

**Le syndrome d'activation
macrophagique
ou
syndrome hémophagocytaire
de l'adulte**

Pr Olivier Lambotte
Service de Médecine Interne - Immunologie
Clinique
CHU Bicêtre, Université Paris Sud
France

- Pas de conflit d'intérêt

PRONOSTIC des SAM de l'adulte

50% des patients passent en réanimation (Riviere et al. Am J Med 2014, Ramos-Casals et al Lancet 2014)

	354 patients 1992-2003	1109 patients 1974-2011 Ramos-Casals et al. Lancet 2014	103 patients 2014 Chine Li et al. Medicine 2014	162 patients 2014 France Riviere et al. Am J Med 2014	62 patients 2014 Mayo Clinic USA Parikh et al. Mayo Clin proc 2014
Survie	50%	60%	25%	80% à J30 60% globale	34%

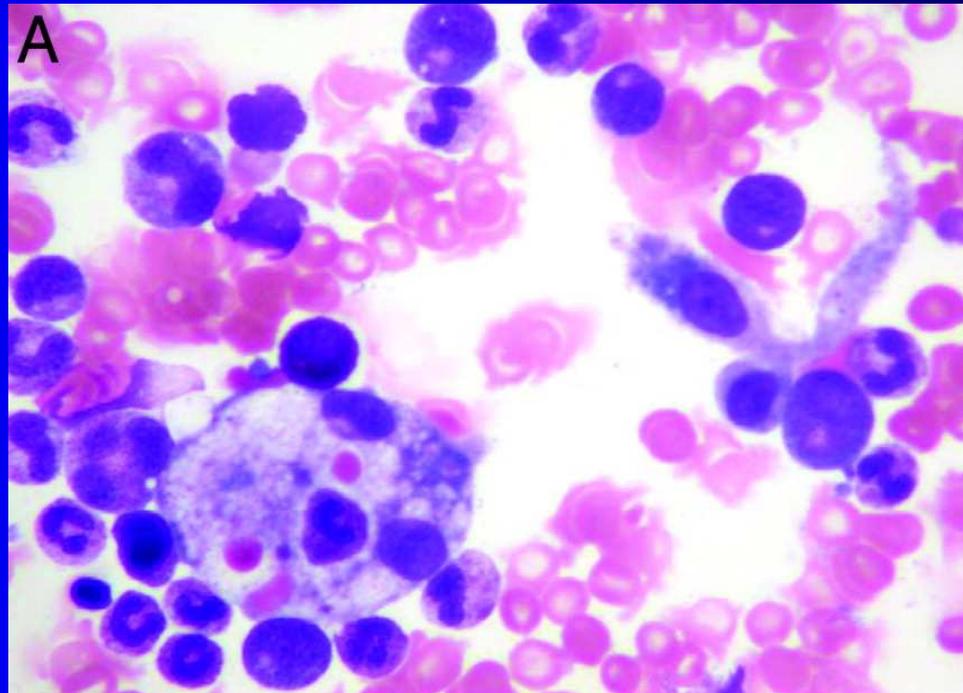
Pronostic péjoratif si :

- **SAM associé à une pathologie tumorale (LMNH) :-**
- **Age ↑**
- **Thrombopénie**

Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) : DEFINITION

Association

- Signes cliniques et biologiques
- Signe cytologique : hémophagocytose



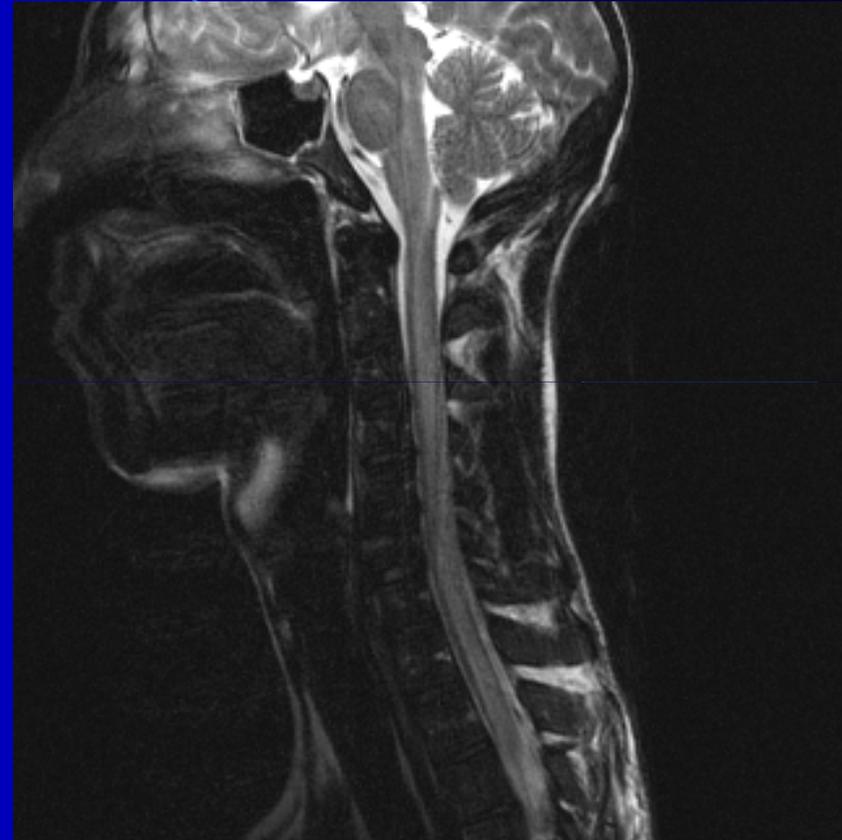
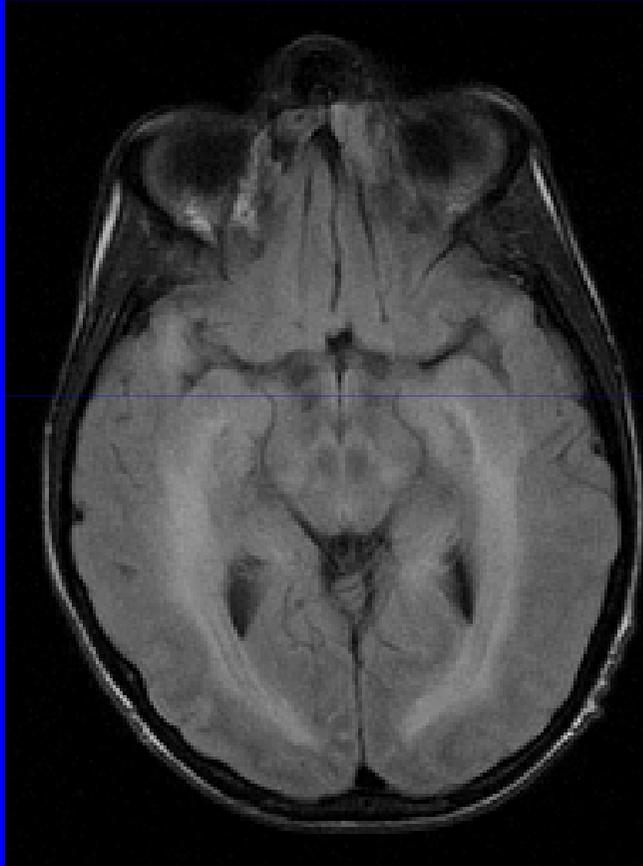
Une association de signes cliniques....

(moyenne)	354 patients 1992-2003*	775 patients 1974-2011 Ramos-Casals et al. Lancet 2014	103 patients 2014 Chine Li et al. Medicine 2014	162 patients 2014 France Rivière et al. Am J Med 2014
Age		49	39+/- 17	48 [IQR 35-62]
Fièvre	90%	96%	96%	98%
Splénomégalie	60%	69%	79%	65%
Hépatomégalie	60%	67%	65%	65%
Adénopathie	40%	33%	53%	55%
Atteinte pulmonaire	< 10%	42%	NR	NR
Att neurologique	4-20%	25%	13%	NR
Att cutanée	30%	18%	NR	NR

Atteinte rénale glomérulaire possible : 24 cas + 35 dans la série de Li et al.

* (Albert et al. 1992 Nouv Rev Fr Hematol, Wong et al. 1992 Am J Med, Tiab et al. 1996 Ann Med Int, Sailler et al. 1997 Rev Med Int, Kaito et al. 1997 Eur J Hematol, Tsuda 1997 Int J Hematol, Takahashi et al 2001 Int J Hematol, Palazzi et al 2003 Clin Infect Dis)

SAM et atteinte du SNC

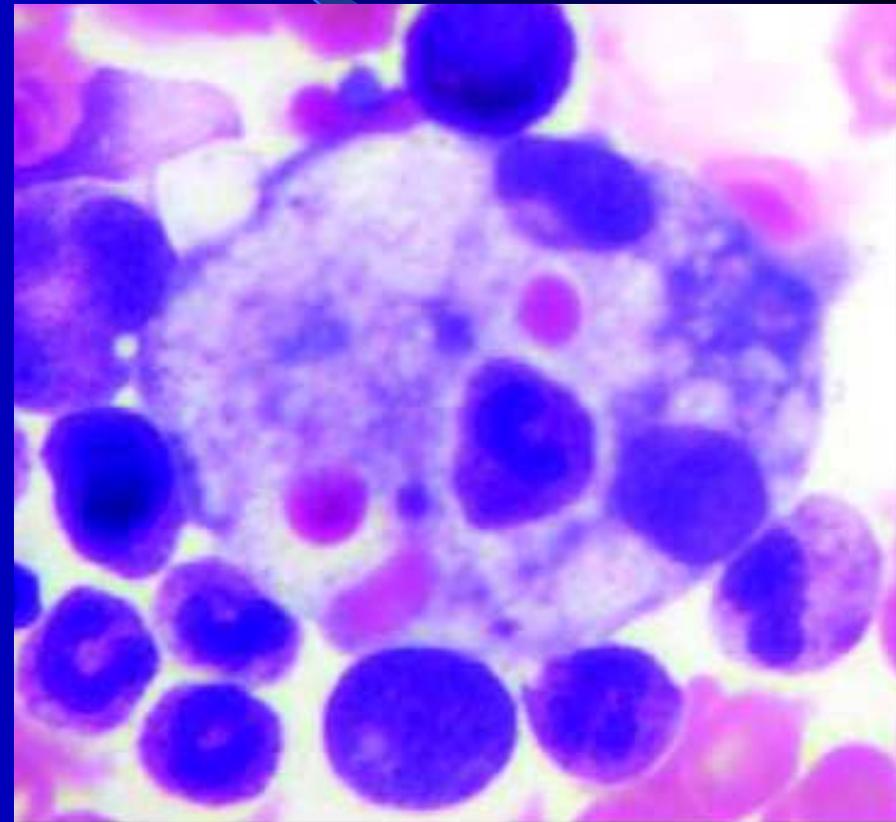
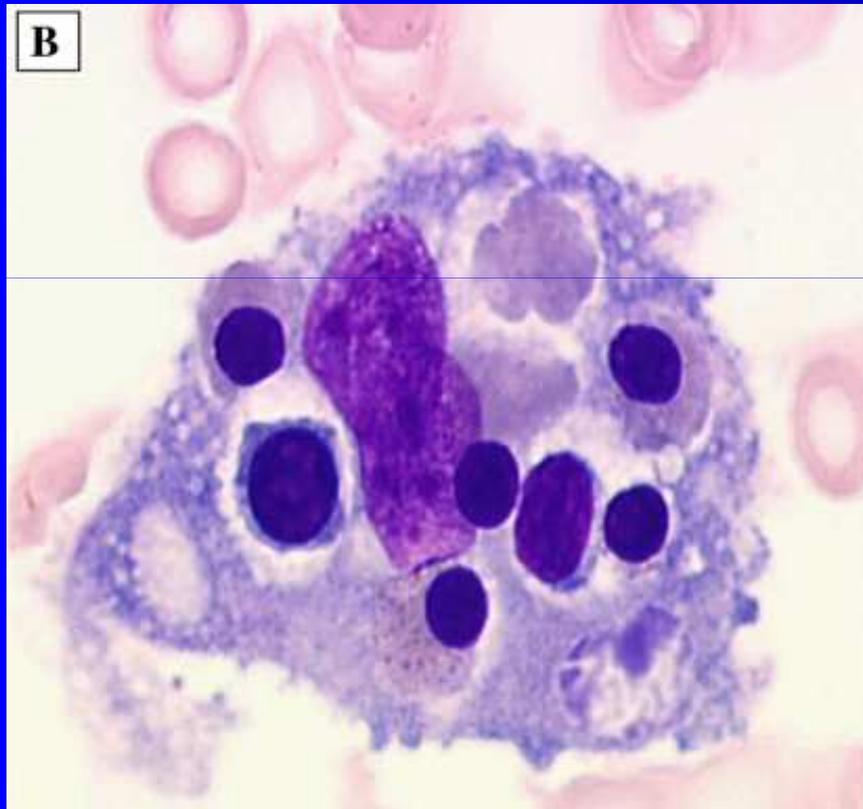


...et biologiques

Cytopénie constante

<i>(moyenne)</i>	354 patients 1992-2003*	775 patients 1974-2011 Ramos-Casals et al. Lancet 2014	103 patients 2014 Chine Li et al. Medicine 2014	162 patients [median IQR] France Rivière et al. Am J Med 2014
Anémie	60%	80%	< 9 g/dL 59%	8.3 [7.3-9.2]
Thrombopénie	80%	80%	86%	59 [30-92]
Leucopénie	45%	70%	77%	3.1 [1.8-6.5]
↓ Fibrinogene	45%	60%	61%	3.8 [2.1-5.4]
↑ Triglycérides	NR N<1.7 mmol/L	69%	88%	3.06 [2.16-4.18] mmol/L
↑ Ferritine	95%	90%	98%	5139 [2612-10 000] ng/mL
Hyponatrémie	NR	78% < 135	NR	133 [129-137]
Cytolyse et/ou Cholestase	70%	57% / 70%	84%	69 [31-171] ASAT / 70%
LDH	NR	> 500Ui 78%	99%	908 [513-1865]

Et l'image d'hémophagocytose ?



La cytologie n'est qu'un des éléments du diagnostic

- Image d'hémophagocytose (moelle, foie, rate, peau....)
- Peut manquer ++++ car difficile à voir
- Présente dans 70% à 85% des myélogrammes et 64% des BOM (Rivière et al. Am J Med 2014, Ramos-Casals et al. Lancet 2014)
- La faut-il absolument pour traiter ?

NON ! SI PRONOSTIC VITAL ENGAGE

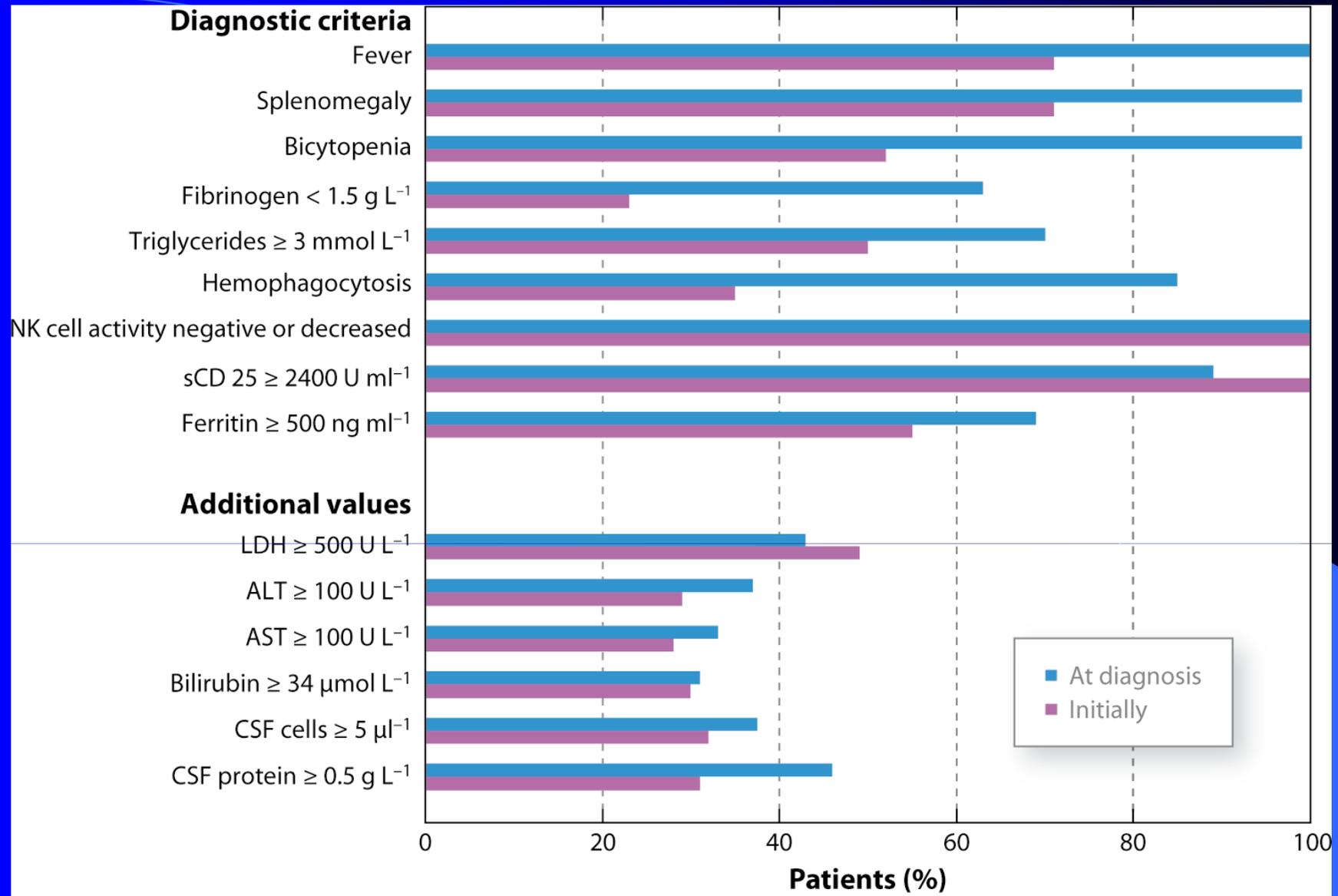
Et la cytologie qui n'est qu'un des éléments du diagnostic

- A l'inverse...
- Image d'hémophagocytose peut être présente SANS qu'il y ait un SAM

!!! Images présentes dans de multiples situations sans symptôme de SAM (polytransfusion, hémopathie, infection aigue, ...)

Malades DCD en réanimation « tout venant » : 65% ont des images d'hémophagocytose dans la moelle

Sensibilité 80% Spécificité 60%



L'évolution des signes au cours du temps est un élément essentiel

Mais d'où ça vient ?

Les causes ...

ETIOLOGIES des SAM

Primaires

Allergie grave
<1%

LED, Still
5-10%

Secondaires

INFECTION
50%

NEOPLASIE
40-45%

VIRUS du GROUPE
HERPES (60%):
EBV++++, tuberculose

LMNH ++ >> K solide ↓

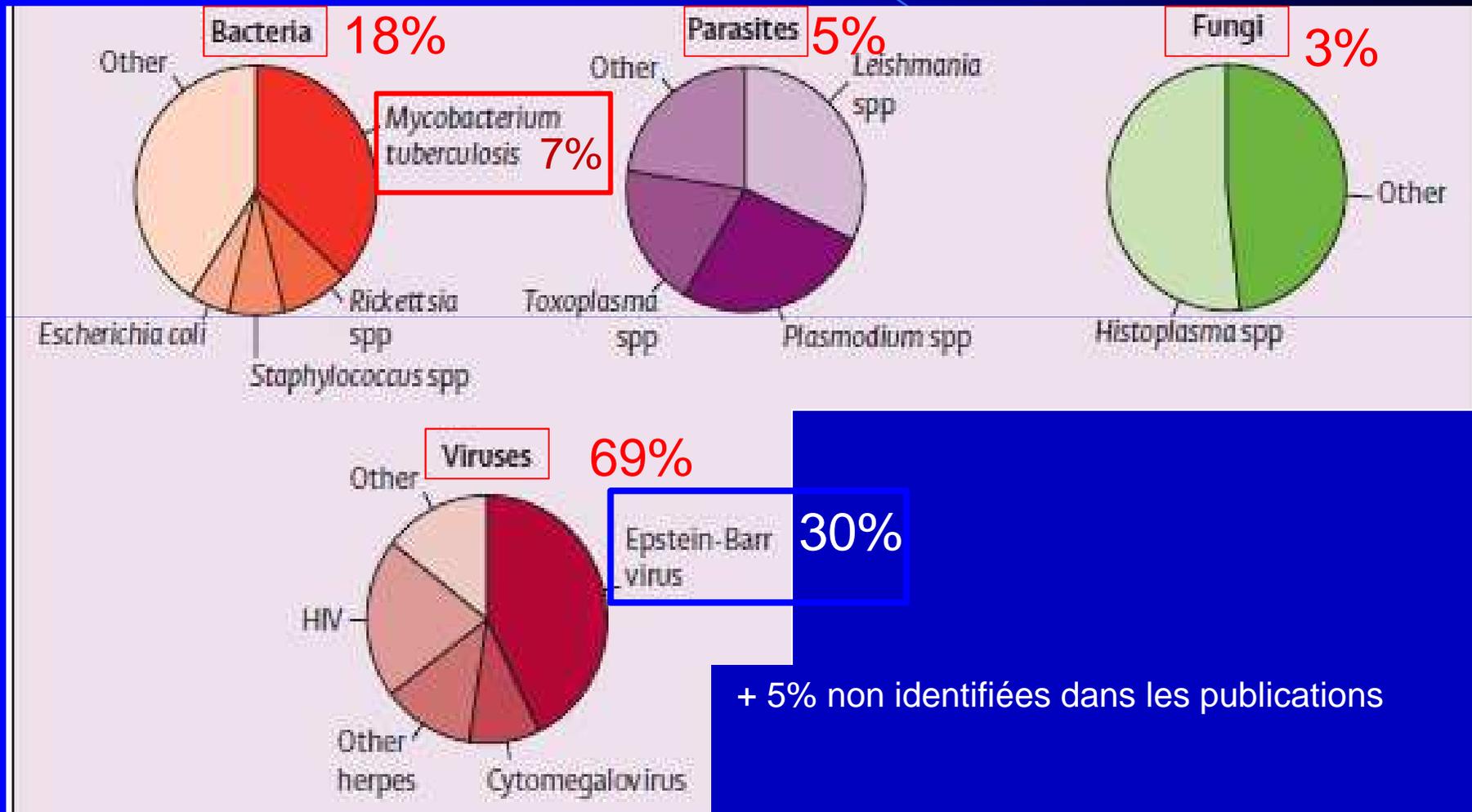
T et NK (EBV+++)
35%

B 32%, Hodgkin (EBV+),
LA, Castelman

**!! Plusieurs causes
possibles !!**

SAM et Infections

1108 infections chez 2197 cas



+ 5% non identifiées dans les publications

SAM et infection par le VIH

Série rétrospective de 58 patients (Fardet et al. AIDS 2010)

Causes associées ++

4 causes principales

Tuberculose

CMV

HHV8 (Maladie de Castelman, sarcome de Kaposi)

Lymphomes (LMNH et Maladie de Hodgkin EBV+)

**Patients au stade SIDA dans près de 50% des cas
(médiane CD4 : 91)**

Rôle de la reconstitution immunitaire

SAM et maladies auto-immunes

- 116 cas de SAM « spécifiques » sur 276 cas associés à des maladies auto-immunes
- **Lupus 52%, maladie de Still 27%, DM 7%, PR 4%**
- SAM révélateur du lupus +++
- Rechutes possibles
- Fréquence des atteintes cardiaques (lupus++)
- Intérêt de la CRP normale/basse dans le SAM lupus
- Stéroïdes : 98%
- Si échec CTS ou d'emblée associé :
 - 24% IgIV : réponse 8%
 - 20% CsA : 35%
 - **15% Cyclophosphamide : 92%**
- 13% de décès

Mais comment ça marche ?

IL-1, IL-6, IL-18, TNF α

DC / MF

B7-CD28

LT8

MHC-TCR

CTL CD8

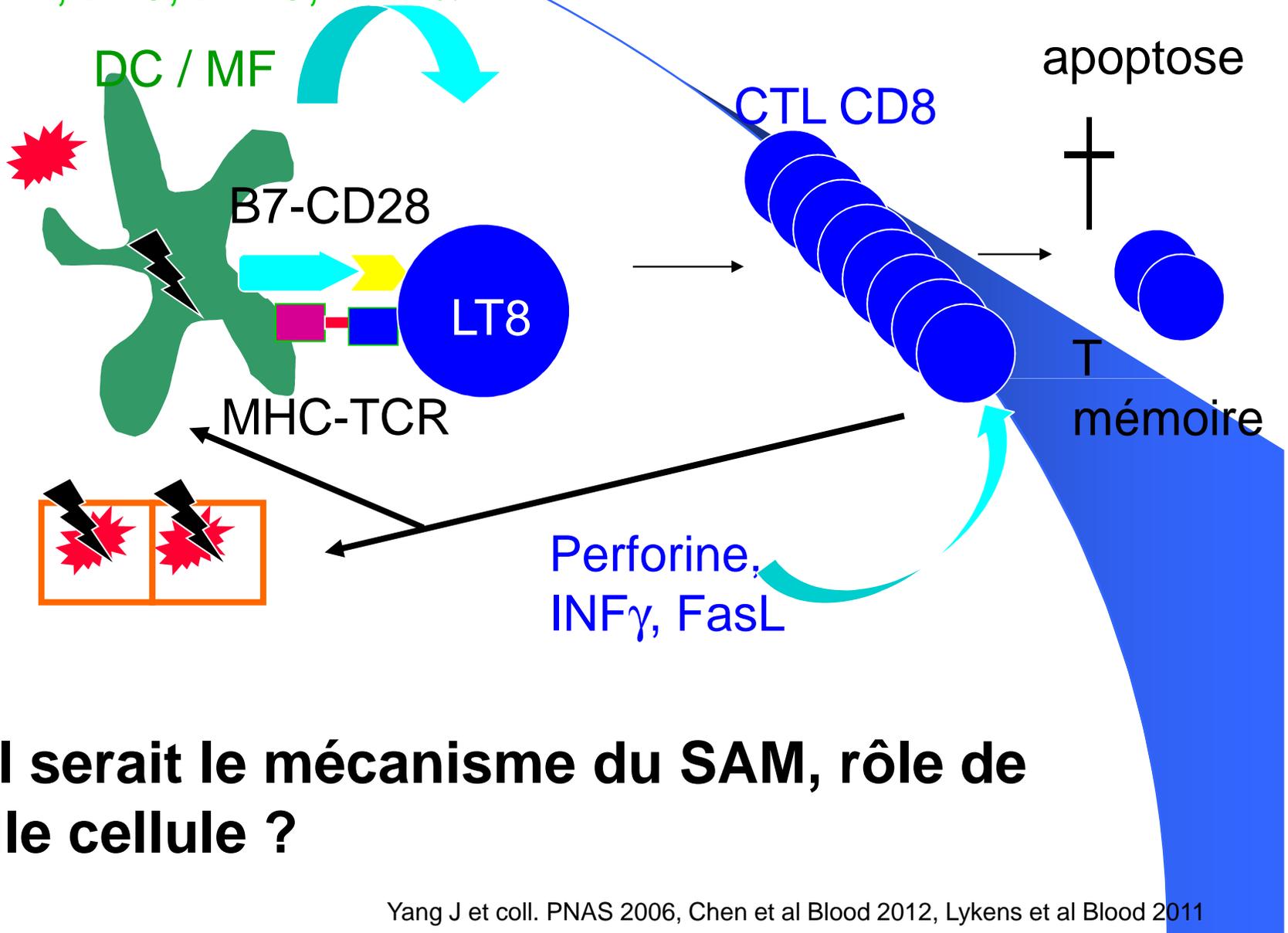
apoptose

T

mémoire

Perforine,
INF γ , FasL

**Quel serait le mécanisme du SAM, rôle de
quelle cellule ?**

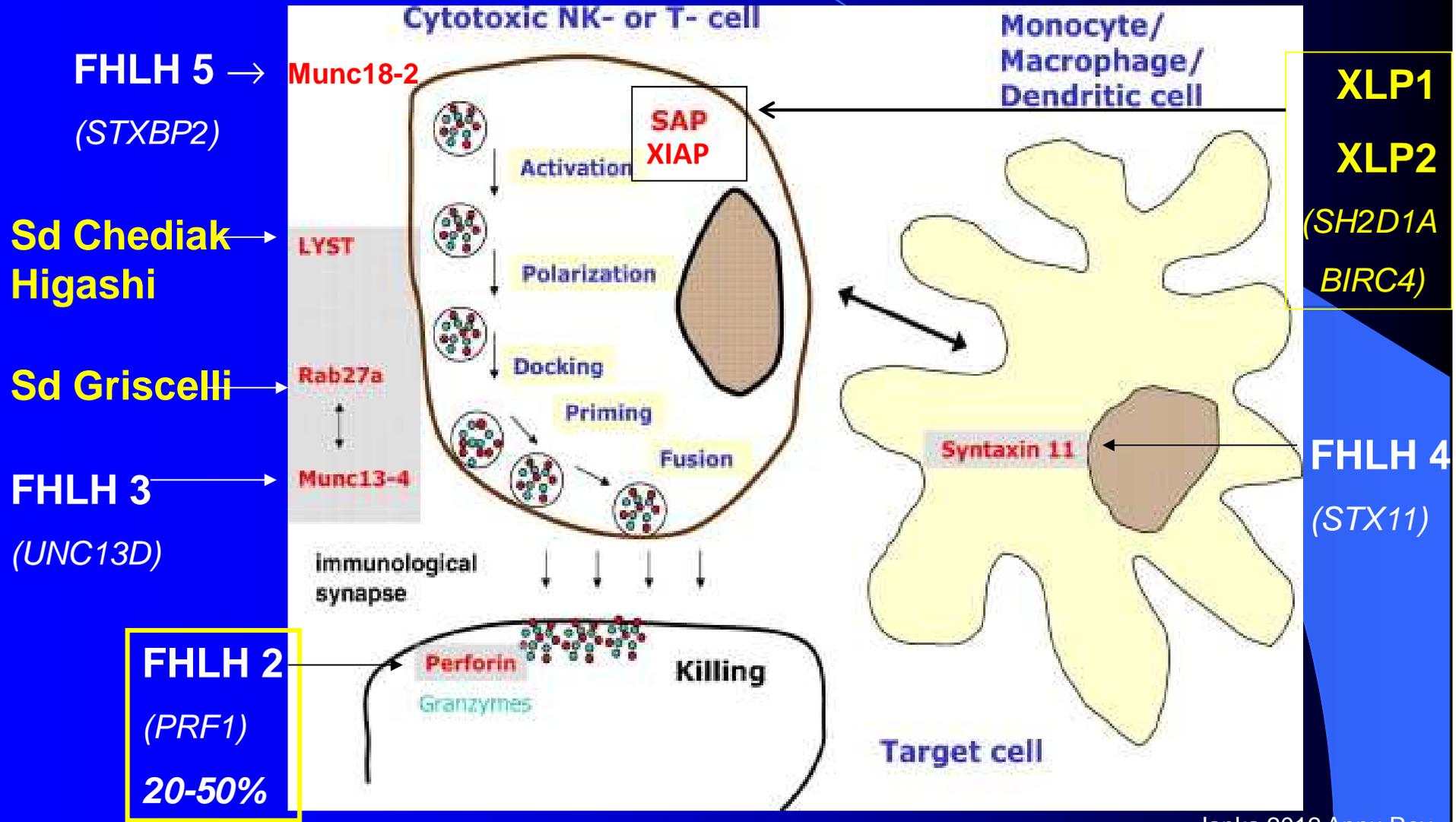


Comprendre la PHYSIOPATHOLOGIE : deux outils

- Intérêt de l'étude des **SAM primaires**
- FHLH = familial hemophagocytic lymphohistiocytosis
- **Modèles murins**

Etiologies des SAM primaires

Déficit de cytotoxicité > mutations inactivant des gènes impliqués dans la cytotoxicité CD8 et NK



PHYSIOPATHOLOGIE

- Modèle murin (Jordan Blood 2004)
 - Souris déficiente en perforine > SAM expérimental après infection par le LCMV
 - 2 éléments essentiels pour le SAM
 - Lymphocytes T CD8
 - Interferon gamma

Causes des SAM secondaires de l'adulte: importance d'un terrain prédisposant (immunosuppression)

- Une immunosuppression (Cancer, traitement immunosuppresseur, VIH...) est retrouvée dans 50% à 70% des cas

(Rivière et al. Am J Med 2014, Ramos-Casals et al. Lancet 2014, Buyse et al Int Care med 2010)

+

- “Trigger”
- EBV : rôle protéines virales (Dupré et al. Blood 2005, Chuang et al. Blood 2005)

Diagnostic tardif de SAM primaire possible

Mutations hypomorphes dans les gènes des SAM primaires décrites dans des SAM à l'âge adulte

Sur 175 SAM âgés de plus de 18 ans : 25 cas (14%) avec mutations dans les gènes connus (Zhang Blood 2011)

Registre Italien des FHL : 11 cas diagnostiqués après 18 ans
(Sieni PLoS One 2012)

Age lors du SAM : 19 à 75 ans !!! [20-30 ans]

Faire arbre généalogique !

Comment fait on le diagnostic de SAM ?

- 1/ Le diagnostic du SAM lui-même
- 2/ Le diagnostic de la cause du SAM

Critères diagnostiques 2004

Pédiatriques ...!!

- $T^{\circ} > 38.5 > 5j$
 - Splénomégalie
 - Cytopénies ≥ 2 lignées
 - Triglycérides $> 3\text{mmol/l}$ et/ou Fibrinogène $< 1,5\text{g/l}$
 - Ferritinémie $> 500 \mu\text{g/L}$
 - Hémophagocytose
 - \downarrow ou absence de cytotoxicité NK
 - sCD25 $> 2400 \text{ U/ml}$
- Il faut ≥ 5 critères sur 8 pour porter le diagnostic

Mais quels sont les critères importants de SAM en pratique courante ?

- Méthode DELPHI : 24 experts de 13 pays (tous médecins d'adulte)
- 26 critères testés
- 4 réponses possibles (consensus si > 75% accord : 1+2 OU 3+4)
 1. **Absolument nécessaire** / 2. **Important**
 3. **Intérêt mineur** / 4. **sans intérêt dans ma pratique quotidienne**
 5. pas disponible
- **Consensus positif pour 9 critères**
 - Fièvre
 - Organomégalie
 - Monocytopénie / Bicytopénie / Pancytopénie
 - Ferritine élevée
 - LDH élevées
 - Image d'hémophagocytose
 - “predisposing underlying disease”

Comment porter un diagnostic de SAM ?

- Pour la pratique :

- Réunir le maximum d'éléments du syndrome

- Pour les études :

- a/ prendre 5 critères sur les 6 faisables de Henter
- b/ création d'un score diagnostique pour le SAM de l'adulte : Hscore (Fardet et al. Arthritis Rheum 2014)
 - Equation prenant en compte 12 critères pondérés évalués sur 312 patients avec suspicion de SAM
 - Probabilité SAM < 1% si HScore < 90 et > 99% si > 250
 - <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Les critères du HScore

Score

Known underlying immunodepression

Yes

Maximal Temperature (C)

Strictly greater than 39.4

Hepatomegaly

Yes

Splenomegaly

Yes

Lower Hemoglobin level

less than or equal to 9.2 g/dl

Lower Leucocytes count

less than or equal to 5000/mm³

Lower Platelets count

less than or equal to 110000/mm³

Higher Ferritin level (ng/ml)

Between 2000 and 6000

Higher Triglyceride level (mmol/l)

Between 1.5 and 4

Lower Fibrinogen level (g/l)

Strictly greater than 2.5

Higher SGOT/ASAT level (UI/L)

Greater than or equal to 30

Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate

Yes

Calculate

HScore

272

Probability of having HS (%)

99.8

Conduite pratique

- **Penser au diagnostic** : cytopénie(s) fébrile, contexte « sepsis-like »
- **Affirmer le diagnostic** : ferritine ↑, cytologie, autres éléments (organomégalie, ↑ triglycérides, ↑ LDH, ↓ Fg) + *Hscore*
- **Enquête étiologique**
 - Terrain (ATCD familial, immunosuppression+++...)
 - TDM thoraco abdominal
 - Enquête infectieuse
 - PCR virus du groupe Herpes dans le sang : EBV+++ , CMV, HHV8...
 - (recherche de BK ++)
 - Ponctions et biopsies (ganglion, BOM,....)
 - AAN, antiDNA, traitement récent
- **Traitement** en fonction de l'orientation étiologique

Moyens thérapeutiques

- **Prise en charge symptomatique**
 - Transfusion en GR et plaquettes
 - Correction troubles hydro-électrolytiques
 - Antibiothérapie si neutropénie fébrile
- **Suppression de l'agent causal**
 - Chimiothérapie si hémopathie
 - Anti-infectieux si infection
- **Suppression de l'activation T**
 - Immunosuppresseur / agent cytotoxique

Moyens thérapeutiques

Adulte : aucune étude prospective

9 études rétrospectives (max 20 patients, moy 12)

Expérience pédiatrique des SAM primaires:

- chimiothérapie avec VP16 puis corticoïdes /
Ciclosporine pour attendre l'allogreffe (HLH 2004
protocol)

TRAITEMENT SPECIFIQUE

- **Corticoïdes** : forte dose (bolus 500mg Solumedrol ou 1mg/kg)
 - Intérêt si maladie auto-immune sinon seulement symptomatique
 - Efficacité rapide mais transitoire
 - Délétère si mycobactérie, CMV +++++
 - Problème de l'histologie après corticothérapie

TRAITEMENT SPECIFIQUE

- Ig IV
- Intérêt si forme « post-infectieuse » ou auto-immune ?? (pas d'efficacité dans les SAM lupus et néoplasie)
- Aucune donnée prospective +++
- Action transitoire ++++ et imprévisible
- 1g/kgx2 : J1J2
- !!! Tolérance rénale
- **A ne plus utiliser en 2014 sur un SAM**

TRAITEMENT SPECIFIQUE

- **Ciclosporine**

- Intérêt si maladie auto-immune
- Efficacité moins rapide mais durable
- Attention si att hépatique ou rénale
- Expérience importante pédiatrie et Japon

- **Cyclophosphamide**

- Oui si mal systémique grave

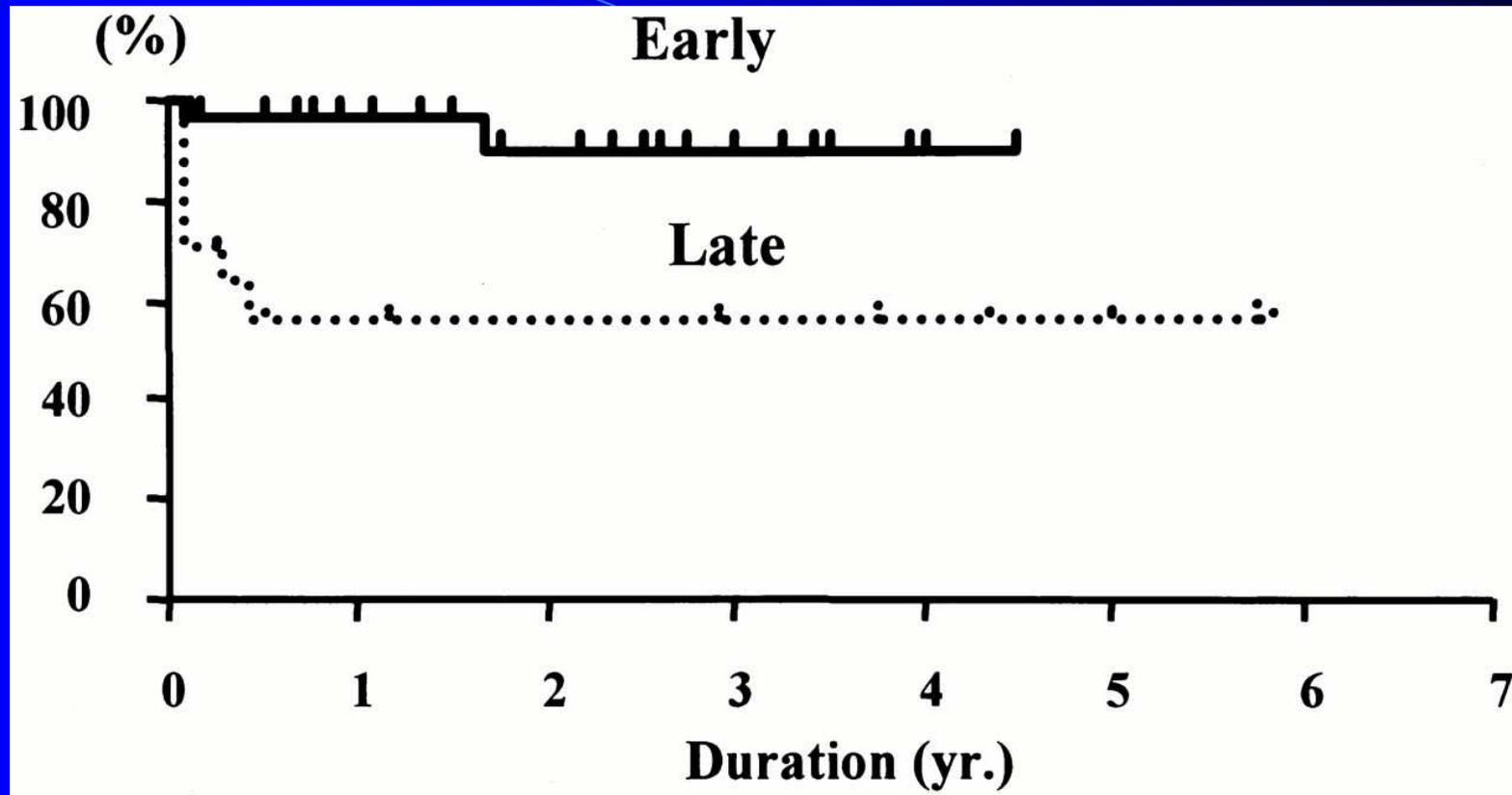
- **Biothérapies**

- Formes réfractaires
- anti IL-6 pour Still, *Rituximab pour maladies EBV+*

TRAITEMENT SPECIFIQUE

- **Etoposide VP16** : agent cytotoxique
- VP16 inhibe synthèse EBNA (Imashuku S JCO 2001)
- VP16 élimine sélectivement les LT CD8 activés (Jonhson et al JI 2014)
- Expérience études prospectives pédiatriques
- Action rapide ++++ (24-48h)
- Pas d'effet secondaire immédiat > immunosuppression modérée (leucopénie J10)
- **150mg/m2 J1(J2) IV**
- Dose adaptée si Insuf rénale ou hépatique
- **Le VP16 est le traitement spécifique du SAM en 2014**
- Laisse le temps (5-7j) de comprendre

VP16 early versus late or not in EBV-HLH



Risque de décès si pas de VP16 x 14

Impact positif du VP16 sur la survie en multivariée sur la série française de 162 patients (manuscrit en préparation)

Conclusion

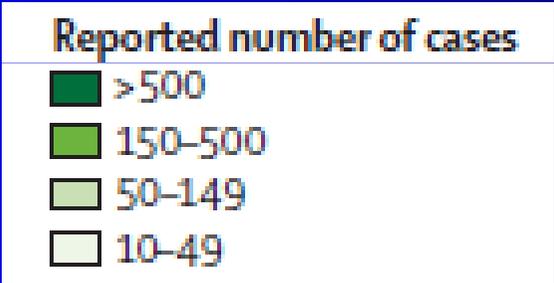
- Le SAM doit être évoqué devant une cytopénie fébrile
- L'image n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic et traiter
- L'image ne signifie pas « SAM »
- Penser chez l'adulte, **infections** / **lymphome** / lupus mais aussi formes familiales (!! terrain immunodépression)
- VP16 comme traitement de référence

Remerciements

- Dr Lionel Galicier (Hôpital St Louis, Paris)
- Pr Paul Coppo (Hôpital St Antoine, Paris)
- Dr Laurence Fardet (Hôpital St Antoine, Paris)

Et c'est fini...

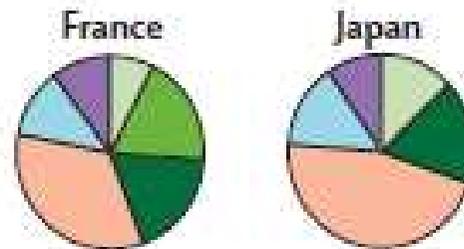




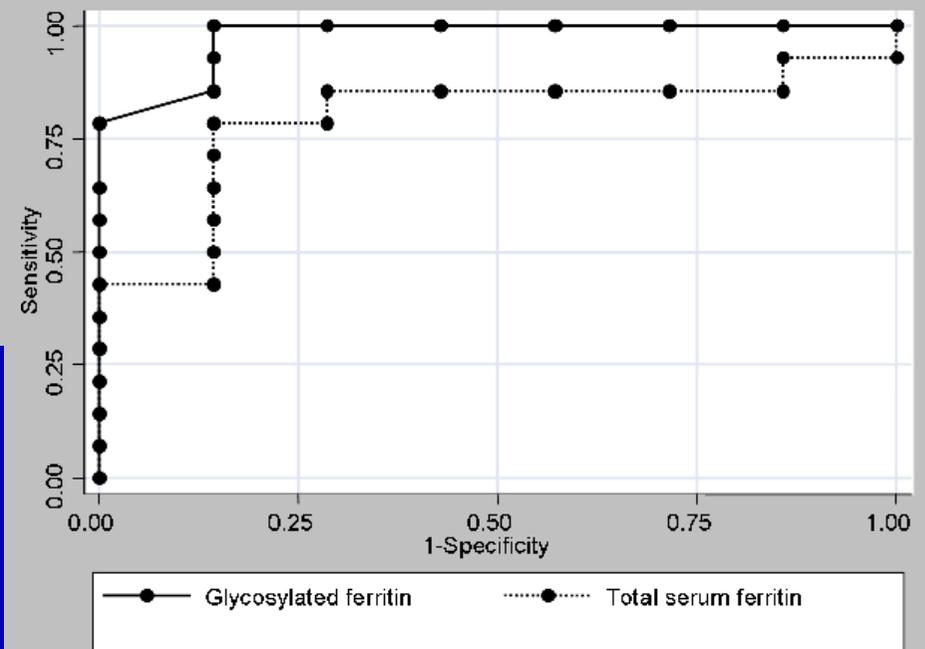
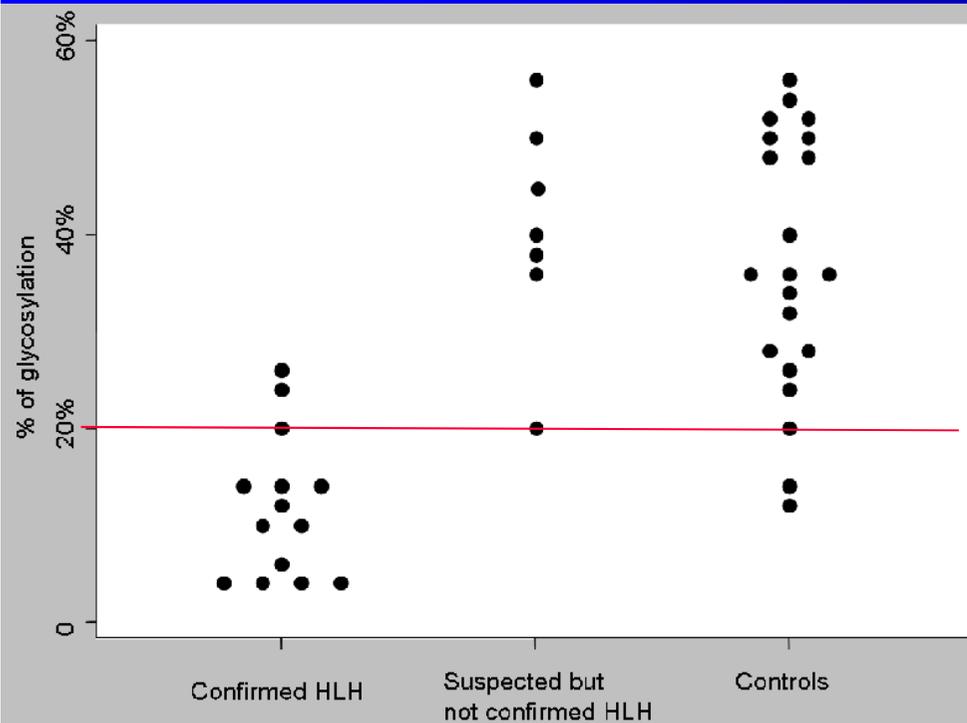
B

Causes

- EBV
- HIV
- Other infections
- Neoplasms
- Autoimmune diseases
- Other



Intérêt du dosage de la ferritine glycosylée : meilleure sensibilité et spécificité



FACTEURS PRONOSTIQUES

- Pronostic péjoratif si
 - Absence de splénomégalie / ganglion (retard diagnostique)
 - Etiologies sous-jacentes
 - Immunodépression associée
 - Hb < 10g/dl, plaquettes < 100 000
 - Ferritine > 500 µg/l
 - Cholestase
 - CIVD
 - Taux d'Interferon gamma > 30 UI

Sd lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) (Sd de Purtilio)

- Garçon en bonne santé jusqu'au contact avec le virus d'Epstein Barr
- Développement d'une MNI fatale avec SAM ++
60% avec 80% DC
- Possible hypogammaglobulinémie (30%)
- Lymphomes (30%)
 - > mutation gène (SHP2D1A) codant pour protéine SAP > absence d'expression
 - > Expression sur les T et NK (et LB) > défense anti EBV

Table 1 Classification of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)

Genetic HLH	Gene	Protein	Chromosome location
Familial HLH (FHL)			
FHL-1	Unknown	Unknown	9q21.3–q22
FHL-2	PFR1	Perforin	10q21–22
FHL-3	UNC13D	Munc13–4	17q25
FHL-4	STX11	Syntaxin11	6q24
FHL-5	STXBP2(UNC18B)	Munc18–2	19p13.2–3
<i>Immune deficiency syndromes</i>			
CHS Chediak Higashi sd	LYST	Lyst	1q42.1–q42.2
GS-2 Gricelli sd	RAB27A	Rab27a	15q21
XLP-1 Sd de Purtilio	SH2D1A	SAP	xq25
XLP-2	BIRC4	XIAP	xq25
<i>Other rare immune defects such as HPS-2, SCID, ITK deficiency</i>			
Acquired HLH			
Infectious agents			
Autoinflammatory and autoimmune diseases (macrophage activation syndrome)			
Malignant diseases			
Immune suppression, hematopoietic stem cell and organ transplantation, AIDS			

Un dénominateur commun = déficit de cytotoxicité T CD8 NK

PHYSIOPATHOLOGIE 2

- Les cytokines expliquent les symptômes
 - Fièvre > IL-1, IL-6, TNF
 - Confusion : IL-1, IL-6, TNF
 - Myocardite : TNF
 - Cytopénies : $\text{INF}\gamma$, FasL
 - Hypertriglycéridémie : TNF+IL-1 avec inhibition de la lipoprotéine lipase
 - Cytolyse : Fas-FasL, TNF
 - Les organomégalies sont liées à l'infiltration des tissus par les macrophages activés

Qui est en cause ? Le lymphocyte T ou le macrophage ?

Le retard de prise en charge conduit au décès...

- **54% des 162 patients sont passés en réanimation** (Riviere et al. Am J Med 2014, Ramos-Casals et al Lancet 2014)

Reasons for ICU admission	
Acute respiratory failure	17 (30.3)
Coma, confusion	12 (21.4)
Shock	10 (17.8)
Acute renal failure	9 (16.1)
Fulminant liver failure	5 (7.1)
Acute bleeding	3 (5.3)

- **Défaillance multiviscérale avec CIVD, insuffisance hépatique, coma, anasarque et myocardite > décès**
- **39% de décès en réanimation**

VP16 chez l'adulte

Série de 56 patients en réanimation pour SAM

55% corticoïdes

80% VP16

5% IgIV

Délai médian d'initiation du VP16 : 5h

Impact positif sur la survie en multivariée sur la série française de 162 patients (manuscrit en préparation)

Le VP16 est le traitement spécifique du SAM en 2014

SAM et infection par le VIH

Série rétrospective de 58 patients (Fardet et al. AIDS 2010)

4 causes principales : tuberculose, CMV, HHV8 et lymphomes

Patients au stade SIDA dans près de 50% des cas (médiane CD4 : 91)

Infectious aetiology of RHS	41%
Tuberculosis	
Cytomegalovirus	
Disseminated toxoplasmosis	
Nontuberculous mycobacteria	
Disseminated HSV-2 infection	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> sepsis	
<i>Salmonella typhi</i> invasive infection	
Disseminated histoplasmosis	
Disseminated leishmaniasis	
Hematologic or tumoral aetiology of RHS	
Hodgkin lymphoma	
Multicentric Castleman disease	
Other B-cell lymphoma	
Kaposi sarcoma	
T-cell lymphoma	
Other aetiology of RHS	
Systemic lupus erythematosus	
Unknown	

9 cas 16%

5 cas 9%

3 cas

55%

10 cas 17%

7 cas 12%

9 cas 16%

4 cas

Soit 81% des cas

... Mais rôle IRIS ++

EBV et SAM

- EBV impliqué dans le Sd de Purtillo (XLP) mais aussi dans des SAM sporadiques
- LMP1 inhibe expression du gène SAP
- Up-régulation par l'EBV (LMP1) de la production d'IFN gamma par les LT infectés par l'EBV
- Chuang et coll. Blood 2005