

## SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE : IMPLICATIONS POUR LE NÉPHROLOGUE

par

A. KARRAS\*\*\*, O. THAUNAT\*\*, L.-H. NOËL\*\*  
et M. DELAHOUSSE\*

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie décrite initialement dans les années 1950 mais individualisée relativement récemment, essentiellement depuis la description des hémophagocytoses post-virales par Risdall en 1979 [1]. Le SAM est observé dans une multitude de situations cliniques rencontrées en médecine interne (infectiologie, hématologie et cancérologie, maladies systémiques), ainsi qu'en réanimation [2-10]. Il est caractérisé par un ensemble de signes cliniques et biologiques non spécifiques mais dont l'association doit faire évoquer le diagnostic et conduire à un examen cytologique ou histologique permettant de le confirmer. Sa survenue impose un bilan étiologique assez exhaustif, car les maladies associées sont multiples. Il s'agit d'une pathologie grave, dont le pronostic est sévère et le traitement encore mal codifié.

Le sujet immunodéprimé tel que le transplanté rénal est particulièrement exposé au risque de développer un SAM, du fait de l'incidence accrue des infections systémiques ainsi que des hémopathies malignes. Le néphrologue peut par ailleurs être confronté à cette entité clinique par le biais de l'insuffisance rénale aiguë, souvent observé au cours de la défaillance multiviscérale qui entoure le SAM. Pour finir, nous avons observé récemment plusieurs cas de syndrome néphrotique compliquant un syndrome d'activation macrophagique et nous pensons que cette complication rénale du SAM est probablement fréquente mais éclipsée par la gravité du tableau clinique extrarénal.

\* Service de Néphrologie, Hôpital Foch, Suresnes. \*\* Service de Néphrologie, Hôpital Necker, Paris.

## SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

### Épidémiologie

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie dont la prévalence est probablement sous-estimée. Son incidence au Japon a été estimée à 51,7 cas par an, incluant les SAM pédiatriques et ceux de l'adulte [11]. Les formes pédiatriques sont souvent mieux documentées et une série suédoise note une incidence d'un cas annuel par million d'enfants. Lorsqu'on étudie la prévalence de l'hémophagocytose (pas toujours associée à un réel syndrome d'activation macrophagique), à partir de séries se basant sur des prélèvements médullaires, celle-ci est estimée aux environs de 1 p. 100.

### Étiologie

#### SAM PRIMITIFS DE L'ENFANT

Plusieurs pathologies héréditaires du système immunitaire sont caractérisées par une activation macrophagique et lymphocytaire T appelée lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou phase accélérée de la maladie), souvent déclenchée par un infection intercurrente. Quatre maladies sont désormais bien individualisées et les anomalies génétiques à leur origine commencent à être connues [12] :

**La lymphohistiocytose familiale** (maladie la plus fréquente parmi ces 4 pathologies) est une maladie de la première enfance (âge moyen des patients : 2 mois), transmise sur le mode autosomique récessif [12-14]. Les premiers cas ont été décrits par Farquhar et Claireaux en 1952. Au décours d'une infection, souvent virale, les organes lymphoïdes sont infiltrés par une population cellulaire polyclonale mixte, lymphocytaire T et macrophagique, avec une évolution secondaire quasi constante vers le décès en l'absence de traitement. La fréquence de cette pathologie a été évaluée à 1/50 000 naissances en Suède. Lorsqu'un cas d'activation macrophagique survient chez l'enfant, la lymphohistiocytose héréditaire doit être évoquée s'il existe des antécédents familiaux (50 p. 100 dans le registre international) ou une consanguinité (10 p. 100 des cas). Des mutations inactivatrices du gène de la perforine ont récemment été identifiées [15] dans environ 40 p. 100 des cas familiaux étudiés. Le défaut de cytotoxicité des lymphocytes CD8+ résultant de ces mutations empêcherait la lyse des cellules présentatrices d'antigènes exprimant à leur surface un antigène viral ou bactérien, et par conséquent entretiendrait une activation permanente d'une population lymphocytaire dirigée vis-à-vis de cet antigène. Les anomalies clinico-biologiques de ce syndrome sont celles de tout syndrome hémophagocytaire, mais avec une fréquence accrue d'atteinte du système nerveux central (50 p. 100 des patients), ce qui représente d'ailleurs un facteur de mauvais pronostic.

**Le syndrome de Chediak-Higashi** [12] est caractérisé par un albinisme partiel, cutané et oculaire associé à un déficit immunitaire T cytotoxique et NK, avec présence de grandes granulations intracytoplasmiques dans de nombreuses populations cellulaires. Le syndrome d'activation macrophagique peut très souvent survenir chez ces enfants, avec un assez mauvais pronostic vital. Le gène muté dans cette maladie code pour une protéine appelée *LYST* (*LYSosomal Trafficking regulator*), impliquée dans l'adressage des protéines intracellulaires. Certaines protéines membranaires

lymphocytaires (perforine, CTLA4...), jouant un rôle clé dans la régulation du système immunitaire, semblent dans ce cas déviées de leur destination primitive et se retrouvent adressées vers les lysosomes cellulaires, expliquant la présence des grandes vacuoles cytoplasmiques caractéristiques de cette maladie.

**Le syndrome de Griscelli** [12] est une pathologie assez voisine du syndrome de Chediak-Higashi et seule l'absence des grandes granulations intracytoplasmiques peut distinguer les deux maladies. Deux gènes semblent pouvoir être mutés dans ce syndrome, codant pour la myosine 5A et la protéine RAB27A, protéines impliquées dans le trafic intracellulaire. Les patients présentant une mutation de la protéine RAB27A [16] présentent également un déficit lymphocytaire T cytotoxique et quelquefois un syndrome d'activation macrophagique déclenché par un épisode infectieux. Cette protéine ayant une fonction importante dans la liaison de la vésicule d'exocytose avec la membrane cellulaire, on peut supposer que sa mutation conduit à un mauvais routage de certaines molécules (*ex.* CTLA4) contrôlant l'activation lymphocytaire T.

**Le syndrome de Purtilo** (*X-linked lymphoproliferative syndrome*) est un déficit immunitaire héréditaire rare (1/10<sup>6</sup> garçons) caractérisé par une susceptibilité accrue à l'infection par le virus Epstein-Barr [12]. Près de la moitié des patients présentent des signes avant toute rencontre avec l'EBV (hypogammaglobulinémie, lymphome B – souvent de localisation intestinale ou iléocœcale), mais l'évolution est surtout marquée par la survenue d'une mononucléose infectieuse gravissime et fatale après l'infection par ce virus. Les autres manifestations possibles sont une aplasie médullaire, une vascularite nécrosante, une granulomatose lymphomatoïde pulmonaire ou une hépatite fulminante. Biologiquement ces patients ne développent pas d'anticorps anti-EBNA et histologiquement ils présentent une infiltration tissulaire massive par des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) responsables des lésions nécrotiques. La mortalité spontanée de cette maladie (fatale dans 100 p. 100 des cas avant l'âge de 40 ans) rend nécessaire une greffe de moelle osseuse. Quant à la génétique de cette maladie, elle a été élucidée en 1998, avec la mise en évidence de mutations portant sur un gène localisé sur le bras long du chromosome X. Ce gène code pour une protéine nommée SH2D1A ou SAP (pour *SLAM-Associated Protein*), exprimée dans les lymphocytes T [17]. Elle se lie à la protéine membranaire lymphocytaire appelée SLAM (*Signaling Lymphocytic Activation Molecule*), bloquant la phosphorylation de ses résidus tyrosine et sa liaison à d'autres protéines impliquées dans le contrôle de la réponse lymphocytaire (telle SHIP). Des expériences chez l'animal ont montré que l'inhibition du signal SLAM (par la mutation de SAP) provoquait une activation lymphocytaire T de type Th1, ce qui pourrait expliquer la fréquence du syndrome d'activation macrophagique dans cette pathologie.

Toutes ces pathologies ont donc en commun une activation primitive lymphocytaire T, souvent déclenchée par une infection opportuniste, avec production majeure de cytokines pro-inflammatoires (IFN $\gamma$ , IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), puis une activation macrophagique qui participe aux lésions tissulaires disséminées. La chimiothérapie et les immunosuppresseurs apportent parfois une amélioration transitoire de la maladie, mais le traitement curatif implique une greffe de moelle [13].

#### SAM RÉACTIONNELS

L'activation macrophagique peut apparaître au cours de diverses pathologies, infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. Le diagnostic étiologique demeure

souvent négatif car le spectre des pathologies associées à ce syndrome est extrêmement large et le tableau clinique est habituellement dominé par les manifestations secondaires au SAM, occultant les signes spécifiques de la pathologie causale.

**Les SAM postinfectieux.** Quasiment toutes les infections, bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires ont été associées au SAM [18], le plus souvent à titre anecdotique (tableau I). L'analyse des quelques séries publiées (tableau II) montre que les infections virales à herpès virus (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV-6) sont responsables de près de la moitié des cas de SAM postinfectieux. Suivent par ordre décroissant les mycobactéries, les bactéries intracellulaires et pyogènes, puis les parasites. Il n'est pas rare de retrouver deux agents infectieux pathogènes chez le même patient au cours d'une hémophagocytose. Il faut souligner qu'il est parfois difficile d'imputer avec certitude la survenue d'un syndrome hémophagocytaire à une infection. D'une part, l'agent infectieux pourrait juste jouer le rôle de facteur déclenchant sur un terrain immunologique particulier, comme c'est le cas chez l'enfant. D'autre part, l'immunosuppression qui résulte du SAM (secondaire à la neutropénie et parfois aux traitements administrés) peut favoriser les surinfections secondaires, venant parfois rendre impossible le diagnostic étiologique. Un grand nombre de cas rapportés dans la littérature survient chez des patients immunodéprimés de façon chronique (infection à VIH, traitement immunosuppresseur secondaire à une transplantation ou une maladie systémique, chimiothérapie anticancéreuse, splénectomie). Il est, de ce fait difficile de savoir si l'immunodépression favorise l'activation macrophagique en soi ou tout simplement l'infection qui est à l'origine du SAM.

L'infection à VIH est connue pour être associée à des syndromes hémophagocytaires depuis les années 1980 [2]. L'étude rétrospective entreprise par l'équipe de l'Hôpital Cochin [19] évalue la fréquence à 0,6 p. 100 des patients VIH positif. Le syndrome d'activation macrophagique survient habituellement dans les stades avancés de la maladie [20], et une infection opportuniste, voire un lymphome sont retrouvés dans une majorité de cas.

Les infections bactériennes sévères semblent également pouvoir évoluer vers un syndrome d'activation macrophagique, prenant, dans ce contexte, la forme d'une défaillance multiviscérale, tableau fréquemment rencontré en unité de soins intensifs.

TABLEAU I. — INFECTIONS ASSOCIÉES AU SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.

Infections virales :

HSV, VZV, EBV, CMV, HHV-6, HHV-8, Parvovirus B19, Adénovirus, Entérovirus, HAV, HCV, VIH, Oreillons, Rubéole, *Myxovirus para-influenzae*, Dengue

Infections bactériennes :

*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Salmonella typhi*, *Borrelia burgdorferi*, Leptospirose, Brucellose, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, Ehrlichiose, Rickettsiose, Syphilis, *Legionella pneumophila*, Pneumocoque, Staphylocoque, Bacilles Gram négatif

Infections parasitaires et fongiques :

Babesiose, Leishmaniose, Toxoplasmose, Paludisme, Strongyloïdiase, Pneumocystose, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffeii*

TABLEAU II. — ÉTIOLOGIES. MÉTA-ANALYSE DES 8 PLUS GRANDES SÉRIES DE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.

SÉRIE [RÉFÉRENCE]	RISDALL [1]	REINER [2]	ALBERT [7]	TIAB [8]	SAILLER [5]	WONG [4]	TSUDA [6]	KAITO [9]	TOTAL	(POURCENTAGE)
	1979	1988	1992	1996	1997	1992	1997	1997		
Nombre de patients	19	23	45	23	99	40	23	34	306	
Enfants/adultes	6/13	0/23		6/17	9/90	3/37	0/23	1/33		
INFECTION VIRALE	15	10	17	5	12	4	20	4	87	28,4 p. 100
HSV	1	4	3	0	1	0	0	0	9	2,9 p. 100
EBV	1	1	4	1	4	1	7	2	21	6,9 p. 100
CMV	10	7	5	2	5	0	3	0	32	10,5 p. 100
HIV	0	2	3	5	16	1	0	0	27	8,8 p. 100
AUTRE INFECTION	0	10	10	5	26	10	0	2	63	20,6 p. 100
Bactérie	0	6	7	0	17	10	0	0	40	13,1 p. 100
Mycobactérie	0	0	0	5	2	0	0	0	7	2,3 p. 100
Parasite/champignon	0	4	3	0	7	0	0	2	16	5,2 p. 100
NÉOPLASIE	0	6	18	13	27	18	4	5	91	29,7 p. 100
Lymphome	0	3	9	11	18	16	2	2	61	19,9 p. 100
Autre hémopathie	0	2	9	2	7	1	1	3	25	8,2 p. 100
Cancer solide	0	1	0	0	2	1	1	0	5	1,6 p. 100
MAL. SYSTÉMIQUE	1	6	3	0	3	4	3	2	22	7,2 p. 100
SANS ÉTIOLOGIE	4	2	7	2	16	2	2	20	55	18,0 p. 100
HÉRÉDITAIRE	5	0	10	4	0	0	0	0	19	6,2 p. 100
PRONOSTIC FATAL	6	7	28	17	49	18	5	20	150	49 p. 100

Des germes bactériens dits banals (*E. coli*, pneumocoque, autres BGN, staphylocoque) ont été décrits à l'origine de réels syndromes hémophagocytaires. Une étude prospective en réanimation a montré que le myélogramme systématique chez des patients thrombopéniques au cours d'un choc septique montrait une hémophagocytose dans 60 p. 100 des cas [21]. Ceci montre que l'hémophagocytose est probablement sous-estimée, surtout au cours des syndromes septiques sévères et qu'elle pourrait expliquer en partie les pancytopénies observées dans ce cadre nosologique.

**Les SAM associés à une néoplasie.** L'hémophagocytose peut s'associer, compliquer ou même révéler une néoplasie évolutive. L'étiologie la plus fréquente dans ce groupe de SAM est le lymphome de haut grade de malignité [22-28], pouvant être de différents types, mais essentiellement (70 p. 100 des cas) non Hodgkinien de phénotype T ou NK. Dans la série de Su [24], sur les 23 patients atteints de lymphome avec activation macrophagique, 15 présentaient des lymphomes T associés au virus d'Epstein-Barr. Cette entité hématologique désormais bien reconnue, est marquée par une hémophagocytose fréquente et extrêmement sévère puisque sur les 22 lymphomes T-EBV induits rapportés par Yao [25], 15 patients sont décédés d'un syndrome d'activation macrophagique d'évolution fulminante. Dans les lymphomes B, la fréquence du SAM est bien moindre : 7 cas de SAM sur 105 lymphomes B dans la série de Miyahara [26]. À signaler cependant que dans la population d'Extrême-Orient, le pourcentage de lymphomes B parmi les hémophagocytoses avec lymphome est plus élevé qu'en Occident, atteignant 48 p. 100 dans une série japonaise [23]. Les autres maladies néoplasiques associées au SAM peuvent être des hémopathies diverses (leucémie aiguë myéloblastique ou lymphoblastique, myélome multiple, myélodysplasie, syndromes myéloprolifératifs) ou des tumeurs solides variées (carcinome gastrique ou colique, thymome, sarcomes divers, cancer pulmonaire à petites cellules, tumeurs germinales...). Le pourcentage de syndromes hémophagocytaires attribuables à une maladie néoplasique est difficile à préciser, variable selon les séries. Une méta-analyse des 8 plus grandes séries publiées (tableau II), totalisant plus de 300 patients, montre 20 p. 100 de lymphomes et 10 p. 100 d'autres néoplasies (hémopathies ou tumeurs solides) à l'origine du SAM.

**Les SAM associés à une maladie systémique.** L'hémophagocytose a été décrite au cours de certaines pathologies auto-immunes ou inflammatoires chroniques [29-31]. Plusieurs cas de lupus érythémateux systémique avec hémophagocytose sont signalés dans la littérature, avec une fréquence de 2,4 p. 100 sur la série de Wong [30], comprenant 250 patients lupiques suivis pendant 3,5 ans. Les autres pathologies sont multiples : connectivite mixte, sclérodermie, maladie de Still, maladie de Weber-Christian, maladie de Horton, polyarthrite rhumatoïde, entéroopathies inflammatoires, maladie de Kikuchi. La méta-analyse des 8 grandes séries publiées (voir tableau II) retrouve une notion de maladie systémique chez 7,2 p. 100 des malades ayant une hémophagocytose. Il est cependant souvent difficile de préciser si l'activation macrophagique est secondaire à la maladie auto-immune ou à une infection latente survenant chez des patients recevant très souvent un traitement immunosuppresseur au long cours. Il est cependant intéressant de noter que dans plusieurs cas décrits dans la littérature, l'hémophagocytose révèle la maladie auto-immune et répond de façon étonnante aux immunosuppresseurs, ce qui semble écarter un SAM secondaire à une infection.

**Les SAM secondaires à d'autres causes.** Divers facteurs ont été incriminés dans la survenue d'une activation macrophagique, sans que leur rôle puisse être reconnu de façon certaine. On note ainsi plusieurs cas d'hémophagocytose asso-

ciée à la prise de certains médicaments (phénytoïne, acide valproïque) ou à la nutrition parentérale contenant des solutés lipidiques, ainsi que quelques cas déclenchés par une transfusion ou une vaccination. On retiendra également la survenue fréquente d'hémophagocytose dans certaines anomalies innées du métabolisme, telles les glucoséses.

## Clinique

Le tableau clinique est souvent assez brutal avec une atteinte polyviscérale parfois trompeuse. Il associe (tableau III) :

- une fièvre, constante, jusqu'à 40 °C, avec frissons, révélant souvent la pathologie. Elle accompagne une altération de l'état générale pouvant aller jusqu'à la cachexie ;
- une hépato-splénomégalie présente dans 40 à 70 p. 100 des cas, d'importance variable ;
- des adénopathies périphériques dans 30 à 70 p. 100 des cas ;
- une éruption cutanée (morbilliforme) dans 10 à 20 p. 100 des cas ;
- des signes digestifs inconstants et non spécifiques (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale) ;
- des signes neurologiques (convulsions, irritation méningée, signes de localisation) et pulmonaires (dyspnée et toux avec sur l'imagerie un infiltrat ou une pleurésie), rares mais pouvant parfois dominer le tableau clinique, surtout dans les cas d'hémophagocytose de l'enfant ;
- des signes de défaillance multiviscérale (hémorragie viscérale dans le cadre des CIVD, ictère, collapsus et détresse respiratoire) pouvant émailler l'évolution de la maladie dans l'hémophagocytose fulminante ou ne répondant pas au traitement, conduisant à l'issue fatale.

## Biologie

Les anomalies biologiques sont nombreuses, souvent majeures, mais non spécifiques de la pathologie. C'est leur association qui amène à évoquer le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique (*voir* tableau III) :

- bi- ou pancytopenie périphérique constante, souvent profonde. La thrombopénie est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente, de mécanisme central, mais aussi parfois périphérique, par CIVD. L'anémie est fréquemment profonde et de constitution rapide, normochrome et normocytaire, arégnérative, avec stigmates d'anémie hémolytique intratissulaire et érythroblastose. La leucopénie est plus inconstante et tardive, le déficit portant sur les lymphocytes mais surtout sur les polynucléaires neutrophiles ;
- troubles de l'hémostase retrouvés dans 50 à 70 p. 100 des cas. On note essentiellement une hypofibrinémie, soit isolée, soit associée à l'allongement des temps de thrombine, de prothrombine et de céphaline activée, témoignant d'une activation de la coagulation, voire d'une réelle CIVD, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic, avec la survenue de complications hémorragiques pouvant être fatales ;
- atteinte hépatique biologique retrouvée dans 40 p. 100 des cas. Une cytolyse, précoce et parfois sévère (prédominant sur les ALAT) peut s'accompagner d'une



insuffisance hépatocellulaire. La cholestase, souvent plus tardive, semble plus fréquente et corrélée à un pronostic plus défavorable ;

- augmentation constante des LDH plasmatiques, reflet de la lyse cellulaire ;
- hypertriglycéridémie souvent précoce, pouvant atteindre des taux à plus de 10 fois la normale. Elle permet de suivre l'activité de la maladie et se normalise lors de la guérison ;
- augmentation parfois spectaculaire du taux de ferritine plasmatique, multifactorielle (syndrome inflammatoire, nécrose hépatocellulaire) ;
- hyponatrémie fréquente par probable sécrétion inappropriée d'ADH.

### Cytologie et histologie

La cytologie médullaire permet le plus souvent d'affirmer le diagnostic, devant l'association des signes cliniques et biologiques évocateurs d'hémophagocytose. On retrouve ainsi une moelle riche, avec une infiltration médullaire par des histiocytes d'aspect cytologique bénin, ce qui les différencie des histiocytoses malignes. Le pourcentage de macrophages est, pour certains auteurs, un critère diagnostic important (ils doivent représenter plus de 3 p. 100 des cellules nucléées pour Tsuda [6]), mais aucune étude ne retrouve de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie. Ces macrophages médullaires présentent de nombreuses vacuoles intracytoplasmiques, contenant des éléments cellulaires sanguins (érythrocytes, érythroblastes, granulocytes, plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques intacts ou partiellement digérés. Une érythroblastose est fréquente, témoin de l'érythroïèse réactionnelle à l'hémolyse intramédullaire.

Le myélogramme est l'examen le plus sensible pour faire le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique, mais d'autres examens cytologiques (cytoponction ganglionnaire, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien) sont parfois informatifs. La biopsie médullaire mais également ganglionnaire ou hépatique (ainsi que l'histologie splénique après splénectomie) peuvent souvent révéler l'hémophagocytose dans les organes hématopoïétiques, avec prolifération de macrophages dans les logettes osseuses, les sinus corticaux des ganglions, les sinusoides hépatiques ou les cordons de la pulpe rouge splénique. Plus rarement, l'hémophagocytose peut être mise en évidence dans d'autres organes, tels la peau ou le poumon. Malgré un apport moins important pour la confirmation du diagnostic de SAM, la biopsie médullaire ou ganglionnaire devra être quasi systématique dans le bilan étiologique de l'hémophagocytose, permettant d'affirmer ou d'écarter une hémopathie maligne. La ponction biopsie hépatique, peut également être contributive pour le diagnostic étiologique lorsqu'il existe des anomalies isolées du bilan hépatique ou de l'imagerie du foie, pouvant parfois révéler un lymphome localisé [32].

### Critères diagnostiques

L'existence d'hémophagocytose sur les prélèvements cytologiques ou histologiques ne suffit pas pour porter le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique. En effet, des images d'hémophagocytose sont rencontrées dans un certain nombre de situations cliniques, sans nécessairement être associées au cortège de

signes cliniques et biologiques qui font la gravité du syndrome d'activation macrophagique. Ainsi, plusieurs auteurs ont proposé des critères diagnostiques [6, 33, 34] s'appuyant sur des faisceaux d'arguments clinicobiologiques, l'hémophagocytose cytologique étant dans tous les cas une condition nécessaire mais non suffisante pour affirmer la pathologie. Nous mentionnons ci-dessous les trois propositions de critères diagnostiques formulées dans la littérature.

- Histiocyte Society (FHL study group) 1991 [33] (tous les critères sont exigés).

Critères cliniques :

- fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C ;
- splénomégalie.

Critères biologiques :

- cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique ;
- hypertriglycéridémie > 2 mmol/l et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/l.

Critères histologiques :

- hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire) ;
- absence de signe de malignité.

- Tsuda 1997 [6] (tous les critères sont exigés) :

- fièvre > 7 jours ;
- cytopénie inexpliquée sur deux ou trois lignées ;
- hémophagocytose médullaire avec histiocytose > 3 p. 100 (ou > 2 500/ml) ou présence d'hémophagocytose hépatique, splénique ou ganglionnaire.

- Imashuku 1997 [34] (tous les critères sont exigés).

Critères cliniques :

- fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C.

Critères biologiques :

- cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm<sup>3</sup>, plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup>), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique ;
- augmentation de la ferritine plasmatique (> 3DS ou > 1000 ng/ml) ;
- augmentation de la LDH (> 3DS ou > 1000 UI/l).

Critères histologiques :

- hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).

## Physiopathologie

L'étiologie du syndrome d'activation macrophagique reste encore obscure, mais les progrès récents dans l'étude génétique des formes familiales apportent quelques éléments essentiels dans sa compréhension. Pour la plupart des auteurs, le déclenchement de cette pathologie semble lié à une activation anormale des lymphocytes T, probablement favorisée par une infection ou un déficit congénital des mécanismes immunomodulateurs. Ces lymphocytes T, essentiellement de profil Th1, produisent de grandes quantités de cytokines pro-inflammatoires qui stimulent la réponse macrophagique [35]. La production d'autres cytokines par les macrophages activés semble par ailleurs exercer un rétrocontrôle positif sur les lymphocytes T, entretenant une suractivation délétère du système immunitaire. L'activation lymphocytaire T se reflète dans l'augmentation des taux plasmatiques de bêta-2-microglobuline et de récepteur soluble de l'IL-2 (sIL-2R) ainsi que d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) circulant. Les taux plasmatiques de sIL-2R et de IFN $\gamma$  sont d'ailleurs corrélés à la gravité de la maladie et au pronostic de

l'affection. À l'inverse, les taux plasmatiques d'IL-4 sont effondrés dans ce contexte, montrant bien le déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des lymphocytes Th1, impliqués dans la réponse cellulaire et cytotoxique [36]. Les lymphocytes CD8+ sont ainsi dans un état d'activation excessive, avec élévation des taux sanguins de CD8 soluble et de ligand soluble de Fas (sFasL). L'activation des macrophages est responsable à la fois du syndrome inflammatoire général et de la fièvre (production d'IL-1, de TNF- $\alpha$  et d'IL-6), de la pancytopenie par phagocytose des éléments figurés du sang et de l'amplification de la réponse lymphocytaire par production d'IL-12, d'IL-1 et de TNF- $\alpha$  [37]. La pancytopenie serait également favorisée par l'action myélosuppressive de l'IFN $\gamma$  (régulation positive de l'expression de Fas sur les cellules hématopoïétiques CD34+, ce qui les rend sensibles à l'action cytotoxique du FasL). L'organomégalie est liée à l'infiltration tissulaire par des macrophages activés. Les perturbations du bilan hépatique sont la conséquence à la fois de l'activation macrophagique intra-hépatique (cellules de Kupffer) avec cytolysse hépatique, ainsi que de l'induction par l'IFN $\gamma$ , de la molécule Fas sur les hépatocytes. L'hypertriglycéridémie, classique dans le SAM, est liée à l'inhibition de la lipoprotéine lipase par l'association TNF- $\alpha$  et IL-1. L'hyperferritinémie résulterait de l'érythrophagocytose, du dysfonctionnement hépatique mais surtout de l'inflammation spécifique. La stimulation de la production d'hepcidine par l'IL-6 pourrait jouer ainsi un rôle prépondérant, modifiant ainsi le métabolisme du fer.

Le rôle clé du TNF- $\alpha$  est suggéré par un certain nombre de d'observations : en pathologie humaine, son taux est un indicateur fort du pronostic du SAM et il a été démontré *in vitro* que c'était la plus puissant activateur des macrophages. On sait d'ailleurs que les infections virales à herpès virus, et plus spécialement à CMV et EBV peuvent conduire à une dysrégulation de la production de TNF- $\alpha$  par les cellules mononucléées [38, 39], expliquant peut-être la fréquence accrue du SAM dans ce type d'infection. Néanmoins, dans un modèle animal récemment décrit de lymphohistiocytose familiale [40], l'interféron gamma semble également essentiel dans la pathogénie, puisque seule la neutralisation de cette cytokine permet d'inhiber l'apparition du SAM.

## Traitement

Le traitement des syndromes hémophagocytaires est assez mal codifié et aucune étude thérapeutique n'a été réalisée, en dehors du cadre des hémophagocytoses héréditaires de l'enfant. On ne parlera pas ici des traitements symptomatiques, qui consistent à corriger les troubles hydro-électrolytiques (fréquents dans cette pathologie) et à réaliser des transfusions itératives, nécessaires devant des pancytopenies souvent très profondes.

Dans les lymphohistiocytoses familiales, le traitement a beaucoup évolué ces dernières années. L'utilisation d'étoposide (VP16) avait permis depuis les années 1980 d'obtenir des rémissions temporaires de la maladie [41], cet agent cytotoxique étant toujours considéré comme un des éléments essentiels pour le contrôle de la prolifération et de la suractivation des histiocytes/macrophages. La corticothérapie et les injections intrathécales de méthotrexate avaient par ailleurs permis de traiter les atteintes du système nerveux central [42], fréquentes et très péjoratives dans ces formes pédiatriques de SAM (le VP16 ne passant pas la barrière hémato-méningée). La compréhension de la physiopathologie, mettant en cause

l'activation lymphocytaire T dans la stimulation des macrophages, avait également conduit à proposer un traitement par sérum antilymphocytaire, corticoïdes et ciclosporine A [43]. Malgré l'efficacité fréquente de ces traitements, les rechutes fréquentes ont conduit les équipes pédiatriques à proposer, dès la rémission obtenue, une greffe de moelle allogénique, seul traitement permettant d'éradiquer définitivement la lymphohistiocytose [44], tout comme les autres pathologies hématologiques héréditaires associées à une hémophagocytose.

Ces différents schémas thérapeutiques ont été transposés, avec plus ou moins de succès, dans les hémophagocytoses réactionnelles. Le traitement de la cause est évidemment essentiel dans ce cas, avec mise en route rapide d'un traitement anti-infectieux en cas de SAM post-infectieux ou d'une chimiothérapie dans les hémopathies malignes associées à une hémophagocytose. Quant aux manifestations liées à l'hémophagocytose, elles ont conduit plusieurs équipes à tester l'utilité de l'étoposide, des stéroïdes ou de la ciclosporine [45] avec parfois une certaine efficacité, notamment en cas de pathologie auto-immune associée. Les immunoglobulines polyvalentes (IgIV) ont également été proposées avec succès dans les hémophagocytoses post-virales [46-49], leur mécanisme d'action restant difficile à déterminer (action anti-infectieuse directe, immunomodulation...). Malheureusement, aucune étude prospective contrôlée n'a pu être réalisée pour prouver l'efficacité de ce traitement empirique. D'autres alternatives thérapeutiques ont été tentées à titre anecdotique (interféron alpha, chimiothérapie par 2CdA, échanges plasmatiques, splénectomie) avec des résultats d'interprétation difficile. Le schéma proposé actuellement dans la prise en charge d'une hémophagocytose secondaire à une infection ou une maladie systémique place en première ligne les IgIV associées à un traitement anti-infectieux à large spectre (antibactérien, antiviral et antifongique). Les corticoïdes sont proposés surtout dans un contexte évident de pathologie auto-immune mais leur utilisation systématique est freinée par la crainte de favoriser une infection sous-jacente non maîtrisée. Le VP16, dont l'utilisation répétée peut conduire à une myélodysplasie et une leucémie secondaire, est réservé aux lymphomes avec SAM ou en cas d'échec des autres traitements. Les traitements d'avenir sont peut-être les anticorps monoclonaux anti-TNF- $\alpha$ , qui viseraient l'effecteur essentiel de l'activation macrophagique, la molécule qui serait au centre de cette « tempête » cytokinique [50].

### Pronostic

Dans les syndromes d'activation macrophagique héréditaires, la greffe de moelle allogénique a totalement modifié le pronostic. Ainsi selon le registre international de lymphohistiocytose familiale (122 patients) la survie à 5 ans est à peine de 10 p. 100 pour les patients traités par chimiothérapie conventionnelle (VP16-corticoïdes-méthotrexate intrathécal), alors qu'elle est de 66 p. 100 pour les patients ayant pu bénéficier d'une allogreffe [13]. Le schéma de conditionnement idéal pour l'allogreffe n'étant pas encore établi, des avancées peuvent encore être espérées dans ce domaine. Dans les SAM réactionnels, le pronostic dépend de plusieurs paramètres : précocité du diagnostic, positivité du bilan étiologique, mise en route précoce d'un traitement anti-infectieux adapté, étiologie néoplasique associée, statut immunitaire antérieur (VIH, immunodéprimé). Dans notre méta-analyse des principales séries publiées (*voir* tableau II), le pro-

nostic est défavorable dans 49 p. 100 des cas, montrant bien la gravité de cette pathologie. En essayant d'analyser les différents sous-groupes de patients, il en ressort que les patients les plus exposés à une issue fatale sont ceux qui sont VIH positif ou atteints d'une hémopathie maligne. Ainsi, sur les 26 patients VIH positif étudiés rétrospectivement par Grateau [19], 19 étaient décédés en moins d'un an. Les lymphomes associés à une hémophagocytose ont également un pronostic extrêmement péjoratif : la médiane de survie est de 44 jours pour les 12 lymphomes T EBV induits rapportés par Yao [25], et de 9 mois pour les 25 lymphomes B repris par Shimazaki [22]. Ces chiffres seraient confirmés par l'analyse rétrospective japonaise de 134 cas de lymphome avec activation macrophagique [23], où la médiane de survie est de 69 jours pour les lymphomes T et 242 jours pour les lymphomes B. De façon générale le syndrome d'activation macrophagique est un facteur de très mauvais pronostic dans les hémopathies malignes [28].

### Facteurs de pronostic

Le pronostic vital dans le syndrome d'activation macrophagique est essentiellement lié à la maladie associée. L'analyse de quelques grandes séries permet cependant de dégager certains autres facteurs de mauvais pronostic, indépendamment de l'étiologie. Ainsi, selon Kaito [9], le pronostic serait plus sombre en cas de thrombopénie inférieure à  $100\ 000/\text{mm}^3$ , d'hyperferritinémie  $> 500\ \text{ng/ml}$ , d'augmentation de la bêta-2-microglobuline plasmatique ou des produits de dégradation de la fibrine ( $>10\ \mu\text{g/ml}$ ) et surtout de cholestase hépatique (bilirubine  $> 22\ \mu\text{mol/l}$ , phosphatases alcalines  $> 740\ \text{UI/l}$ ). La sévérité de la cholestase (et non de la cytolyse hépatique) est également corrélée à un pronostic fatal pour Kerguenec et al. [32] dans leur série comprenant 30 patients avec SAM et atteinte hépatique, tout comme l'hypofibrinogénémie et la diminution du facteur V plasmatique. De façon plus expérimentale, de petites études ont montré que le pronostic était corrélé aux taux plasmatiques de TNF- $\alpha$ , d'IFN- $\gamma$ , ou de récepteur soluble à l'IL-2, paramètres non dosés en routine.

## SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE CHEZ LE TRANSPLANTÉ RÉNAL

Le patient transplanté d'organe, sous traitement immunosuppresseur chronique, présente avec une fréquence accrue des infections dites opportunistes, ainsi que des néoplasies diverses, souvent hématologiques. La survenue d'un syndrome d'activation macrophagique chez des patients transplantés rénaux est déjà rapportée dans la littérature (20 cas au total), sans disposer toutefois de séries importantes [10, 51].

Nous avons entrepris, dans le cadre du Groupe Coopératif de Transplantation d'Île de France (GCIF), une étude rétrospective afin de recenser les cas de syndrome d'activation macrophagique survenus parmi les patients suivis dans les services franciliens de transplantation rénale [52]. Le but de cette enquête était de décrire les caractéristiques de cette affection, au sein de cette population spécifique de patients, d'étudier les étiologies rencontrées et d'en évaluer le pronostic.

Cette enquête a ainsi permis d'étudier les dossiers de 17 patients transplantés ayant présenté un syndrome d'activation macrophagique. Ces patients ont été suivis dans un des huit services de néphrologie qui ont participé à cette étude (St Louis, Foch, Pitié, Bicêtre, Broussais, Necker, Tenon, Bichat) et ont été observés entre 1992 et 1999.

### **Caractéristiques générales**

Il s'agit de 13 hommes et de 4 femmes, dont l'âge moyen était de  $40,8 \pm 8,3$  ans au moment du SAM. Ils bénéficiaient en grande majorité de leur première transplantation rénale (14/17) ou rein-pancréas (1/17), alors que seuls 2 patients étaient transplantés pour la seconde fois. Tous les patients avaient été hémodialysés avant la greffe, pour une durée médiane de 18 mois. Les néphropathies ayant conduit à l'insuffisance rénale chronique étaient variées : 6 glomérulonéphrites primitives, 1 néphropathie diabétique et une amylose AA, deux néphro-angioscléroses, deux néphropathies de reflux et une néphropathie interstitielle chronique, alors que dans 4 cas la néphropathie restait indéterminée. Au moment de la transplantation, 2 patients étaient porteurs de l'antigène HBs et deux patients étaient positifs pour le virus HCV, sans qu'une hépatite virale active ou une cirrhose ne soit présente. Concernant les autres sérologies pré-greffe, 12/17 patients avaient des IgG anti-CMV et 9 (sur 11 patients étudiés) avaient une sérologie EBV positive.

### **Transplantation rénale**

Le traitement immunosuppresseur initial lors de la greffe comprenait du sérum anti-lymphocytaire (SAL) pour 14 patients et de l'OKT3 pour un autre patient. La durée moyenne du traitement d'induction par SAL était de 13,6 jours. Sur ces 17 patients, 12 avaient bénéficié de l'introduction de la ciclosporine dans les premières semaines post-greffe et 1 seul avait été traité précocement par tacrolimus. Sept patients avaient présenté des épisodes de rejet aigu entre le moment de la transplantation et l'apparition du SAM, motivant une augmentation de la corticothérapie, et parmi eux, 4 avaient été traités par SAL ou OKT3 du fait d'une cortico-résistance des rejets.

### **Syndrome d'activation macrophagique**

Le délai médian entre la date de la greffe et l'apparition des signes cliniques était de 52 jours (avec des extrêmes de 10 jours à 15 ans). Parmi ces 17 patients, 10 (soit 59 p. 100) ont développé l'hémophagocytose dans les deux mois qui ont suivi la transplantation.

Les signes cliniques révélant le syndrome d'activation macrophagique étaient essentiellement la fièvre et l'altération marquée de l'état général, ces deux signes étant constants. Les autres anomalies cliniques étaient une hépato-splénomégalie, notée chez la moitié des sujets, des adénopathies périphériques, retrouvées dans 3 cas, des signes digestifs non spécifiques dans 8 cas, des troubles neurologiques, souvent plus tardifs (syndrome confusionnel, troubles de la vigilance, convulsions) dans 7 cas, des signes respiratoires chez 8 patients. Il est difficile d'affirmer le lien de causalité entre l'hémophagocytose et toutes ces manifestations cliniques. En

effet, certains symptômes peuvent être rattachés soit à la pathologie causale, soit aux traitements entrepris, soit aux complications du SAM (surinfections, rejet du greffon et insuffisance rénale...).

Sur le plan biologique, les anomalies les plus marquées étaient hématologiques : tous les patients étaient profondément anémiques (le chiffre d'hémoglobine le plus bas était en moyenne de  $6,1 \pm 1,3$  g/dl) et thrombopéniques (le chiffre plaquettaire le plus bas était en moyenne de  $34\,000 \pm 32\,000$  plaquettes/mm<sup>3</sup>). La leucopénie était plus inconstante (15 patients sur 17) mais souvent assez profonde ( $1700 \pm 1400$  leucocytes/mm<sup>3</sup> en moyenne).

Les perturbations du bilan hépatique étaient également assez fréquemment retrouvées. Douze patients présentaient une cytolysé hépatique (transaminases > 2N), prédominant habituellement sur les ASAT. Une cholestase hépatique était plus rarement observée (10 patients sur 17), mais ces anomalies étaient alors assez marquées, dominant le tableau (bilirubine > 130 µmol/l chez 6 patients). Les troubles de la coagulation, souvent décrits dans les syndromes d'activation macrophagique, étaient finalement peu marqués dans cette série : alors que 10 patients avaient un taux de prothrombine (TP) < 70 p. 100 et 11 patients avaient un temps de céphaline activée (TCA) allongé (ratio patient/témoin > 1,5), ces anomalies étaient usuellement modérées. Par ailleurs, une hypofibrinémie (< 1,5 g/l) n'était notée que chez 4 patients (soit 23 p. 100). À noter que le facteur V était toujours normal lorsqu'il a été dosé, témoignant de l'absence d'insuffisance hépatocellulaire, même dans les cas d'hépatite sévère.

Les autres signes biologiques classiquement associés à un syndrome d'activation macrophagique étaient inconstamment notés chez nos patients. Ainsi l'augmentation des LDH plasmatiques était fréquente (> 500 UI/l chez 10/15 patients) mais non constante et des chiffres supérieurs à 1000 UI/l étaient observés chez uniquement 5 patients parmi les 15 testés (33 p. 100). L'hypertriglycémie supérieure à 2 mmol/l était présente dans 12 cas sur 16 (75 p. 100), atteignant parfois jusqu'à 9 mmol/l. Quant à l'augmentation de la ferritine plasmatique, elle était quasi-constante (9 sur 11 malades pour lesquels le dosage a été effectué) mais supérieure à 1000 µg/l dans seulement 8 cas sur 11. Là aussi, certains patients ont présenté des chiffres extrêmement élevés, avec des ferritinémies parfois supérieures à 10 000 µg/l. L'hyponatrémie, attribuée classiquement à un SIADH dans l'hémophagocytose, était également très fréquemment observée (natrémie moyenne  $129 \pm 4$  mmol/l) avec des chiffres inférieurs à 130 mmol/l dans 10 cas sur 17. L'examen ayant permis de confirmer le diagnostic d'hémophagocytose était dans la grande majorité des cas le myélogramme mais aussi parfois la ponction-biopsie hépatique ou la biopsie ganglionnaire. L'hémophagocytose n'a jamais été retrouvée au sein du parenchyme rénal chez les quelques patients chez qui une PBR du greffon a été réalisée.

## Étiologie

L'enquête étiologique du syndrome d'activation macrophagique a permis d'identifier une pathologie pouvant être à son origine dans 15 cas sur 17. Dans certains cas, deux ou trois causes potentielles ont été retrouvées (par exemple une prolifération lymphomateuse et une tuberculose chez le même patient) sans que l'on puisse déterminer si la pathologie infectieuse déclenche l'hémophagocytose ou si le déficit immunitaire induit par l'hémophagocytose favorise l'infection

opportuniste secondaire. À noter que le diagnostic étiologique a été fait après la mort du patient dans 4 cas, l'évolution clinique étant souvent fulminante.

On dénombre ainsi sur les 17 cas rapportés, 8 infections virales (3 CMV, 3 EBV, 1 HHV6, 1 HCV), 2 infections parasitaires (1 pneumocystose et 1 toxoplasmose), 2 tuberculoses, 2 lymphomes (1 lymphome et 1 lymphome T), un cas de maladie de Kaposi, une angiomatose bacillaire à *Bartonella henselae*. Dans deux cas, aucune pathologie infectieuse ou néoplasique n'a pu être prouvée comme étant à l'origine de l'hémophagocytose.

Des infections bactériennes (à staphylocoque, à bacilles Gram négatif) ont par ailleurs été notées chez 4 patients au cours du syndrome hémophagocytaire, et une infection fongique systémique apparue secondairement dans l'évolution a été retrouvée dans 4 cas. Ces infections sont plutôt à considérer comme consécutives à l'immunodépression engendrée par le SAM, puisqu'elles sont survenues à distance des signes initiaux. Elles peuvent toutefois expliquer l'aggravation clinique et le décès d'un certain nombre de patients.

### Pronostic

Le pronostic de l'activation macrophagique chez le transplanté rénale est assez sombre. Sur les 17 patients de notre série, 8 ont connu une issue fatale (47 p. 100). Sur les 9 survivants, 4 ont dû être détransplantés dans cette période, les causes de l'échec de la greffe étant variables. Au total, moins d'un tiers des patients transplantés rénaux qui ont présenté un syndrome d'activation macrophagique auront survécu avec un greffon fonctionnel. Les 5 patients survivants qui ont pu garder un greffon fonctionnel, avaient après la résolution de l'hémophagocytose, une fonction rénale identique à celle qu'ils avaient lorsque le SAM a débuté. Les facteurs pronostiques associés à une issue défavorable étaient essentiellement la profondeur de la thrombopénie et la présence d'une atteinte hépatique clinique ou biologique.

### Traitement

Le traitement de ces 17 patients est difficile à schématiser, les modalités thérapeutiques ayant été très différentes d'un patient à l'autre, en fonction du centre de transplantation, de la présentation clinique, des résultats de l'enquête étiologique, de la durée des symptômes et des infections secondairement apparues.

Le traitement immunosuppresseur a été diminué chez pratiquement tous les patients dès l'apparition des symptômes, avec arrêt fréquent des immunosuppresseurs autres que les corticoïdes. À noter cependant que 6 patients ont reçu des bolus de stéroïdes, parfois même associés à des perfusions de sérum anti-lymphocytaire dans 2 cas où un rejet était initialement suspecté.

Le traitement anti-infectieux était pratiquement toujours mis en route rapidement, avec antibiothérapie à large spectre dans 14/17 cas, traitement anti-viral dans 11/17 cas, traitement anti-tuberculeux dans 6/17 cas et traitement anti-fongique par voie systémique dans 6/17 cas. Sur le plan symptomatique, des facteurs de croissance hématopoïétiques ont été utilisés (sans succès) dans deux cas seulement, et des immunoglobulines polyvalentes ont été administrées chez 7 patients. Un support transfusionnel (en culots érythrocytaires et en plaquettes) a été nécessaire chez la plupart des patients, avec des besoins transfusionnels assez importants. Ainsi,

en moyenne, 13 culots érythrocytaires ont été nécessaires, par patient, durant la durée du syndrome hémophagocytaire.

En résumé, le syndrome d'activation macrophagique est une complication rare mais gravissime pouvant survenir chez le patient transplanté rénal, essentiellement dans les premières semaines suivant la greffe et surtout chez ceux qui reçoivent un lourd traitement immunosuppresseur comprenant un traitement d'induction par SAL. Les étiologies sont diverses mais les infections à herpès virus sont les plus fréquemment rencontrées, suivies des syndromes lymphoprolifératifs et des infections à mycobactéries. La mortalité reste très élevée et le traitement mal codifié, bien que reposant en grande partie sur le traitement étiologique.

## ATTEINTE RÉNALE DANS LE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE

L'atteinte rénale du syndrome d'activation macrophagique est finalement assez mal étudiée dans la plupart des grandes séries rétrospectives. Néanmoins, en regardant de plus près, l'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente, observée dans 30 à 50 p. 100 des cas SAM [2], en fonction du type de patients et de la définition retenue au plan néphrologique. Cette insuffisance rénale aiguë, est classiquement attribuée à une nécrose tubulaire aiguë (NTA) faisant suite à la défaillance multiviscérale du SAM ou aux traitements néphrotoxiques utilisés dans ce contexte. Dans une étude autopsique récente [53], les auteurs décrivent une NTA dans 45 p. 100 des cas de SAM, mais aussi une néphropathie interstitielle aiguë dans 55 p. 100 des reins autopsiés. Ces constatations, associées à certaines observations où la NTA apparaît avant ou en l'absence de défaillance circulatoire suggèrent que le SAM pourrait en soi être responsable de la toxicité tubulo-interstitielle. Or, certains travaux expérimentaux ont démontré que dans les NTA associées aux chocs septiques, les lésions tubulaires étaient liées non seulement aux modifications hémodynamiques, mais aussi à des mécanismes immunologiques tels que l'action de certaines cytokines [54]. Le TNF- $\alpha$  semble notamment être impliqué dans le développement des lésions de NTA et l'on a souligné ci-dessus son rôle primordial dans la genèse du SAM.

L'existence d'une glomérulopathie au cours d'un syndrome d'activation macrophagique a déjà été évoquée par certains auteurs, bien que restant assez anecdotique [55-57]. Nous reportons ici une enquête rétrospective multicentrique rassemblant 9 cas de syndrome néphrotique associé à un syndrome d'activation macrophagique. Cette étude n'a inclus que des patients remplissant les critères clinico-biologiques et histologiques de SAM, les critères classiques de syndrome néphrotique (protéinurie > 3g/j, albuminémie < 30 g/l) et pour lesquels on disposait d'une documentation histologique rénale (PBR ou examen autopsique).

### Caractéristiques générales

Cette étude comporte 2 cas pédiatriques et 7 patients adultes, sans prédominance de sexe (ratio M/F : 5/4). Deux tiers des patients étaient d'ethnie noire africaine, alors que l'incidence du SAM n'est pas connue comme étant plus importante parmi cette population.

## Syndrome d'activation macrophagique

Le SAM était constamment révélé par une altération fébrile de l'état général, des troubles digestifs dans 45 p. 100 des cas, une hépatosplénomégalie et des adénopathies inconstantes, des troubles neurologiques centraux dans un tiers des cas. Biologiquement, l'anémie était toujours présente (hémoglobininémie moyenne à 8,5 g/dl), associé à des degrés variables de thrombopénie ou de leucopénie. La cytololyse hépatique était observée dans 55 p. 100 des cas et la cholestase dans 75 p. 100, alors que le taux moyen de LDH était à 2000 UI/l, la ferritinémie à 7400 ng/ml, l'hypertriglycéridémie à 4,7 mmol/l.

L'étiologie du SAM était hématologique dans la majorité des cas : 4 cas de lymphome T, un cas de lymphome B, un cas de maladie de Hodgkin. Dans les trois cas restants, l'activation macrophagique était attribuée à une infection à *Leishmania*, une infection à CMV survenant chez une patiente immunodéprimée et enfin à une maladie de Still de l'enfant.

## Glomérulopathie associée au SAM

Le syndrome néphrotique était dans tous les cas d'apparition rapide, voire explosive, survenant dans la majorité des cas au moment même où l'on découvrait le SAM. La protéinurie moyenne était de  $11 \pm 9,6$  g/24 h alors que la valeur minimale moyenne de l'albuminémie était de  $17 \pm 1,7$  g/l. L'hématurie microscopique était notée dans un tiers des cas.

L'élément frappant était la fréquence et la gravité de l'insuffisance rénale aiguë associée au syndrome néphrotique. Une créatininémie  $> 120$   $\mu\text{mol/l}$  était quasi constamment retrouvée, avec néanmoins une nécessité de dialyse dans plus de la moitié des cas.

Une étude histologique rénale a donc été réalisée pour tous ces patients, avec 7 PBR percutanées et 2 études autopsiques. Le type de glomérulopathie le plus fréquemment rencontré ( $n = 5$ ) était la « *collapsing glomerulopathy* » (CG), cette forme de hyalinose segmentaire et focale s'accompagnant d'un collapsus glomérulaire comme on peut le voir dans la néphropathie liée au VIH. À cet égard, tous les patients présentés dans cette étude avaient une sérologie négative pour ce virus. De manière étonnante, mais assez bien corrélée aux données de la littérature, dans notre série, cette forme de glomérulopathie n'a été observée que chez des patients noirs Africains. Pour trois autres patients, l'analyse des glomérules en microscopie optique ne montrait aucune anomalie significative, amenant à proposer le diagnostic de néphropathie à lésions glomérulaires minimales (NLGM) pour expliquer le syndrome néphrotique. Seul un de ces patients a été exploré par microscopie électronique, retrouvant une fusion caractéristique des pieds des pédicèles podocytaires. L'immunofluorescence était négative dans tous les cas de CG ou de NLGM observés. Quant à la dernière patiente, l'histologie rénale a montré une micro-angiopathie thrombotique considérable avec toutefois des lésions majeures de podocytose glomérulaire, pouvant vraisemblablement expliquer la forte protéinurie.

Un atteinte tubulo-interstitielle était également constamment notée sur la PBR, avec une nécrose tubulaire parfois très marquée, un infiltrat interstitiel mononucléaire polymorphe et même des images d'hémophagocytose intrarénale chez un patient. L'importance de cette atteinte était bien corrélée au degré d'insuffisance rénale.

## Pronostic

L'évolution de ces patients a pu être établie avec certitude pour 8 d'entre eux (un seul patient a été perdu de vue après trois mois de suivi). Six des patients sont décédés en quelques jours ou semaines, suite à l'aggravation du syndrome d'activation macrophagique (n = 5) ou de l'hémopathie sous-jacente (n = 1). Parmi les deux survivants qui ont pu être suivis, un seul a évolué favorablement, avec disparition de la protéinurie et normalisation de la fonction rénale, alors que le dernier a évolué vers l'insuffisance rénale chronique malgré le contrôle rapide du SAM, nécessitant par la suite l'hémodialyse chronique, puis la transplantation rénale.

## Discussion

L'apparition d'un glomérulopathie au cours d'un SAM est probablement un événement inconstant, mais cette association est peut-être plus fréquente que ne le suggère l'analyse de la littérature. Nous avons récemment observé prospectivement, du point de vue néphrologique, 5 patients présentant un SAM typique secondaire à une hémopathie ou une infection systémique. Dans tous les 5 cas une protéinurie supérieure à 1 g/l était présente de façon transitoire, disparaissant lorsque le SAM était contrôlé par le traitement étiologique, ce qui n'a pas permis la réalisation d'une PBR en période critique.

Notre étude rétrospective montre l'histologie rénale dans certains cas particuliers de SAM, où l'hémophagocytose n'était pas rapidement contrôlée par le traitement hématologique, aboutissant à un protéinurie persistant pendant quelques jours et aboutissant à un véritable syndrome néphrotique. Nous pensons également que la survenue d'un SAM sévère sur un terrain génétique particulier, notamment chez certains sujets Noirs, peut aboutir à une atteinte glomérulaire spécifique, la « *collapsing glomerulopathy* », expliquant la persistance de la protéinurie après la disparition du SAM.

Le lien physiopathologique entre l'activation macrophagique et l'atteinte glomérulaire pourrait être la sécrétion d'un facteur d'hyperperméabilité glomérulaire au cours de cette tempête cytokinique qui accompagne le SAM. Plusieurs pistes expérimentales ont suggéré que le facteur de perméabilité libéré dans les phases actives du syndrome néphrotique idiopathique était sécrété par des lymphocytes activés. Or le SAM est justement une situation pathologique caractérisée par une activation lymphocytaire extraordinaire et pourrait par ce biais provoquer l'hyperperméabilité glomérulaire. On sait justement que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6, dont les taux plasmatiques sont extrêmement élevés au cours de la phase aiguë du SAM, ont des effets importants sur la perméabilité de la barrière glomérulaire [58, 59]. Par ailleurs elles interfèrent avec la production intrarénale de VEGF, dont le rôle semble également essentiel dans le maintien de l'architecture glomérulaire et de la fonction endothéliale et podocytaire [60].

Comprendre la physiologie de la protéinurie dans le SAM pourrait donc éclairer non seulement cette pathologie, relativement rare, mais peut-être aussi permettre de mieux cerner ce mystérieux facteur de perméabilité glomérulaire qui est à l'origine du syndrome néphrotique idiopathique. Quant aux différences histologiques entre les sujets Noirs et les sujets Caucasiens au cours du syndrome néphrotique du SAM, elles montrent bien que la même maladie peut prendre des visages différents en fonction du fond génétique sous-jacent.

## CONCLUSIONS

Le syndrome d'activation macrophagique est une pathologie grave, souvent méconnue, pouvant mettre en cause le pronostic vital, et compliquant diverses maladies infectieuses, néoplasiques ou auto-immunes. Les mécanismes physiopathologiques, mieux explorés depuis la découverte des molécules impliquées dans les formes héréditaires de ce syndrome, suggèrent un dérèglement initial des lymphocytes T, qui déclenche une production cytokinique pro-inflammatoire explosive et stimule les monocytes-macrophages. La cytopénie sanguine, l'atteinte hépatique, les anomalies de la coagulation, l'augmentation classique des triglycérides et de la ferritine plasmatiques, résultent de cette hyperactivité macrophagique. Le pronostic, ainsi que le traitement de ce syndrome dépend fortement de la pathologie causale.

Nous avons récemment décrit une petite série de patients présentant un syndrome néphrotique se révélant au cours d'un SAM. L'atteinte glomérulaire était en rapport soit avec une néphropathie à lésions glomérulaires minimales, soit avec une « *collapsing glomerulopathy* » chez les sujets Noirs et s'accompagnait très souvent d'une nécrose tubulaire avec insuffisance rénale sévère. Nous pensons que la libération de certains médiateurs cytokiniques en grandes quantités pendant la phase aiguë du SAM pourrait expliquer les modifications de la perméabilité membranaire glomérulaire responsable de la protéinurie.

Les sujets immunodéprimés tels que les transplantés rénaux sont à fort risque développer un syndrome d'activation macrophagique. La survenue d'une telle atteinte doit avant tout faire rechercher une infection à herpès virus, mais l'enquête étiologique, infectieuse et hématologique doit être complète car le pronostic, souvent sombre, dépend de la précocité du traitement étiologique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. RISDALL RJ, MCKENNA RW, NESBIT ME et al. Virus-associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*, 1979, **44**, 993-1002.
2. REINER A, SPIVAK J. Hemophagocytic histiocytosis : a report of 23 new patients and a review of the literature. *Medicine*, 1988, **67**, 369-388.
3. RISDALL R, BRUNNING R, HERNANDEZ J et al. Bacteria-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Cancer*, 1984, **54**, 2968-2972.
4. WONG K, CHAN J. Reactive hemophagocytic syndrome : a clinicopathologic study of 40 patients in an Oriental population. *Am J Med*, 1992, **93**, 177-180.
5. SAILLER L, DUCHAYNE E, MARCHOU B et al. Aspects étiologiques des hémophagocytoses réactionnelles : étude rétrospective chez 99 patients. *Rev Med Interne*, 1997, **18**, 855-864.
6. TSUDA H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol*, 1997, **65**, 215-226.
7. ALBERT A, AZGUI Z, BUISINE J et al. Macrophage activation syndromes. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1992, **34**, 435-441.
8. TIAB M, MECHINAUD F, HAMIDOU M et al. Syndromes hémophagocytaires, une série de 23 observations. *Ann Med Interne*, 1996, **147**, 138-144.
9. KAITO K, KOBAYASHI M, KATAYAMA T et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults : analysis of 34 cases. *Eur J Haematol*, 1997, **59**, 247-253.
10. ROSTAING L, FILLOLA G, BARON E et al. Course of hemophagocytic syndrome in renal transplant patients. *Transplantation* 1995, **60**, 506-509.

11. IMASHUKU S, IKUSHIMA S, HIBI S et al. Langherans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan : epidemiological studies. *Int J Pediatr Hematol Oncol*, 1994, **1**, 241-246.
12. DUFOURCQ-LAGELOUSE R, PASTURAL E, BARRAT F et al. Genetic Basis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Syndrome. *Int J Mol Med*, 1999, **4**, 1-7.
13. ARICO M, JANKA G, FISCHER A et al. for the FHL Study Group of the Histiocyte Society : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Report of 122 children from the International Registry. *Leukemia*, 1996, **10**, 197-203.
14. IMASHUKU S, HIBI S, TODO S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in infancy and childhood. *J Pediatr*, 1997, **130**, 352-357.
15. STEPP S, DUFOURCQ-LAGELOUSE R, LE DEIST F et al. Perforin Gene Defects in Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Science*, 1999, **286**, 1957-1959.
16. MÉNASCHÉ G, PASTURAL E, FELDMANN J et al. Mutation in RAB27A Cause Griscelli Syndrome Associated with Haemophagocytic Syndrome. *Nature Gen*, 2000, **25**, 173-176.
17. HOWIE D, SAYOS J, TERHORST C et al. The gene defective in X-linked lymphoproliferative disease controls T cell dependent immune surveillance against EBV. *Curr Opin Immunol*, 2000, **12**, 474-478.
18. FISMAN D. Hemophagocytic Syndromes and Infections. *Emerg Infect Dis*, 2000, **6**, 601-608.
19. GRATEAU G, BACHMEYER C, BLANCHE P et al. Hemophagocytic Syndrome in Patients Infected with HIV : 9 Cases and a Review. *J Infect*, 1997, **34**, 219-225.
20. BOURQUELOT P, OKSENHENDLER E, WOLFF M et al. Syndrome d'hémophagocytose au cours de l'infection par le VIH. *La Presse Med*, 1993, **22**, 1217-1220.
21. STÉPHAN F, THOLIÈRE B, VERDY E et al. Role of Hemophagocytic Histiocytosis in the Etiology of Thrombocytopenia in Patients with Sepsis Syndrome or Septic Shock. *Clin Infect Dis*, 1997, **25**, 1159-1164.
22. SHIMAZAKI C, INABA T, NAKAGAWA M. B-Cell Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. *Leuk Lymphoma*, 2000, **38**, 121-130.
23. TAKAHASHI R, CHUBATI A, MIURA I et al. Lymphoma-Associated Hemophagocytic syndrome in Japan. *Jap J Clin Hematol*, 1999, **40**, 542-549.
24. SU JJ, WANG CH, CHENG AL et al. Hemophagocytic Syndrome in EBV-Associated T-Lymphoproliferative Disorders : Disease Spectrum, Pathogenesis and Management. *Leuk Lymphoma*, 1995, **19**, 401-406.
25. YAO M, CHENG AL, SU JJ et al. Clinicopathological Spectrum of Haemophagocytic Syndrome in EBV-Associated Peripheral T-Cell Lymphoma. *Br J Haematol*, 1994, **87**, 535-543.
26. MIYAHARA M, SANO M, SHIBATA K et al. B-Cell Lymphoma-Associated Hemophagocytic Syndrome. Clinicopathological Characteristics. *Ann Hematol*, 2000, **79**, 378-388.
27. ALLORY Y, CHALLINE D, HAIOUN C et al. Bone Marrow Involvement in Lymphomas with Hemophagocytic Syndrome at Presentation : a clinicopathologic study of 11 patients in a western institution. *Am J Surg Pathol*, 2001, **25**, 865-874.
28. MAJLUF-CRUZ A, SOSA-CAMAS R, PEREZ-RAMIREZ O et al. Hemophagocytic syndrome associated with haematological neoplasias. *Leuk Res*, 1998, **22**, 893-898.
29. DHOTE R, SIMON J, PAPO T et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease : report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum*, 2003, **49**, 633-639.
30. WONG KF, HUI PK, CHAN J et al. The Acute Lupus Hemophagocytic Syndrome. *Ann Intern Med*, 1991, **114**, 387-390.
31. PAPO T, ANDRE MH, AMOURA Z et al. The Spectrum of Reactive Hemophagocytic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*, 1999, **26**, 927-930.
32. DE KERGUENEC C, HILLAIRES S, MOLINIÉ V et al. Hepatic Manifestations of Hemophagocytic Syndrome : A Study of 30 Cases . *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 852-857.
33. HENTER JI. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol*, 1991, **18**, 29-33.
34. IMASHUKU S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Haematol*, 1997, **66**, 135-151.
35. OHGA S. Inflammatory cytokines in virus-associated hemophagocytic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1993, **15**, 291-298.
36. OSUGI Y, HARA J, TAGAWA S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*, 1997, **89**, 4100-4103.

37. ISHII E, OHGA S, AOKI T et al. Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis : correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Acta Haematol*, 1991, **85**, 93-99.
38. GEIST L, MONICK M, STINSKI M et al. The immediate early genes of human cytomegalovirus upregulate TNF- $\alpha$  gene expression. *J Clin Invest*, 1994, **93**, 474-478.
39. LAY JD, TSAO CJ, CHEN JK et al. Upregulation of TNF- $\alpha$  gene by EBV and activation of macrophages in EBV-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest*, 1997, **100**, 1969-1979.
40. JORDAN MB, HILDERMAN D, KAPPLER J et al. An animal model of HLH : CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. *Blood*, 2004, **104**, 735-743.
41. AMBRUSO DR, HAYS T, ZWARTJES WJ et al. Successful treatment of lymphohistiocytic reticulosis with phagocytosis with epipodophyllotoxin VP16-213. *Cancer*, 1980, **45**, 2516-2520.
42. FISCHER A, VIRELIZIER JL, ARENZANA-SEIDDEDOS F et al. Treatment of 4 patients with erythrophagocytic lymphohistiocytosis by a combination of VP16-213, steroids, intrathecal methotrexate and cranial irradiation. *Pediatrics*, 1985, **76**, 263-268.
43. STEPHAN JL, DONADIEU J, LEDEIST F et al. Treatment of Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis with Antithymocyte Globulins, Steroids and Cyclosporin A. *Blood*, 1993, **82**, 2319-2323.
44. BLANCHE S, CANIGLIA M, GIRAULT D et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with chemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood*, 1991, **78**, 51-54.
45. TSUDA H, SHIRONO K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by G-CSF. *Br J Haematol*, 1996, **93**, 572-575.
46. GOULDER P, SEWARD D, HATTON C. Intravenous immunoglobulin in virus-associated haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*, 1990, **65**, 1275-1277.
47. GILL DS, SPENCER A, COBROFT RG. High-dose gammaglobulin therapy in the reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol*, 1994, **88**, 204-206.
48. CHEN RL, LIN KH, LIN DT et al. Immunomodulation treatment for childhood virus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol*, 1995, **89**, 282-290.
49. LARROCHE C, BRUNEEL F, ANDRÉ MH et al. Les immunoglobulines intraveineuses dans les syndromes d'activation macrophagique secondaires. *Ann Med Interne*, 2000, **151**, 533-539.
50. PRAHALAD S, BOVE KE, DICKENS D et al. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. *J Rheumatol*, 2001, **28**, 2120-2124.
51. KÜRSAT S, CAGIRGAN S, OK E et al. Haemophagocytic-Histiocytic Syndrome in Renal Transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, **12**, 1058-1060.
52. KARRAS A, THERVET E, LEGENDRE C. Groupe Coopératif de transplantation d'Ile de France. Hemophagocytic syndrome in renal transplant recipients : report of 17 cases and review of literature. *Transplantation*, 2004, **77**, 238-243.
53. FITZGERALD NE, MACCLAIN KL. Imaging characteristics of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Radiol*, 2003, **33**, 392-401.
54. WAN L, BELLOMO R, DI GIANTOMASSO D et al. The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*, 2003, **9**, 496-502.
55. BRAUN MC, COHN RA, KLETZEL M. Nephrotic syndrome accompanying familial hemophagocytic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996, **18**, 195-197.
56. CHIANG WC, WU MS, TSAI CC et al. Thrombotic microangiopathy in hemophagocytic syndrome : a case report. *J Formos Med Assoc*, 2002, **101**, 362-367.
57. RAMANAN AV, ROSENBLUM ND, FELDMAN BM et al. Favorable outcome in patients with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2004, **31**, 2068-2070.
58. MCCARTHY ET, SHARMA R, SHARMA M et al. TNF-alpha increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol*, 1998, **9**, 433-438.
59. KOUKOURITAKI SB, VARDAKI EA, PAPANIKOLAOU EA et al. TNF-alpha induces actin cytoskeleton reorganization in glomerular epithelial cells involving tyrosine phosphorylation of paxillin and focal adhesion kinase. *Mol Med*, 1999, **5**, 382-392.
60. EREMINA V, QUAGGIN SE . The role of VEGF-A in glomerular development and function. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, **13**, 9-15.