

FAIT CLINIQUE

DIFFICULTÉS DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME D'ACTIVATION LYMPHO-HISTIOCYTAIRE EN RÉANIMATION

DIFFICULTIES IN MANAGING LYMPHOHISTIOCYTIC ACTIVATION SYNDROME IN INTENSIVE CARE UNIT

Barboza D¹, Coly MN⁵, Diagne SA¹, Diop M¹, Ndiaye A¹, Diallo K¹, Touré AS¹, Ba EB³, Gaye I², Diédhiou M⁴, Diallo K⁶, Manga NM⁶, Diouf E².

1. Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de la Paix, UFR- Sciences de la Santé, Université Assane Seck, Ziguinchor

2. Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Aristide Le Dantec, Faculté de Médecine, UCAD, Dakar

3. Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital de FANN, Faculté de Médecine, UCAD, Dakar

4. Service d'anesthésie réanimation, Centre Hospitalier Régional de Saint-Louis, UFR- Sciences de la Santé, Université Gaston Berger de Saint-Louis

5. Laboratoire Hématologie, Hôpital de la Paix, UFR- Sciences de la Santé, Université Assane Seck, Ziguinchor

6. Service des Maladies infectieuses, Hôpital de la Paix, UFR- Sciences de la Santé, Université Assane Seck, Ziguinchor

Résumé

Nous rapportons un cas de prise en charge d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire en réanimation. Il s'agit d'un patient de 27 ans hospitalisé en réanimation pour défaillance d'organes. Il présentait une fièvre très élevée en plateau et une pancytopenie. Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique dans un contexte de dysérythropoïèse a été posé après médullogramme. En plus du traitement symptomatique et étiologique il a été mis sous etoposide. L'évolution sous traitement est favorable avec transfert au service des maladies infectieuses. Devant des difficultés financières le patient, en accord avec sa famille, a décidé de quitter l'hôpital contre avis médical. Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie avec de fréquentes rechutes qui nécessite une surveillance rapprochée. L'évolution sera marquée, après trois semaines, par le décès du malade. Notre expérience de la gestion de ce cas pourrait aider à améliorer la prise en charge de ces patients dans nos conditions d'exercice.

Mots-clés : Syndrome d'activation macrophagique ; Réanimation ; Pancytopenie ; Médullogramme ; Etoposide

Summary

We report a case of a lympho-histiocytic activation syndrome care in intensive care unit. This is a 27-year-old patient hospitalized in intensive care unit for organ failure. He had a very high fever and pancytopenia. The diagnosis of macrophagic activation syndrome in a context of dyserythropoiesis was made after a myelogram. In addition to the symptomatic and etiological treatment, he was put on etoposide. The evolution under treatment is favorable with transfer to the infectious diseases department. Facing financial issues, the patient, in agreement with his family, decided to leave the hospital against medical advice. Macrophagic activation syndrome is a pathology with frequent relapses that requires close monitoring. The evolution will be marked, after three weeks, by the death of the patient. Our experience in managing this case could help improve the management of these patients in our conditions.

Keywords: Macrophagic activation syndrome; Intensive care; Pancytopenia; Myelogram; Etoposide

Correspondance : Denis BARBOZA

Service d'Anesthésie-Réanimation Hôpital de la Paix de Ziguinchor, Université Assane Seck de Ziguinchor
Email : denisbarboza7@gmail.com

Reçu 27-09-2023; Révisé 20-10-2023; Accepté 31-10-2023; Publié 05-11-2023

Dakar Med. 2023;67(1)

INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), encore appelé syndrome hémophagocytaire (SH) ou syndrome d'activation lympho-histiocytaire a été décrit pour la première fois par Scott en 1939 [1]. C'est une maladie rare mais potentiellement fatale. Il existe des formes familiales diagnostiquées majoritairement chez l'enfant, d'origine génétique, ainsi que des formes acquises secondaires qui représentent la quasi-totalité des formes de l'adulte. Les étiologies de SH sont nombreuses, mais principalement dominées en France par les infections, les hémopathies et les maladies de système [2]. En Afrique le SH est de diagnostic souvent difficile et les étiologies sont dominées par les infections. La sévérité du pronostic du SAM impose une démarche diagnostique agressive et une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire, associant réanimateurs, hématologues et infectiologues, afin de déterminer les meilleures options en fonction de l'étiologie retrouvée et de la gravité du tableau. Il est donc important de savoir l'évoquer, le reconnaître et le traiter. Nous rapportons le cas d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire sur tuberculose chez un jeune patient hospitalisé en réanimation.

OBSERVATION

Il s'agit d'un patient de 27 ans sans antécédents pathologiques médicaux ni chirurgicaux particuliers, reçu au SAU (Service d'Accueil des Urgences) pour toux, dyspnée, douleur thoracique

et vomissements. L'examen clinique à l'admission avait trouvé un syndrome d'épanchement liquidien dans la grande cavité pleurale droite, un syndrome de détresse respiratoire aiguë modérée et un syndrome d'altération de l'état général. A J02 d'hospitalisation il a été transféré des urgences à la réanimation pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë sur pleurésie d'aggravation rapide.

À l'admission : Pression Artérielle : 101/70mmHg ; Fréquence Cardiaque : 97 battements/mn ; T° :36°C ; SpO₂ :97% ; Fréquence Respiratoire : 36 cycles/min ; Glycémie capillaire : 1,36 g/l ; Poids : 52Kg Score de Glasgow : 15/15. L'examen clinique a objectivé un syndrome d'épanchement liquidien dans la grande cavité pleurale droite. Les résultats des examens paracliniques réalisés sont données dans la tableau I.

Le diagnostic de tuberculose pleuro-pulmonaire a été retenu devant les éléments présomptifs épidémiologiques, cliniques et paracliniques. Le traitement suivant a été conduit :

- hospitalisation et mise en condition (sonde urinaire, scope, voie veineuse périphérique)
- ponction de drainage du liquide pleural ;
- RHZE : 4cp/jr en prise unique le matin ;
- Ceftriaxone : 2g/jr en prise unique ;
- Méthylprednisolone 40mg injectable : 2 flacons x 2/J
- Paracétamol injectable 1g/6h ;
- Enoxaparine 0,4ml/J ;
- Oméprazole 40mg/J.

Tableau I: Les examens paracliniques à l'admission

	Hémogramme : Hémoglobine : 9,8g/dl Leucocytes : 6,04G/L. Plaquettes :161G/L
	CRP : 48mg/l
	GSRh : BB Positif
	Fonction rénale : urée : 0,1 g/l créatininémie : 10 mg/l
	Examen cytbactériologique du liquide de ponction
	• Cytologie :
	• Quantitative : <i>leucocytes</i> : 40/mm ³
	<i>Hématies</i> : +
Biologie	• Qualitative : <i>polynucléaires altérées</i> : 10%
	<i>Polynucléaires non altérées</i> : 00%
	<i>Lymphocytes</i> : 90%
	Bactériologie : culture bactérienne négative au bout de 48H sur milieux usuels et enrichis
	Recherche de BAAR : Négatif
	Genexpert du liquide pleural était négatif
	Test covid-19 était négatif
	Sérologie rétrovirale était négative
Imagerie	Radiographie du thorax : épanchement pleural droit de moyenne abondance

Tableau II: Examens paracliniques à J8

	Hémogramme : Hémoglobine : 9,2g/dl GB: 10,97 Plaquettes :151G/L
	Hémoculture : négative
	TDR (Paludisme) : négatif
Biologie	Goutte épaisse : négative
	ECBU : Négatif
	Glycémie à jeun : 0,94g/l
	Hémoglobine glyquée : 6,1%

A J05 d'hospitalisation l'évolution a été marquée par la survenue d'une douleur au niveau de la fosse iliaque droite et de l'hypochondre droit. La conduite à tenir consistait à réaliser le bilan d'extension à la recherche d'autre foyer et de continuer le traitement.

L'échographie abdominale a objectivé une hépato-splénomégalie avec ascite de moyenne abondance. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'a pas objectivé de foyer tuberculeux au niveau thoracique et abdominal. Mise en évidence d'une splénomégalie homogène et une ascite de moyenne abondance

A J08 d'hospitalisation le patient a présenté une fièvre à 39°C associé à un collapsus cardio-vasculaire avec une PAS (Pression Artérielle Systolique) = 76 mmHg. La conduite à tenir en urgence a été le remplissage vasculaire avec sérum salé isotonique et gélamines.

Les examens paracliniques réalisés sont donnés dans le tableau II.

Le traitement a été réajusté :

- arrêt Ceftriaxone,
- Imipenème 500mg injectable : 1 injection x3 /j ,
- Métronidazole 500mg injectable:1 injection x3/j,
- Gentamycine 160mg injectable : 1 injection/j.

A J20 d'hospitalisation l'évolution a été marquée par la persistance de la fièvre et une aggravation de la pancytopenie avec une thrombopénie sévère : 6000 /mm³". Les examens paracliniques ci-dessous ont été réalisés :

- Médullogramme qui a conclu à un syndrome d'activation macrophagique dans un contexte de dysérythropoïèse (figure 1).

La recherche d'arbovirose a consisté :

- ELISA IgM Différentiel : recherche d'anticorps de type IgM spécifique des virus suivants : Fièvre jaune ; Dengue ; West Nile ; Chikungunya ; Fièvre de la vallée du rift ; Zika ; Crimée-Congo

- PCR Différentiel : recherche de génome viral spécifique des virus suivants : fièvre jaune ; dengue ; West Nile ; Chikungunya ; Fièvre de la vallée du rift ; Zika ; Crimée-Congo

L'Antigène-HbS était négatif et le taux de Triglycéridémie était normal à 0,69g/l. La Ferritinémie et dosage du fibrinogène étaient non disponibles. Le traitement a été réajusté avec l'arrêt de limipenème, du métronidazole de la gentamycine et le démarrage protocole étoposide. Une apyrexie stable de 6 jours a été obtenue sous traitement étoposide. A J-35 d'hospitalisation nous avons transféré le malade au service des maladies infectieuses sur demande de la famille.

Le traitement de sortie était le suivant :

- Paracétamol 1000mg : 1 comprimé 4fois/jour en cas de fièvre
- Prédnisolone 20mg : 3 comprimés /Jour
- Fer ampoule : 1ampoule 2 fois/jour
- Calcium cp : 1comprimé 2fois/jour
- Oméprazole gélule 20mg : 1gélule/jour le soir.

Jour de l'introduction protocole étoposide :

L'évolution à distance notamment à trois semaines a été marquée par une rechute fulminante du SAM et le décès du patient à domicile.

L'évolution du patient avant et après introduction de l'Etoposide est donnée dans la figure 2.

Dakar Med. 2023;67(1)

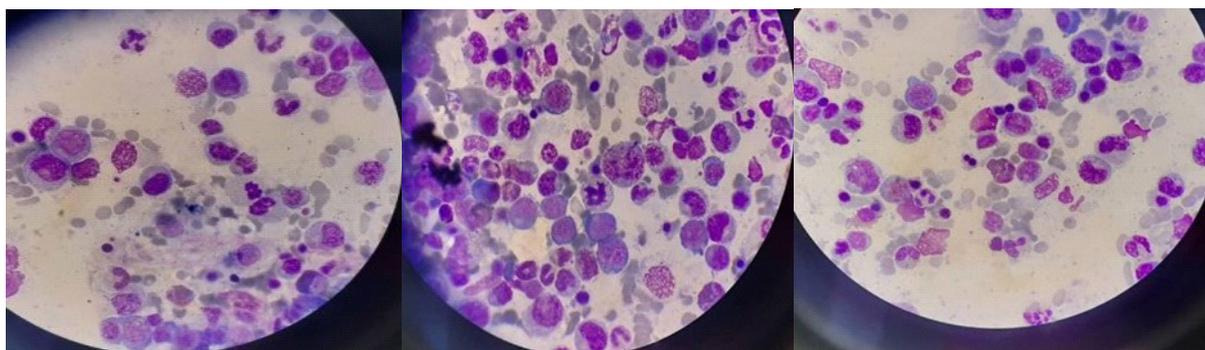


Figure 1: Médullogramme à J 20

DISCUSSION

Le syndrome d'activation macrophagique est une maladie rare mais potentiellement fatale. Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et biologiques, non spécifiques, imposant la recherche cytologique ou histologique d'hémophagocytose et une enquête étiologique exhaustive. Il existe deux principaux cadres nosologiques : les SAM dits « primaires », regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique et les SAM secondaires pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses. Les auteurs y décrivent une prolifération histiocytaire non maligne incontrôlée ayant acquis des propriétés d'hémophagocytose accrue [3]. Le diagnostic de SAM repose sur l'association de signes cliniques, biologiques et histologiques ou cytologiques [4]. Les signes cliniques majeurs sont une fièvre quasi constante, souvent révélatrice, intense à 39-40°C, s'accompagnant

d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie. Un ictère, une hépatomégalie et des adénopathies sont fréquents. Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques sont plus rares [5, 6]. Les anomalies biologiques sont nombreuses mais non spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer le diagnostic de SAM. Elles sont caractérisées par une atteinte hématologique constante sous la forme d'une bicytopenie. La thrombopénie, généralement inférieure à 100.000 par millimètre cube, est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. L'anémie normochrome, normocytaire, arégénérative est profonde et de constitution rapide. La leucopénie, inconstante et survenant plus tardivement, est caractérisée par une chute des polynucléaires neutrophiles. Il existe classiquement une hypertriglycémie, souvent précoce et pouvant atteindre des taux à dix fois la normale et une hyperferritinémie dépassant les 1000 ng/l [3]. Ces anomalies sont fortement

évocatrices de SAM lorsqu'elles sont associées aux cytopénies. Une hypofibrinogénémie est rencontrée dans 35 à 85 % des cas selon les auteurs [6, 7]. La cytolyse et la cholestase témoignent de l'atteinte hépatique. L'augmentation quasi constante des LDH rend compte de la lyse cellulaire. L'examen de référence pour le diagnostic de SAM est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic et parfois faire suspecter ou confirmer l'étiologie de ce syndrome. Il objectivera l'hémophagocytose indispensable au diagnostic. Il montre habituellement une moelle riche, infiltrée par des histiocytes-macrophages « bénins ». Le pourcentage de macrophages (> 3 % des cellules nucléées) est un critère diagnostique important pour certains auteurs [8] mais n'est pas retenu par tous. Ces macrophages sont de morphologie normale et montrent une activité phagocytaire des éléments des trois lignées hématopoïétiques, observés au sein de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques. Une érythroblastose réactionnelle est fréquente. Une hémophagocytose intramédullaire peut se rencontrer au cours d'autres affections hématologiques et apparaît donc nécessaire mais non suffisante au diagnostic de SAM et l'association aux signes cliniques et biologiques sus-cités reste indispensable [9]. Les principales étiologies des SAM secondaires sont dominées par les étiologies infectieuses notamment les causes virales parmi lesquelles les groupes herpès virus surtout EBV. Les étiologies

bactériennes restent dominées par les mycobactéries, rickettsiose, la leptospirose, la brucellose. Les causes néoplasiques, auto-immunes, fongiques et parasitaires peuvent être rencontrées [3]. Il n'existe actuellement aucune étude évaluant un schéma thérapeutique spécifique du SAM. Toutes les propositions de traitement faites jusqu'à présent s'appuient sur des séries de cas rapportés, essentiellement pédiatriques, très hétérogènes tant au niveau des caractéristiques 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. Cependant, on peut recommander d'articuler la prise en charge des SAM autour de trois axes : le traitement étiologique de l'agent infectieux causal, le traitement spécifique et le traitement symptomatique et la suppléance des défaillances d'organes [3]. L'amélioration clinique (correction des défaillances d'organes et de la fièvre) précède en général la normalisation des paramètres biologiques, notamment la correction des cytopénies qui peut prendre plusieurs jours à plusieurs semaines [10]. La prise en charge dans notre contexte de pays en voie de développement est impactée par les difficultés financières. Souvent la méconnaissance du SAM est à l'origine d'une errance diagnostique qui engendre beaucoup de dépenses avant sa confirmation. Le

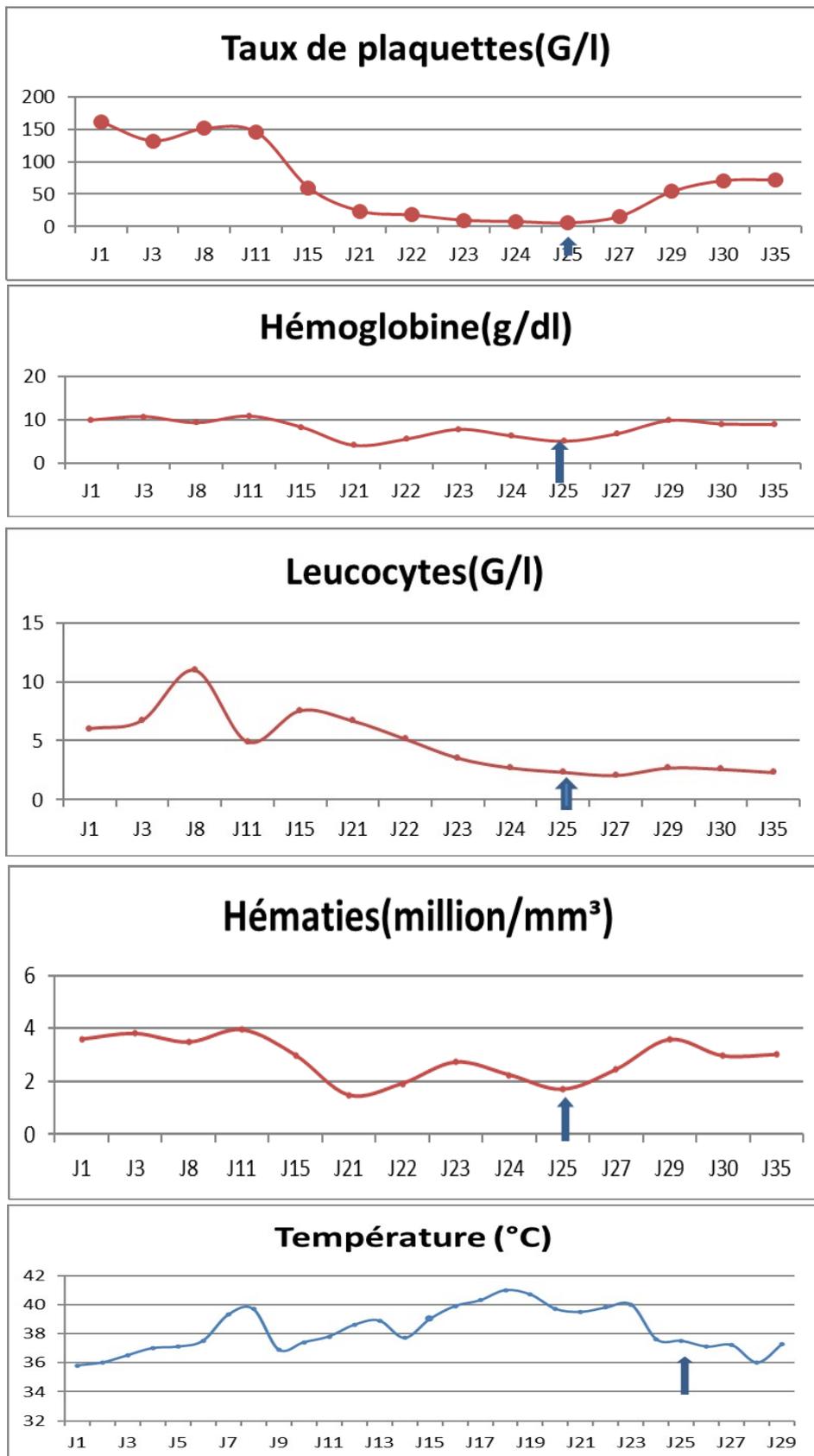


Figure 1 : Evolution du patient avant et après introduction de l'Etoposide

↑ Jour de l'introduction protocole étoposide

coût des examens est prohibitif pour des malades généralement sans couverture sociale. De ce fait la famille, à bout de souffle financièrement, ne peut plus supporter les frais médicaux et préfère parfois signer une décharge. Dans notre cas le malade a consulté à plusieurs reprises et a été mis sous traitement antibiotique sans bonne évolution. A l'admission en réanimation plusieurs thérapeutiques avaient été instaurées sans amélioration. En collaboration avec les autres spécialités, la décision de faire le médullogramme a été prise. Devant la clinique, la biologie et le médullogramme le diagnostic a été posé. Après l'instauration du protocole avec étoposide et devant la bonne amélioration la famille avait décidé de rentrer car financièrement elle était inapte à continuer le suivi à l'hôpital. Toutes ces difficultés montrent la nécessité pour les dirigeants à concrétiser et renforcer la politique de couverture maladie universelle qui devrait soulager et aider à la prise en charge des malades surtout en réanimation.

CONCLUSION

Le SH associé aux infections est une pathologie rare, mais potentiellement grave, pouvant conduire à des défaillances d'organes qui conduisent le patient en réanimation. Le diagnostic doit être évoqué devant une pancytopénie fébrile. Le bilan étiologique est guidé par l'interrogatoire et l'examen clinique. Les étiologies infectieuses sont dominées par les virus et sont associées à un meilleur pronostic. Mais

les infections à mycobactéries ou fongiques/ parasitaires ne sont pas rares. La prise en charge en réanimation repose sur le traitement étiologique, et l'administration d'étoposide dans les formes les plus graves. La recherche d'une immunodépression sous-jacente est impérative.

REFERENCES

1. **Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AYY, Chen LYC.** Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: a systematic scoping review. *Blood Rev.* 2016;30:411-420.
2. **Rivière S, Galicier L, Coppo P, Marzac C, Aumont C, Lambotte O, Fardet L.** Reactive hemophagocytic syndrome in adults: a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med.* 2014;127:1118-1125.
3. **Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y.** Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanim.* 2009;18(4):284-290.
4. **Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S.** HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31.
5. **Fisman DN.** Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:601-8.
6. **Karras A, Hermine O.** Hemophagocytic syndrome. *Rev Med Interne.* 2002;23:768-78.

- 7. Roupael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C.** Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:814-22.
- 8. 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;93:572-5.
- 9. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E.** Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008 ;34 :1177-87.
- 10. Valade S, Canet E, Mariotte E.** Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : le point de vue du réanimateur. *Méd Intens Réanim.* 2018;27(3):239-248.