

Un syndrome d'activation macrophagique fatal qui révèle une infection rétrovirale

Fatal hemophagocytic syndrome that reveals retroviral infection

Khadija Ait Zirri¹
Fadoua Fersani¹
Hicham Yahyaoui²
Mohamed Chakour²

¹ Service de microbiologie,
Hôpital Arrazi, Marrakech, Maroc

² Laboratoire d'hématologie,
Hôpital militaire Avicenne, Marrakech,
Maroc

Résumé. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie rare de pronostic sévère. Les infections représentent une cause classique du SAM. Les SAM secondaires au VIH sont rares, ceux qui révèlent l'infection par le VIH sont encore plus rares. *L'observation* : nous rapportons le cas d'un homme de 60 ans, admis aux urgences de l'hôpital militaire Avicenne pour trouble de conscience dans un contexte fébrile. Nous avons trouvé des anomalies biologiques comprenant une pancytopenie, une hyperferritinémie et une cytolyse hépatique. Le diagnostic de SAM a été confirmé par la mise en évidence d'images d'hémophagocytose sur le myélogramme. Les sérologies virales sont demandées, celle du VIH est revenue positive. *Conclusion* : le VIH et le SAM donnent des signes non spécifiques communs aux deux pathologies, d'où le sous-diagnostic de leur association.

Mots clés : SAM, VIH, hémophagocytose

Abstract. Hemophagocytic syndrome is a rare disease with a severe prognosis. Infections are a classic cause of hemophagocytic syndrome. Hemophagocytic syndromes secondary to HIV are rare, and those that reveal HIV infection are even rarer. *Observation*: we report the case of a 60-year-old man admitted to the emergency room of the Avicenna military hospital for consciousness disorder in a feverish context. We found laboratory abnormalities including pancytopenia, hyperferritinemia and hepatic cytolysis. Hemophagocytosis was present confirming the diagnosis of hemophagocytic syndrome. Viral serologies are requested including that of HIV which came back positive. *Conclusion*: HIV and hemophagocytic syndrome give non-specific signs common to both pathologies, hence the underdiagnosis of their association.

Key words: hemophagocytic syndrome, HIV, hemophagocytosis

Article reçu le 25 juillet 2020,
accepté le 13 octobre 2020

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une pathologie rare, de pronostic sévère, d'où l'intérêt d'en reconnaître rapidement les signes d'alarme en vue d'un diagnostic et d'une prise en charge thérapeutique précoces [1]. Il est lié à une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde, ce qui entraîne une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines pro-inflammatoires. Le diagnostic est confirmé par un examen cytologique ou histologique qui montre des images d'hémophagocytose [2].

Correspondance : K. Ait Zirri
<aitzirrikhadija@gmail.com>

L'observation

Il s'agit d'un patient âgé de 60 ans, sans antécédents pathologiques, en dehors d'un tabagisme et d'un éthyliisme chroniques, admis aux urgences de l'hôpital militaire Avicenne pour trouble de conscience avec fièvre. L'examen clinique a retrouvé un patient en mauvais état général, dénutri, avec des plis de déshydratation, une candidose buccale et une fièvre à 39,5 °C. L'examen abdominal a trouvé une hépatosplénomégalie modérée.

Devant ce tableau clinique de méningo-encéphalite, une TDM cérébrale a été réalisée et n'a pas montré d'anomalie, notamment absence d'hémorragie, de collection, de signe d'empyème et de rehaussement anormal des méninges. Une

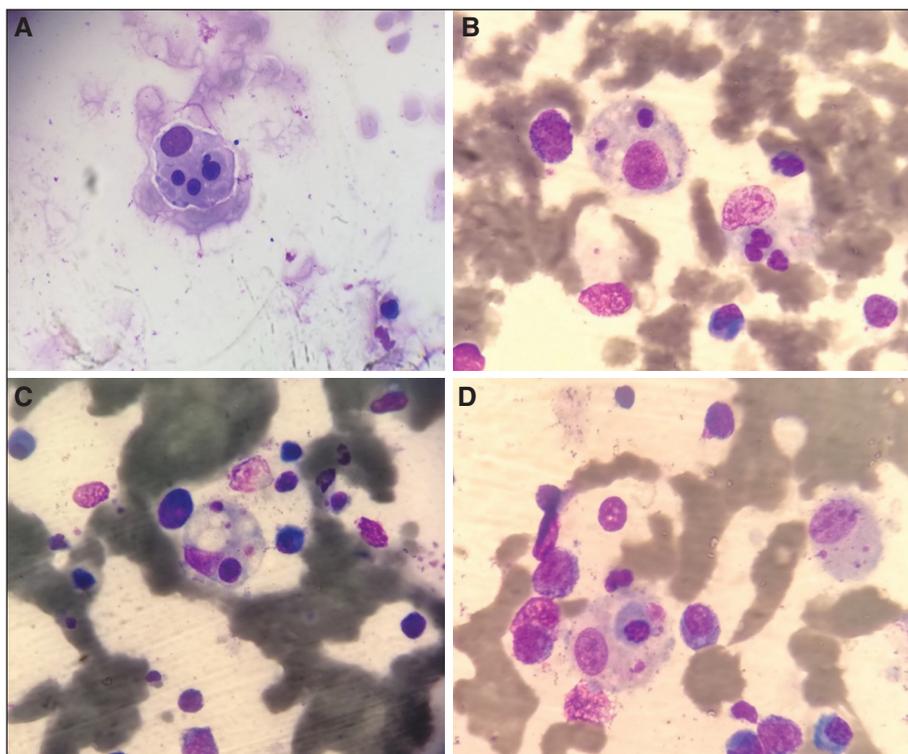


Figure 1. Images d'hémophagocytose : **A)** et **B)** phagocytose des érythroblastes, **C)** et **D)** phagocytose des plaquettes.

ponction lombaire a été ensuite réalisée. Le liquide céphalo-rachidien était clair, la protéinorachie était augmentée à 3,96 g/L, et la culture après 48h était stérile. L'échographie abdominale complétée par la TDM abdominopelvienne ont montré une hépatosplénomégalie homogène. Parallèlement, le bilan sanguin a montré une pancytopenie faite d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une neutropénie à 790/ μ L, et une thrombopénie à 16 000/ μ L. La formule leucocytaire a été contrôlée sur le frottis sanguin qui n'a montré ni cellules jeunes ou atypiques ni agrégats plaquettaires. Le TP était à 53 % (la valeur de référence est entre 70 et 100) et le TCA à 44,2 secondes (le témoin à 30). Le bilan biochimique montre une cytolysé hépatique : les ASAT étaient à 229 U/L (la valeur de référence est < 50), et les ALAT à 73 U/L (la valeur de référence est < 65). La ferritinémie était supérieure à 2 000 ng/mL (la valeur de référence est entre 30 et 400), les triglycérides étaient à 1,61 mmol/L (la valeur de référence est < 1,50), le LDH à 1 834 U/L (la valeur de référence est entre 135 et 225) et l'albuminémie à 19 g/L. Devant la pancytopenie et devant la suspicion d'un SAM selon les données cliniques et biochimiques, un myélogramme a été fait. Il a montré plusieurs images typiques et caractéristiques d'une hémophagocytose confirmant ainsi le diagnostic de SAM (figure 1). Le bilan étiologique a été effectué, comprenant les sérologies virales : EBV, CMV, VIH, VHC, et VHB,

le gène expert sur sécrétions pulmonaires à la recherche d'une tuberculose, et un bilan immunologique comprenant les anti DNA et les anticorps antinucléaires. Après moins de 48h d'hospitalisation en réanimation, le patient est décédé d'une défaillance multiviscérale avant de confirmer qu'il avait un SAM secondaire à une infection par le VIH.

Discussion

Le syndrome d'activation macrophagique est une entité clinique, biologique et anatomopathologique caractérisée par une activation non spécifique du système monocyte macrophage [3].

Initialement décrite comme une prolifération histiocytaire maligne, la majorité des auteurs s'accordent aujourd'hui à dire qu'il s'agit d'une anomalie initiale du lymphocyte T et/ou des cellules NK, l'activation macrophagique est secondaire [4]. Bien qu'elles ne soient pas bien définies, les cytokines pro-inflammatoires associées au SAM comprennent probablement l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, l'IL-18, l'IFN- γ , le facteur de nécrose tumorale (TNF), l'IL-27, et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) [5].

Le SAM est divisé en deux groupes : le SAM primaire, principalement dans le cadre d'une lymphohistiocytose

Tableau 1. Critères diagnostiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après Henter [6, 7].

Au moins 5 critères parmi les suivants	
Fièvre	
Splénomégalie	
Cytopénies affectant au moins 2 lignées	
Hémoglobine < 9 g/dL	
Plaquettes < 100 000/mm ³	
PNN < 1 000/mm ³	
Hypertriglycéridémie ou hypofibrinogénémie	
Triglycérides > 3 mmol/L	
Fibrinogène < 1,5 g/L	
Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques	
Pas de néoplasie	
Activité des cellules <i>natural killer</i> basse ou nulle	
Hyperferritinémie ≥ 500 g/L	
Récepteur soluble à l'IL-2 ≥ 2 400 UI/mL	

Tableau 2. Signes cliniques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [6].

Fièvre	70-100 %
Splénomégalie	70-100 %
Hépatomégalie	40-95 %
Adénopathies	15-50 %
Rash cutané	5-65 %
Signes neurologiques	20-50 %

Tableau 3. Signes biologiques du syndrome d'activation macrophagique, d'après [6].

Anémie	90-100 %
Thrombopénie	80-100 %
Neutropénie	60-90 %
Hypertriglycéridémie	60-70 %
Hypofibrinogénémie	65-85 %
Élévation des transaminases	35-90 %
Hyperbilirubinémie	35-75 %
Augmentation des LDH	45-55 %
Hyperferritinémie	55-70 %

hémophagocytaire familiale, et le SAM qui est secondaire à diverses affections, hématologiques, infectieuses ainsi qu'à des maladies auto-immunes variées.

Vu la non-spécificité des symptômes cliniques ou biologique du SAM, le diagnostic du SAM est fait tardivement. Les critères de diagnostic sont controversés. Les critères de Henter ont été élaborés pour les SAM primaires et ont été utilisés pour les SAM secondaires [6, 7] (tableaux 1-3).

L'association VIH et SAM est rare. Il est probable que cette association soit sous-diagnostiquée vu que le VIH et le SAM partagent de nombreux signes cliniques et biologiques. Dans une étude d'autopsie de 56 patients VIH

positifs, un SAM a été retrouvé dans 20 % des cas. Environ 10 % des biopsies de moelle osseuse avant l'instauration du traitement antirétroviral chez les patients VIH ont révélé une hémophagocytose [5, 8].

Chez les patients séropositifs, le SAM peut survenir à n'importe quel stade de la maladie, mais préférentiellement dans un état d'immunodéficience avancée avec une fréquence variable [6, 7]. Il peut survenir avec le VIH seul ou avec une variété de troubles associés sous-jacents. Il a été rapporté aux stades aigus ou tardifs de l'infection, en association avec des tumeurs malignes ou des infections associées au VIH (opportunistes et non opportunistes) [5]. Le SAM a même été rapporté comme la présentation initiale de l'infection au VIH, comme c'est le cas de notre patient, ce qui suggère un rôle direct du VIH dans son déclenchement [5].

La variété des infections opportunistes et des tumeurs malignes chez les patients infectés par le VIH augmente le risque de SAM chez ces patients, ce risque augmente avec la gravité de l'immunosuppression [9, 10], c'est le cas de notre patient qui présentait cliniquement une candidose buccale, que nous n'avons pas pu confirmer malheureusement vu son décès rapide. D'autres cas séropositifs signalés dans la littérature présentaient une candidose oropharyngée ou d'autres affections coexistantes qui auraient pu potentiellement causer le SAM [9, 10].

Conclusion

Le SAM doit être évoqué devant tout syndrome fébrile avec cytopénies. Chez les patients séropositifs le SAM est sous-diagnostiqué vu le chevauchement des signes cliniques et biologiques entre le SAM et le VIH. Il faut donc toujours garder à l'esprit leur association possible, et chercher les infections qui s'associent au VIH et qui peuvent éventuellement aggraver le pronostic du SAM.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

- Bertrand AS, Fondain M, Rullier P, Fontaine C, Guillot B. Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Ann Dermatol Venerol* 2018 ; 145 : 516-20.
- Désidéri-Vaillant C, Exbrayat S, Sapin-Lorya J, Lambrechts D, Rouxel M, Nicolas X. Syndrome d'activation macrophagique à Herpès simplex virus après hystéroscopie. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012 ; 41 : 672-5.
- Guillaume MP, Driessens N, Libert M, De Bels D, Corazza F, Karmali R. Hemophagocytic syndrome associated with extracerebral toxoplasmosis in an HIV-infected patient. *Eur J Intern Med* 2006 ; 17 : 503-4.
- Lambotte O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Intern* 2014 ; 355 : A24-30.

5. Ragab G, Prescott K, Stoll M. Macrophage activation syndrome. *The microbiome in rheumatic diseases and infection* 2018 ; 13 : 151-82.
6. Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation* 2009 ; 18 : 284-90.
7. Larroche C. Le syndrome d'activation macrophagique acquis de l'adulte : comment le reconnaître et le traiter ? *Revue du rhumatisme* 2012 ; 79 : 194-200.
8. Thoden J, Rieg S, Venhoff N, Wennekes V, Schmitt-Graeff A, Wagner D, *et al.* Fatal hemophagocytic syndrome in a patient with a previously well-controlled asymptomatic HIV infection after EBV reactivation. *J Infect* 2012 ; 64 : 110-2.
9. Bhatia S, Bauer F, Bilgrami AS. candidiasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 : e161-6.
10. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014 ; 5 : 69-86.