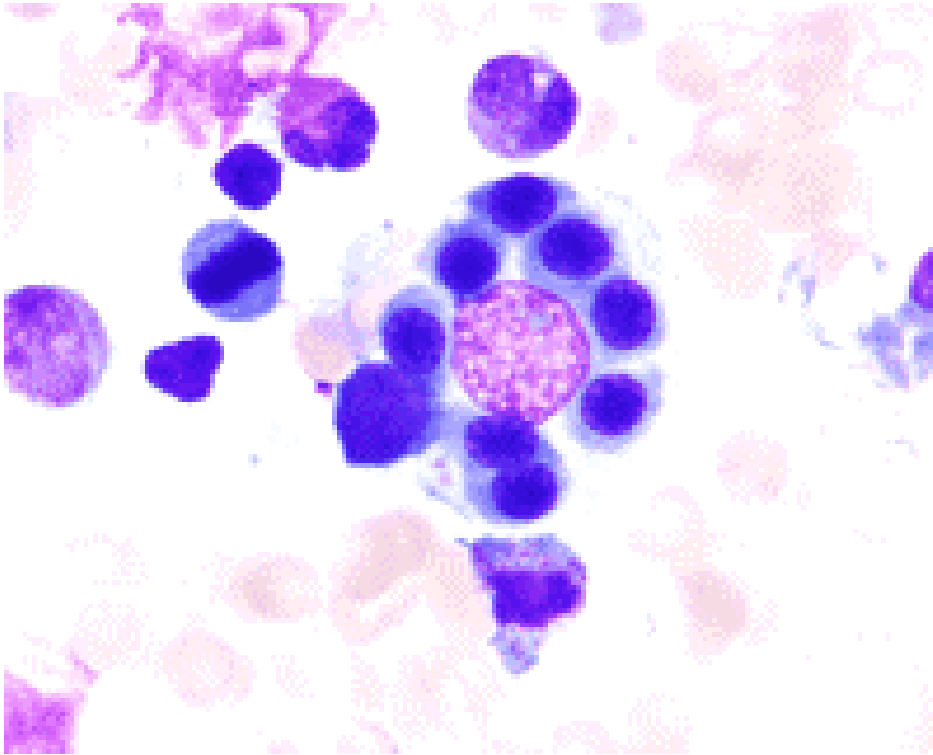
- Fatigue, douleurs cervicales, aphtose buccale, épanchement pleural, perte pondérale de 7 kg (20%), EF 40°C

⇒ **Polyarthrite, déshydratation, TA 96/44, puls 143/min, dyspnée (satu 90%), rash maculaire, polyADP, HSM**

Bilan paraclinique

- **Leuco 1.7 G/l (N:5-14.5), lympho 507 G/l (N>1200) ,
Thrombo 69 G/l (N150-350)**
- **TP 50%, fibrinogène 0.6 g/l,**
- **TG 4.3 mmol/l (N<2), ferritine 1082 µg/l (N:10-160),
albumine 19 g/l (N:35-52), ASAT 118 U/l (N:9-45), ALAT
29 U/l (N: 8-38), LDH 438 U/l (N: 120-325), CRP 66 mg/l
(N<10), VS 51 mm/h (N< 12),**
- **ANA 1/10'240 (N< 1/80), anti-DsDNA 2284 UI/ml (<200),
C4 0.08 g/l (N:0.1-0.34), CH50 32% (N:75-125)**
- **CMV: IgG+, IgM+, PCR+**
- **Hématurie et protéinurie => GN mésangio-proliférative
(II)**
- **.....**

[Biopsie de moëlle]



Examen immuno-histochimique: nbx macrophages avec forte activité de phagocytose, quelques images d'hémophagocytose.

Diagnostiques retenus

■ **LED**

- Atteinte articulaire: polyarthrite
- Atteinte cutanée: rash malaire
- Atteinte hématologique: pancytopénie
- Atteinte rénale: GN stade II
- Atteinte digestive: vasculite digestive, aphtose
- Atteinte respiratoire: pleurite
- Atteinte oculaire: vasculite rétinienne

■ **Syndrome d'activation macrophagique**

- Lié au LED
- Infection à CMV
- AINS ?

■ **Traitement**

- **CS: bolus de Solumédrol puis relais Prednisone 2mg/kg/j**
- **Ciclosporine**

[Fille de 13 ans]

- Pics fébriles 1x/j depuis 3 semaines, douleurs diffuses. ATCD d'angine strepto+




DD: arthrite post-streptococcique, maladie de Still
TT AINS po et Pénicilline

- Eruption maculo-papulaire + prurit



Suspicion d'allergie au Brufen
TT Xyzal

- ↓ EG, arthrites genou, poignets et doigts
- Bilan infectieux négatif
- US cardiaque normal
- VS: 120 mm/h, ferritine 3000 puis 7000 µg/l
- *Transfert au CHUV....*

- 
- Maladie de Still (arthrite juvénile idiopathique forme systémique)
 - Suspicion de syndrome d'activation macrophagique
 - Biopsie moëlle ganglionnaire et ~~hépatique~~ noix macrophages, pas de





[Garçon de 14 ans]

- Fatigue, état fébrile fluctuant 1-2x/j, douleurs musculaires ++. *TT Ibuprofen*
- Eruption cutanée + prurit avec desquamation. Diarrhées, vomissements
- Hépatite avec insuffisance hépatique (ASAT/ALAT ↑↑, TP 45%, facteur V abaissé)

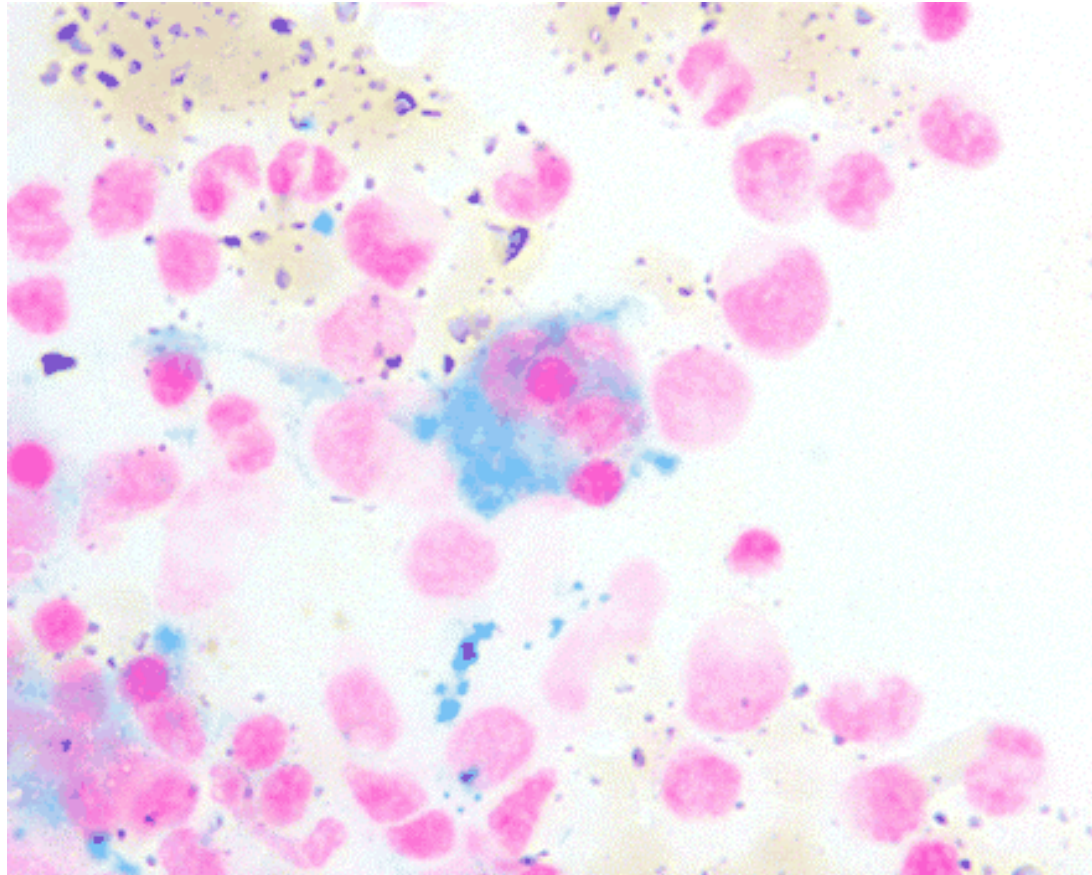
=> Ad hospitalisation

- AP: marocain, parotidites à répétition depuis l'âge de 2 ans (Bilan immuno et infectieux négatif)

- 
- Bilan infectieux négatif
 - Bilan immuno négatif (ANA, ANCA, anti-Jo1, Complément↑,..)
 - CT-scan: polyADP, HSM homogène
 - VS 150 mm/h, CRP 40 mg/l, Thrombos 423 G/l, Leucos 39.7 G/l, Hb 137 g/l
 - Biopsie hépatique en attente, biopsie cutanée: pas de vasculite, biopsie de moëlle et ggl: activation polyclonale, pas de blastes

- 
- Péjoration clinique: EF++, ↓ EG, dysarthrie
 - Leuco 12 G/l, CRP 12 mg/l, VS 71 mm/h, ferritine 5000 µg/l, TG 3.9 mmol/l, LDH 890 UI/l
 - Attitude?
 - Bilan infectieux: négatif
 - PBM

[PBM]



A large black left bracket and a large gold right bracket are positioned at the top of the slide, with a thin gold horizontal line extending between them.

- DD?

- Infectieux

- Oncologique: Lymphome?

- Immunologique

- Polymyosite?

- Maladie de Still?

- Lupus?

- Sarcoidose?

- Maladie auto-inflammatoire? TRAPS?



■ Traitement:

- ATB large spectre
- CS (bolus de Solumédrol puis po)
- Ciclosporine

■ Evolution

- Bonne mais développement d'arthrites
- ***DX retenu***: maladie de Still avec sy d'activation macrophagique

Syndrome d'activation macrophagique ou Syndrome hémophagocytaire secondaire

- **Modèle génétique: Hémophagocytose lymphohistiocytaire familiale**
 - Polymorphisme génétique
 - Anomalie de l'expression de la perforine (↓activité cytotoxique des cellules NK)
 - Expression clinique similaire, souvent âge < 1 an

Autres formes d'hémophagocytose

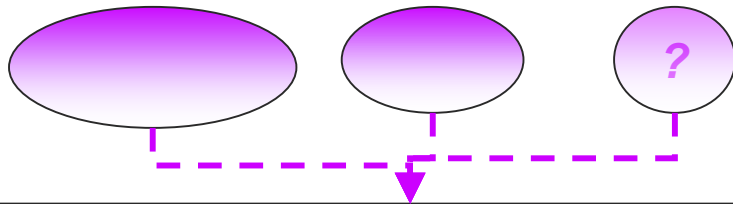
- Immunodéficiences => Prédisposition génétique
 - Sy immuno-cutanés: Chédiak-Higashi, Griselli 2, Lympho-prolifératif lié à X
- Infections => *Prédisposition génétique?*
 - **EBV**, CMV, HIV, Leishmanioses, Tbc,..
- Néoplasies
- **Maladies auto-immunes**
=> **Syndrome d'activation macrophagique**

[Co-facteurs]

- Agents infectieux
 - CMV, EBV,...
- Médicaments
 - AINS
 - Anti-épileptiques
 - MTX
 - Anti-TNF
 -

Physiopathologie

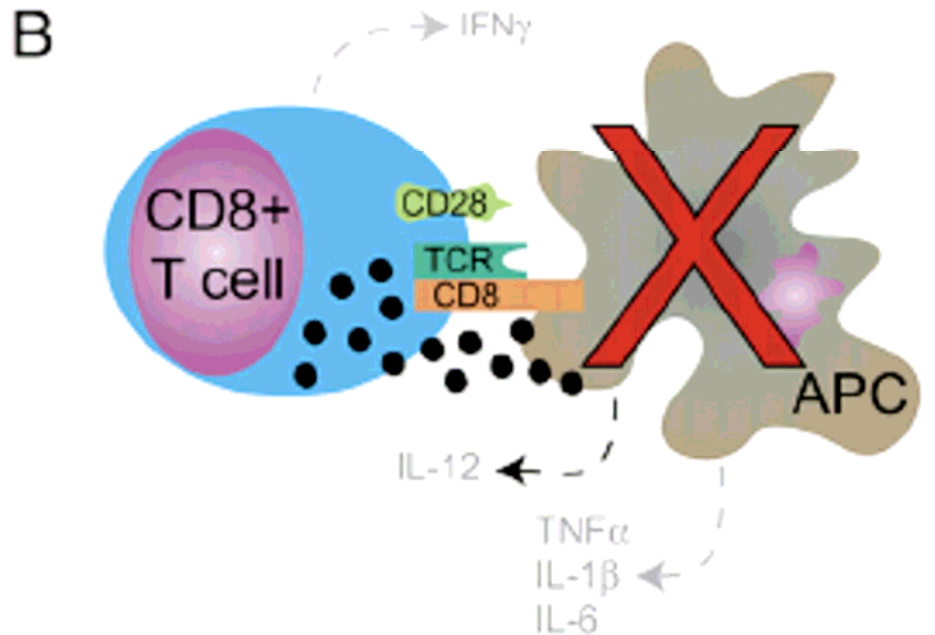
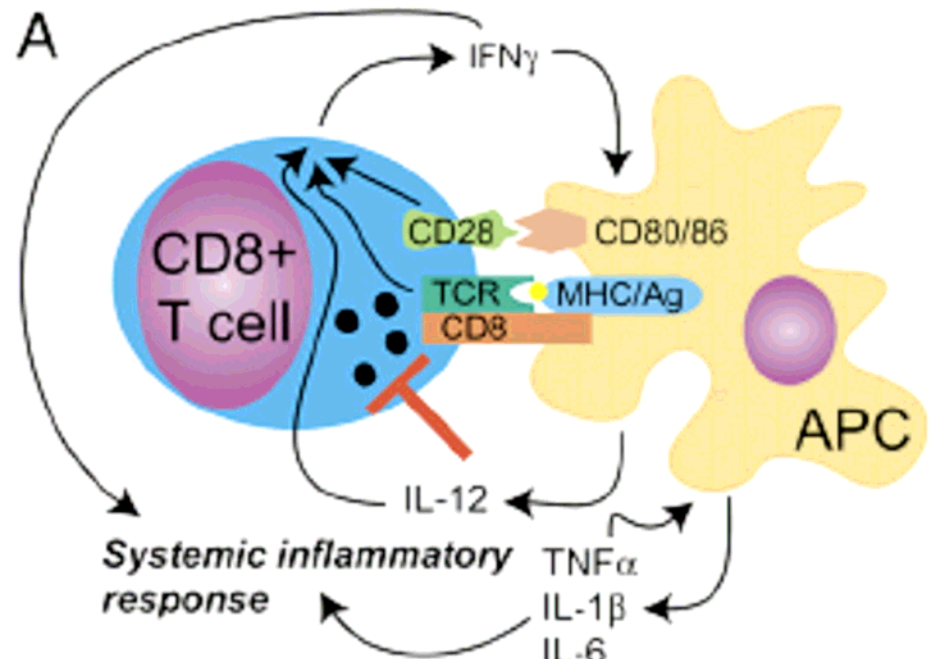
Behrens, Autoimmunity reviews 2008



Anomalie de l'activation des cellules NK et lymphocytes cytotoxique

↓ Régulation des macrophages

«Tempête» des cytokines



[Epidémiologie]

- Touche les enfants et adultes avec maladies auto-immunes
 - AJI forme systémique
 - LED
 - Maladie de Still de l'adulte
 - ...
- AJI forme systémique
 - 7% mortalité
 - MAS: responsable de > 60% des décès dans les AJIs
- Mortalité en général
 - 8-22%
 - ↓ si diagnostic et traitement précoce

Présentation clinique

Zeng et al. World J Pediatr 2008

- Etude rétrospective: 13 enfants (5M-12A) avec AJs et MAS

Clinical manifestations	Number of patients (%)
Fever >39°C	13 (100)
Liver enlargement	12 (92.3)
Spleen enlargement	10 (76.9)
Lymphadenopathy	8 (61.5)
MODS	10 (76.9)
MOF	3 (23.1)
ARDS	2 (15.4)

MODS: multiorgan dysfunction syndrome; MOF: multiorgan failure; ARDS: acute respiratory distress syndrome.

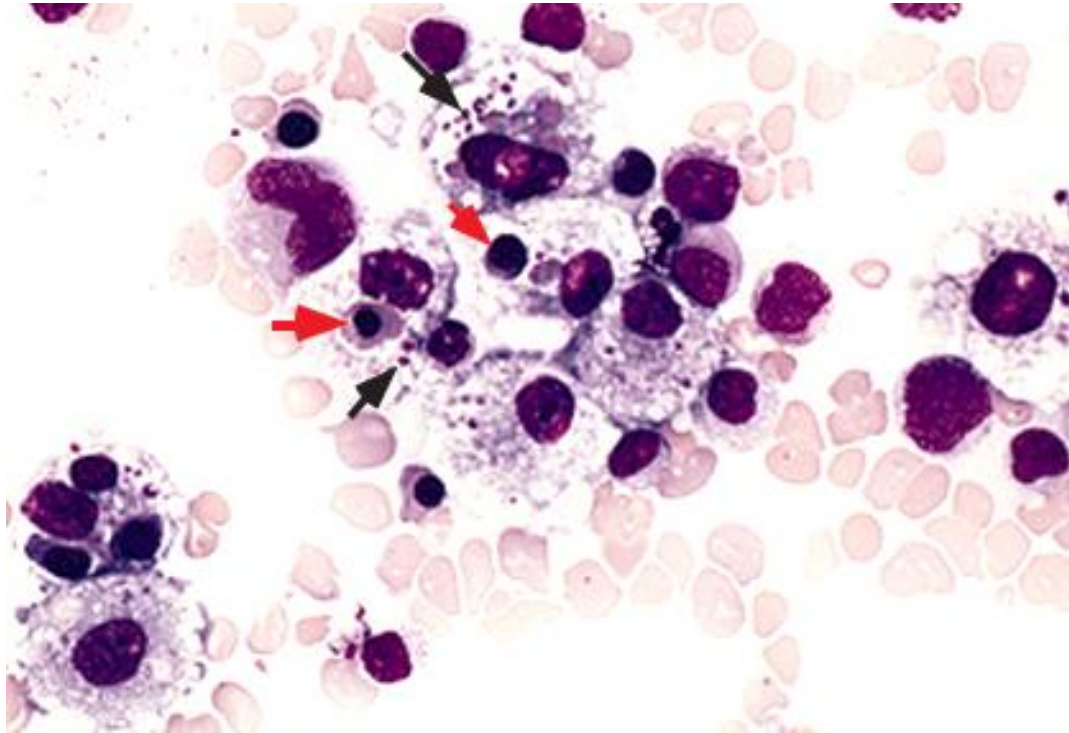
Critères de diagnostic (dérivé de HLF)

International Histiocyte Society 2007

- Fièvre (> 7 j \geq 38.5 C°)
- Splénomégalie (> 3 cm du RC)
- Pas d'argument pour une néoplasie
- Cytopénie (\geq 2 lignées)
 - Hb < 90 g/l, Thrombos < 100 G/l, Neutros < 1.0 G/l
- \uparrow Triglycérides et/ou \downarrow Fibrinogène
 - TG \geq 3.0 mmol/l, Fibrinogène < 1.5 g/l
- Hémophagocytose (moëlle, rate, ganglion)
- \downarrow ou absence d'activité des cellules NK
- Ferritine \geq 500 μ g/l
- \uparrow CD25 soluble (Récepteur IL-2 \geq 2400 U/ml)

=> \geq 5 critères remplis = Diagnostic

Hémophagocytose



- *Maturation normale des cellules hématopoïétiques*
- *Infiltration par des macrophages*
- *Hémophagocytose*

MAS ↔ Poussée de l'AJIs

	<i>MAS</i>	<i>Poussée d'AJIs</i>
Fièvre	Continue	Hectique
Peau	Purpura	Polymorphe
HSM	+++	++
SNC	+++	+/-
Hémato	Leucos ↓, Thrombos ↓, Hb ↓	Leucos ↑, Thrombos ↑ ↑, Hb ↓ ou N
Fibrinogène	↓ ↓	↑
VS	↓	↑↑

Ferritine glycosylée?

Fardet et al. Arthritis and Rheuma 2008

- Ferritine glycosylée ↓ dans la Maladie de Still de l'adulte
- Etude prospective chez 14 adultes avec MAS confirmé, 7 avec MAS non confirmé et 21 contrôles
- Glycosylation de la ferritine lors de la sécrétion dans le sérum
 - Norme: ferritine sérique => 60-80% glycosylée
 - Situations inflammatoires (infections, néoplasies): ↓ ou maintien glycosylation (> 30%)



Figure 1. Percentage of glycosylated ferritin in 14 patients with confirmed hemophagocytic syndrome (HS), 7 patients with suspected but unconfirmed hemophagocytic syndrome, and 21 controls.

Ferritine: ↑↑ dans MAS (suspects: $p=0.02$, C: $p< 0.001$)

Ferritine glycosylée: ↓↓ dans MAS, médiane 10% (suspects 40%: $p< 0.001$, C 36%: $p< 0.001$)

[Traitement]

- Etudes non contrôlées, pas de placebo (sévérité!), peu de patients, grande variété de présentation clinique
- Le pronostic dépend de la rapidité de mise en route du traitement
- Actuellement
 - Stéroïdes (svt déjà présents) à haute dose (bolus...)
 - Ciclosporine 2-5 mg/kg/j
 - Plasmaphérèse, Ig, Etoposide,...

Syndrome d'activation macrophagique

- Complication non rare de l'AJIs
- Peut être rapidement fatal faute de traitement
- Il faut y penser chez un patient qui...
 - Cliniquement s'aggrave (fièvre, sy neuro,...)
 - Diminution du sy inflammatoire (VS, Plaquettes, lymphos, Fibrinogène,..)
 - Triglycérycérides ↑ et ferritine ↑↑