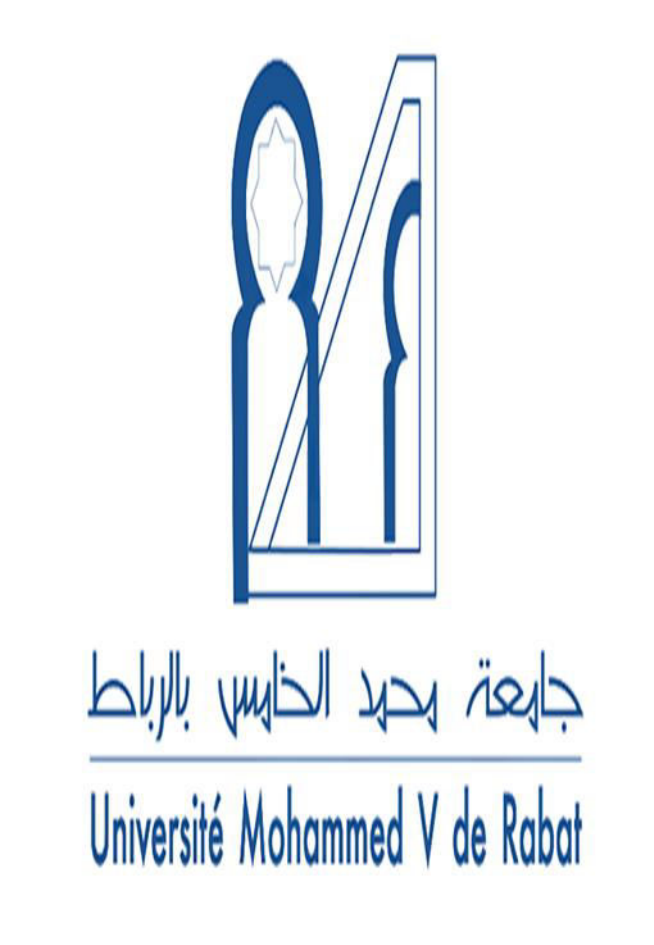


SYNDROME D’ACTIVATION MARCOPHAGIQUE ASSOCIÉ À UNE ASPERGILLOSE INVASIVE

O. EL Athmani, Z. Isfaoun, M. Lakhrissi, N. EL Ansari, M. El Kababri, A. Kili, M. El Khorassani, L.Hessissen.
Service d’hémato-oncologie pédiatrique de Rabat, hôpital d’Enfants, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc.



INTRODUCTION:

Le syndrome d’activation macrophagique (SAM) est caractérisé par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage dont la traduction est une infiltration tissulaire par des macrophages activés.
On distingue les formes primaires et des formes secondaires, réactionnelles à des infections virales, bactériennes, des pathologies hémato-oncologiques et certaines maladies auto-immunes.

OBSERVATION:

- N,E de sexe masculin, âgé de 13 ans, habitant Chefchaouen hospitalisé pour une bi cytopénie et hyperleucocytose.
- **Antécédents:** Il n’a pas d’antécédents personnels ou familiaux et il n’existe pas de consanguinité.
 - **Examen clinique:** Syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse) et un syndrome tumoral (splénomégalie arrivant à la fosse iliaque gauche et dépassant l’ombilic et la ligne médiane) sans autre signe de syndrome d’insuffisance médullaire.
 - **Bilan biologique:** Anémie normochrome normocytaire à 3,9 g/dl, hyperleucocytose à 540000/mm³, Thrombopénie à 58000/mm³
 - **Myélogramme:** Leucémie aigue myélopéroxydase (MPO) négative et envahissement blastique a 96%.
 - **Immunophénotypage sur cytométrie de flux:** Leucémie aigue lymphoïde T
 - **Radiographie thoracique :** pas d’élargissement médiastinal
 - **Recherche de blaste dans liquide céphalorachidien :** Négatif
 - **Etude génétique:** caryotype pseudo diploïde a 46 chromosome avec anomalie de chromosomique clonales de nombre et de structure dont un dérivé d’un chromosome 1 par translocation de son bras long avec un chromosome d’origine inconnue et une monosomie 18.

Le diagnostic de Leucémies Aiguës Lymphoblastiques type T avec risque élevé (LAL T/ RE) a été retenu.
Traité selon le protocole national de MARALL 2006.

Il a reçu la consolidation numéro 1,Intensification 1,Interphase 1 , Intensification 2, Bloc R1 et R2
A j 26 de sa cure R2 (traitement d’entretien), il était hospitalisé pour une neutropénie fébrile sévère, à l’examen il avait une mucite stade 4 et une gingivostomatite herpétique surinfectés.

Le bilan biologique révèle une pancytopénie, une anémie arégénérative, une thrombopénie et une neutropénie profonde. Le scanner thoracique était en faveur d’aspergillose angioinvasive pulmonaire.

Une antibiothérapie à large spectre à type de ceftazidime et amikacine a été débutée puis imipenème après adaptation à l’antibiogramme et voriconazole.

Devant la persistance d’une fièvre chiffré a 38,5°et l’installation de troubles de conscience avec un GCS a 13/15 associé à une crise convulsive a récupération incomplète , une IRM cérébrale a été réalisée en faveur d’une aspergillose cérébrale associé d’encéphalomyélite aigue disséminé , les examens biologiques révèlent des taux de lactate déshydrogénase élevées, une cytolysé hépatique, une hyperferritinémie et une hypertriglycéridémie, le myélogramme montre la présence d’images d’hémophagocytose.

Il a été conclu à une neutropénie fébrile compliqué d’une aspergillose invasive et d’un syndrome d’activation macrophagique.

Le traitement était basé sur l’étoposide et le méthylprednisolone à forte dose (bolus).
L’évolution est favorable sous antibiothérapie, antiparasitaire, étoposide et corticothérapie, et une amélioration des paramètres hématologiques et des images radiologique a été observée, La ferritinémie et le taux des triglycérides ont diminué régulièrement.

DISCUSSION:

Le syndrome d’activation macrophagique (SAM) est caractérisé par une activation non spécifique du système monocyte-macrophage dont la traduction est une infiltration tissulaire par des macrophages activés.
Le diagnostic est défini, selon l’étude européenne hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) 2004 [1], par la présence d’au moins 5 des 8 critères suivants : fièvre; splénomégalie; bicytopénie : Hb < 9 g/dL, plaquettes < 100 × 10⁹/L ; polynucléaires neutrophiles < 1 × 10⁹/L; hypertriglycéridémie (≥ 3,0 mmol/L, à jeun) et/ou hypofibrinogénémie (< 1,5 g/L); hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions; hyperferritinémie ≥ 500g/L; taux élevé de CD25 soluble plasmatique (≥ 2400 UI/mL); défaut de cytotoxicité des Natural Killer. Les SAM secondaires acquis touchent généralement des enfants plus âgés et compliquent de nombreuses pathologies : infections, médicaments, hémopathies, maladies inflammatoires ou auto-immunes systémiques.

Sur le plan étiologique, les causes infectieuses sont les plus fréquentes et le SAM peut être secondaire à une infection virale (Epstein Barr, cytomégalovirus, virus de l’immunodéficience humaine acquise...), bactérienne (salmonelles, entérobactéries, mycobactéries), parasitaire (leishmania) ou fongique (aspergillus) [2].

Chez notre patient, il avait une aspergillose pulmonaire et cérébrale.
Un SAM peut compliquer ou révéler aussi une hémopathie en particulier un lymphome T [3]. Des cas de SAM secondaires aux leucémies ont été rapportés [4]. Lehmberg et al [5] estime que 8% des enfants atteints du SAM était associée à une tumeur maligne.

- Le traitement du SAM est encore mal codifié [6,7]. Il associe à la fois:
- Un traitement symptomatique : toujours nécessaire avec suppléance des défaillances d’organes (transfusion, correction des troubles hydroélectrolytiques et des troubles de la coagulation, antibiothérapie).
 - Un traitement spécifique : corticothérapie notamment la Dexaméthasone, les immunoglobulines (d'une efficacité médiocre dans les formes primitives). Le recours à l'étoposide trouve son indication dans plusieurs.
 - Un traitement étiologique dans les formes secondaire est basé sur les anti-infectieux et la chimiothérapie associés aux corticoïdes [4].

Les auteurs préfèrent au début des bolus de méthylprednisolone à la dose de 30 mg / kg / j pendant 1 à 3 jours puis diminuée à la dose de 2–3 mg / kg / jour[3]. L’étoposide peut être utilisé en cas de résistance à la corticothérapie et la ciclosporine A [16]. L’anakinra, un antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 recombinant, a montré son efficacité dans le traitement du SAM et constitue une alternative prometteuse de nos jours [8,9].

Le pronostic dépend de l’étiologie et il est défavorable dans 49% des cas [10]. Certains facteurs de mauvais pronostic chez l’enfant comme l’anémie et l’hyper ferritinémie [10] étaient retrouvés chez notre patient cependant aucun de décès n’a été noté dans notre étude.

CONCLUSION:

Les étiologies infectieuses du SAM sont nombreuses. La sévérité du pronostic du SAM impose une démarche diagnostique méthodique et une prise en charge thérapeutique adaptée.

REFERENCES:

[1] Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:124—31.

[2] GEORGE MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014; 5,69-86.

[3] Hbib M, Benmiloud S, Rahmouni S, Tadmouri I, Abourazzak S, Chaouki S, et al. Syndrome d’activation macrophagique révélant un lymphome T sous-cutané chez un adolescent de 16 ans. *Pan Afr Med J*. 2018;31:74.

[4] GEORGE MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014; 5,69-86.

[5] Tazi S, Ouknane H, Lyagoubi M, Aoufi S. Leishmaniose viscérale à l’origine d’un syndrome d’activation macrophagique. *Médecine Mal Infect*. 2019;49(4):289-291.

[6] Lehmberg K, Sprekels B, Nichols KE, Woessmann W, Müller I, Suttorp M, et al. Malignancy-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis in children and adolescents. *Br J Haematol* 2015;170(4):539—49, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13462>.

[7] Rebecca DB, Bonny R1, Moh EN1, Ake YL1, Kouassi AKS1, Midékor-Gonébo K1, et al. Difficultés diagnostiques du syndrome d’activation macrophagique chez l’enfant. *Rev int sc méd -RISM-2016*;18,4:298-300

[8] Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the Iceberg. *Eur J Rheumatol*. 2020;7(Suppl 1):S13-20

[9] Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, Özen S. Anakinra treatment in macrophage activation syndrome: a single center experience and systemic review of literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3329-3335.

[10] TROTTESTAM H, BERGLÖF E, HORNE A et coll. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr*. 2011 ; 101,313-18