

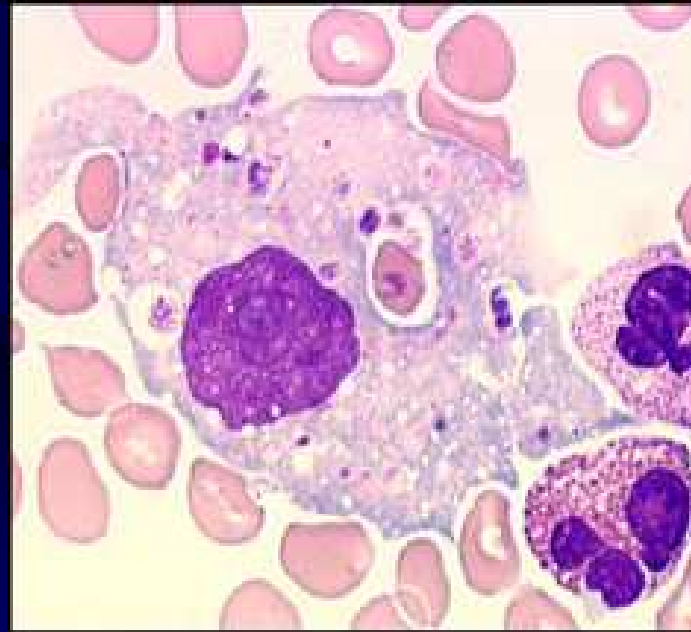
Le syndrome d'activation macrophagique en réanimation pédiatrique

Fabrice Lesage

Réanimation Pédiatrique, Hôpital Necker, Paris

Le syndrome d'activation macrophagique

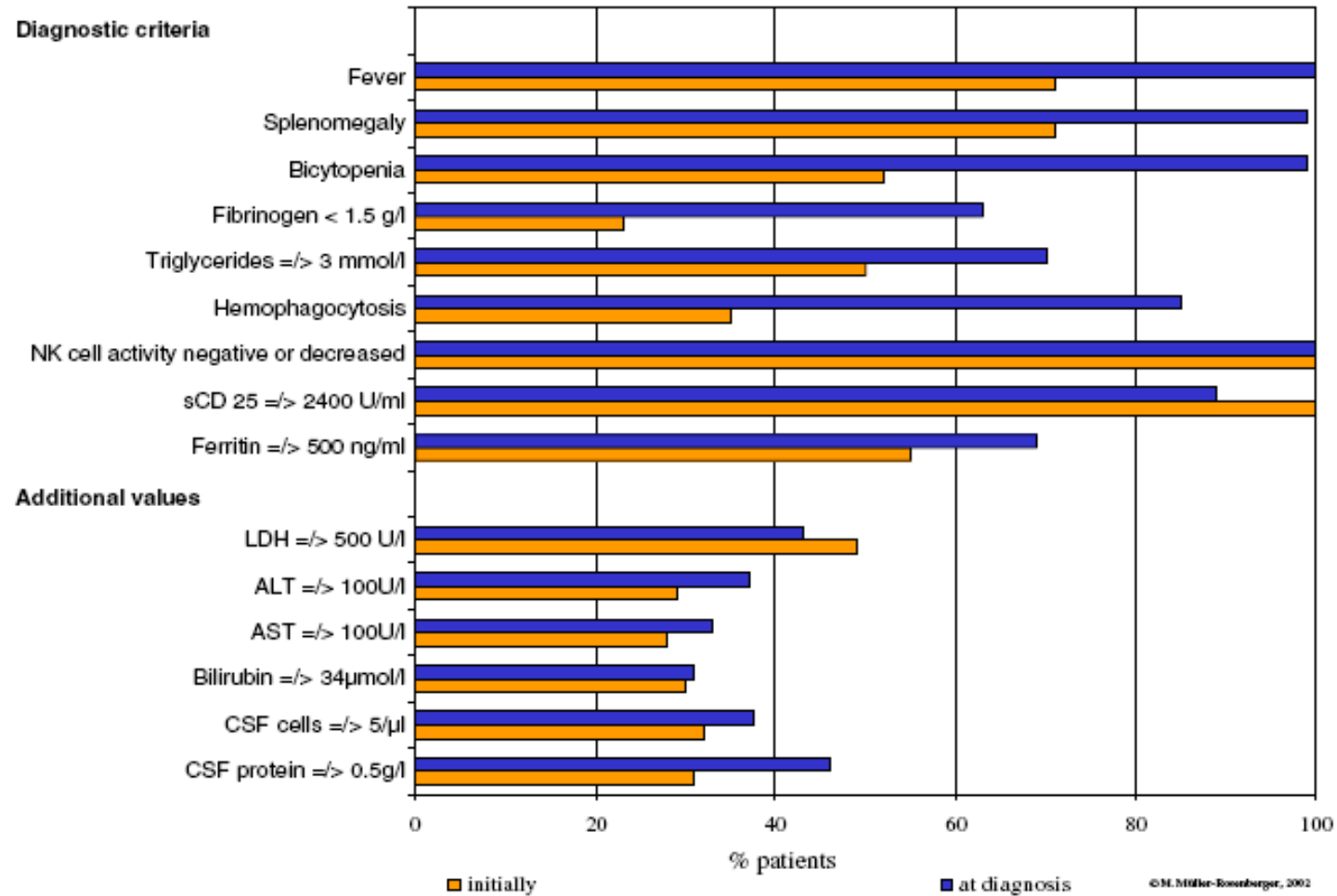
infiltration lymphohistiocytaire non maligne avec présence d'hémophagocytes



(Créput, Intensive Care Med 2008)

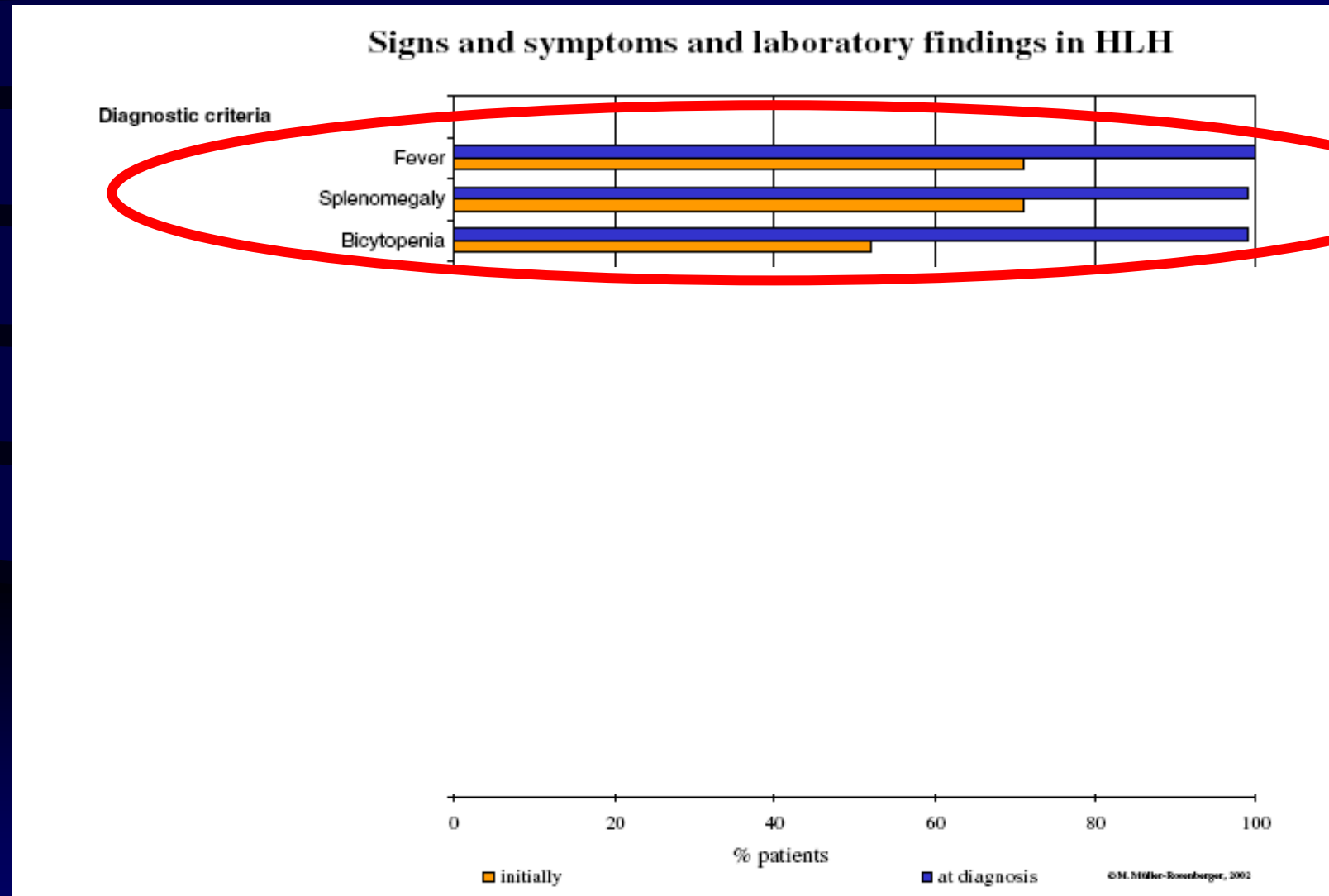
Symptômes du SAM

Signs and symptoms and laboratory findings in HLH



Série de 65 patients : (Janka, Eur J Pediatr 2007)

Symptômes du SAM

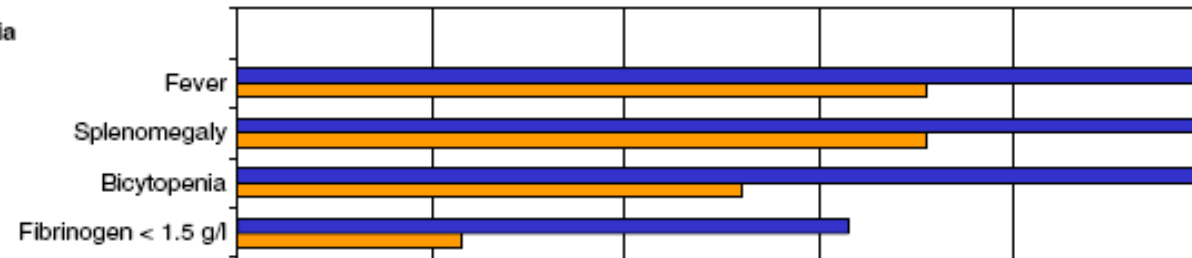


Série de 65 patients : (Janka, Eur J Pediatr 2007)

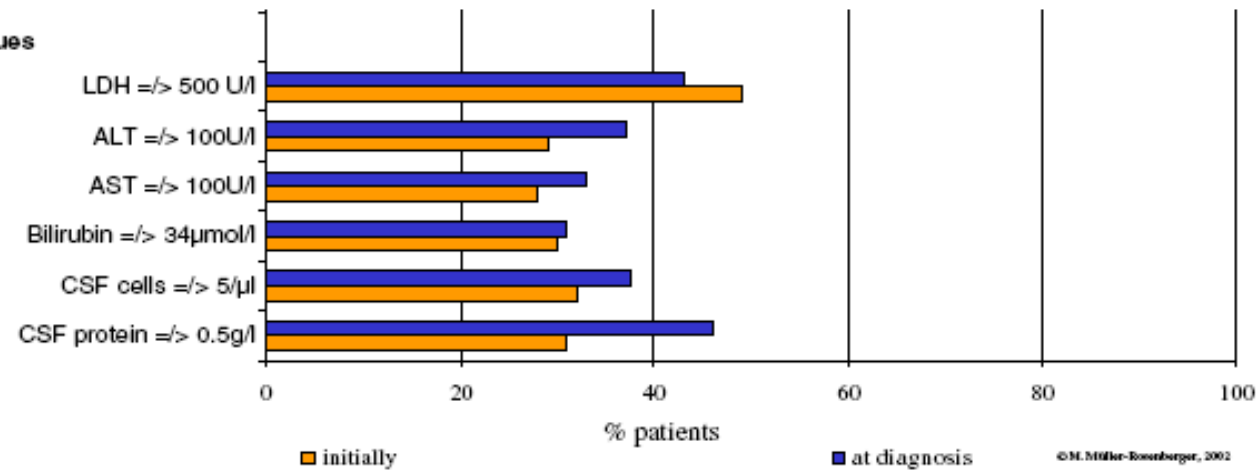
Symptômes du SAM

Signs and symptoms and laboratory findings in HLH

Diagnostic criteria



Additional values

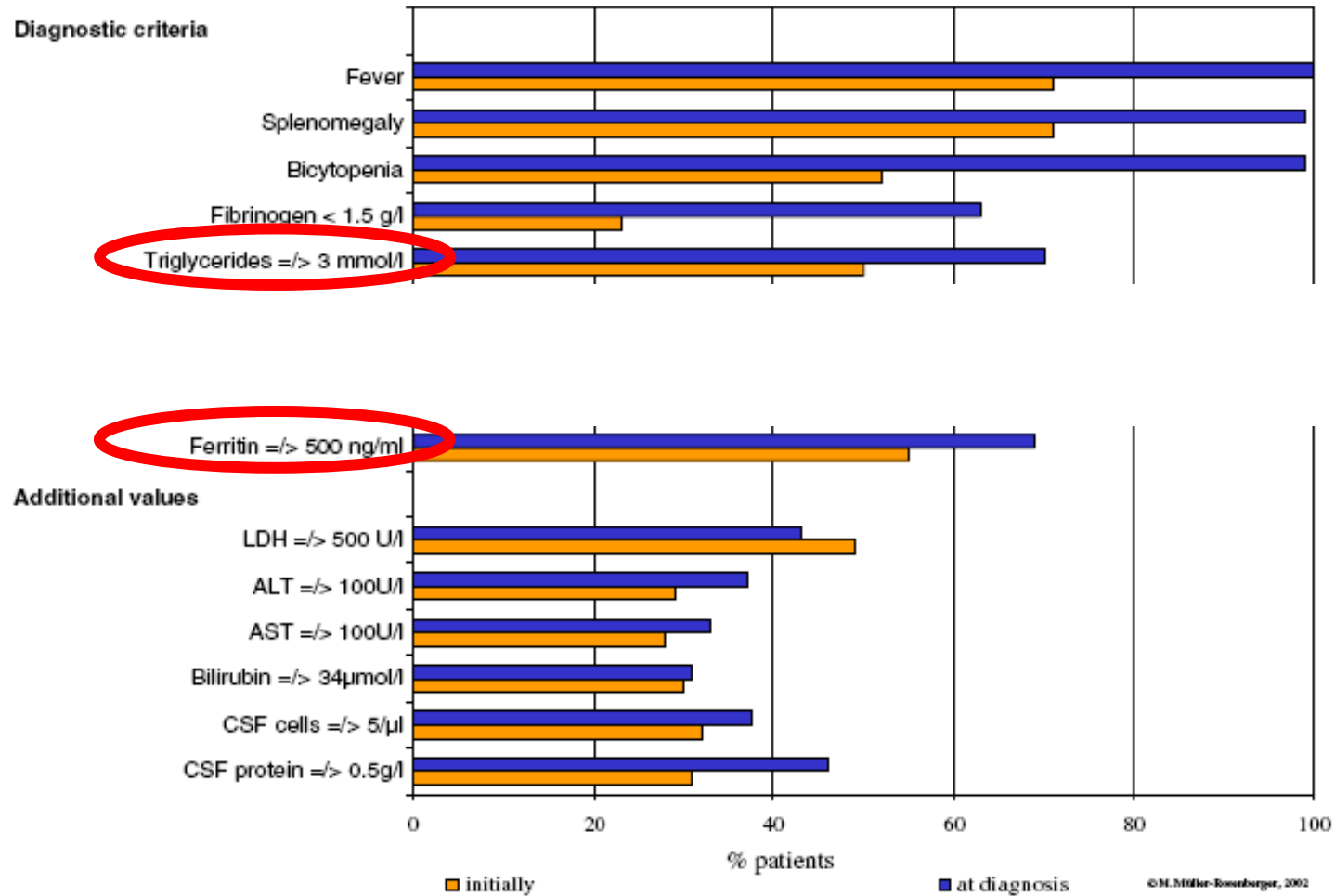


Série de 65 patients : (Janka, Eur J Pediatr 2007)

© M. Müller-Rosenberger, 2002

Symptômes du SAM

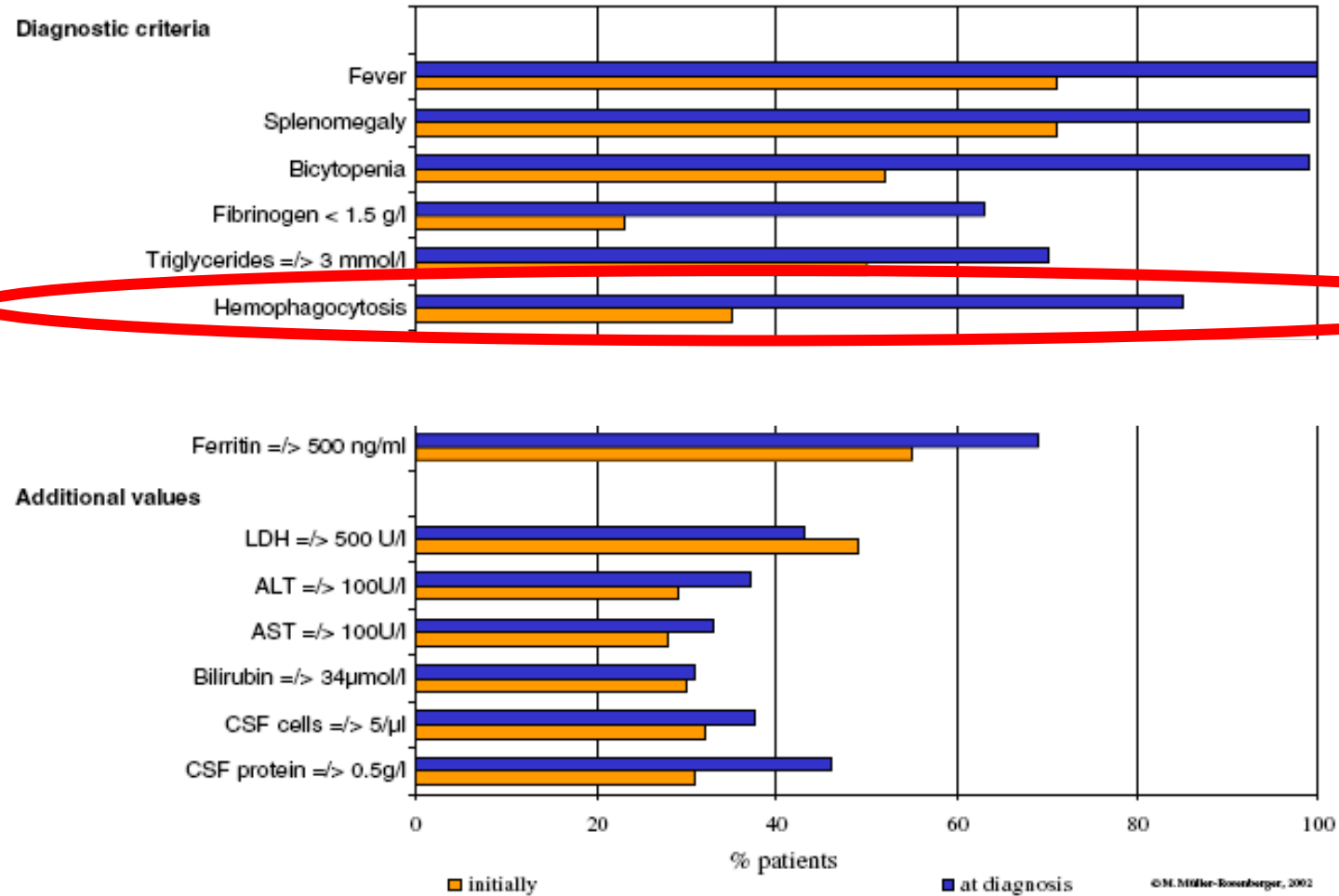
Signs and symptoms and laboratory findings in HLH



Série de 65 patients : (Janka, Eur J Pediatr 2007)

Symptômes du SAM

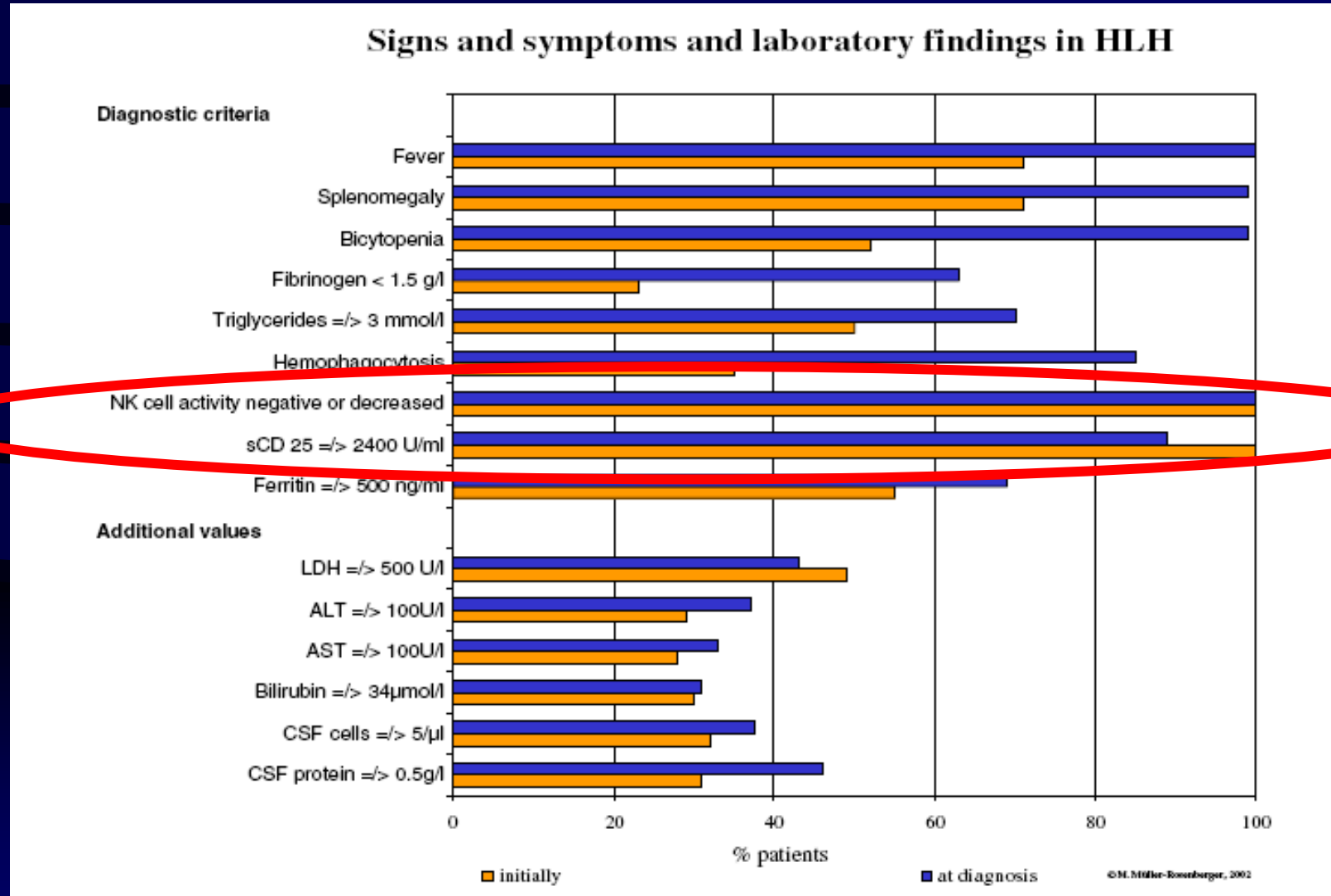
Signs and symptoms and laboratory findings in HLH



Série de 65 patients : (Janka, Eur J Pediatr 2007)

Symptômes du SAM

Signs and symptoms and laboratory findings in HLH



Série de 65 patients : (Janka, Eur J Pediatr 2007)

Anciens critères diagnostiques du SAM

a) fièvre prolongée

+

b) splénomégalie et/ou hépatomégalie

+

c) bicytopenie

+

d) prolifération lympho-histiocytaire (moelle os, foie, rate, ggl, poumon, ou SNC)

+

→ e) hémophagocytose

→ f) histoire familiale

→ g) 2 critères mineurs :

- hypertriglycémie
- hypofibrinogénémie
- adénopathies
- consanguinité
- hypercellularité LCR ≥ 6 cellules/mm³

Critères diagnostiques du SAM

5/8 critères

a) **fièvre** > 7 jours

b) **splénomégalie**

c) **bicytopénie** circulante, ≥ 2 parmi Hb < 9 g/dl, plaq < 100000/mm³, PNN < 1000/mm³
(sauf hypoplasie médullaire)

d) **hypertriglycéridémie** > 3 mmol/l et/ou **hypofibrinogénémie** < 1,5 g/l

e) **hyperferritinémie** > 500 μ g/l

f) diminution ou absence d'activité des lymphocytes NK

g) augmentation des sCD25 > 2400 UI/ml

h) **hémophagocytose** dans moelle osseuse ou LCR ou ganglions lymphatiques

Critères diagnostiques du SAM

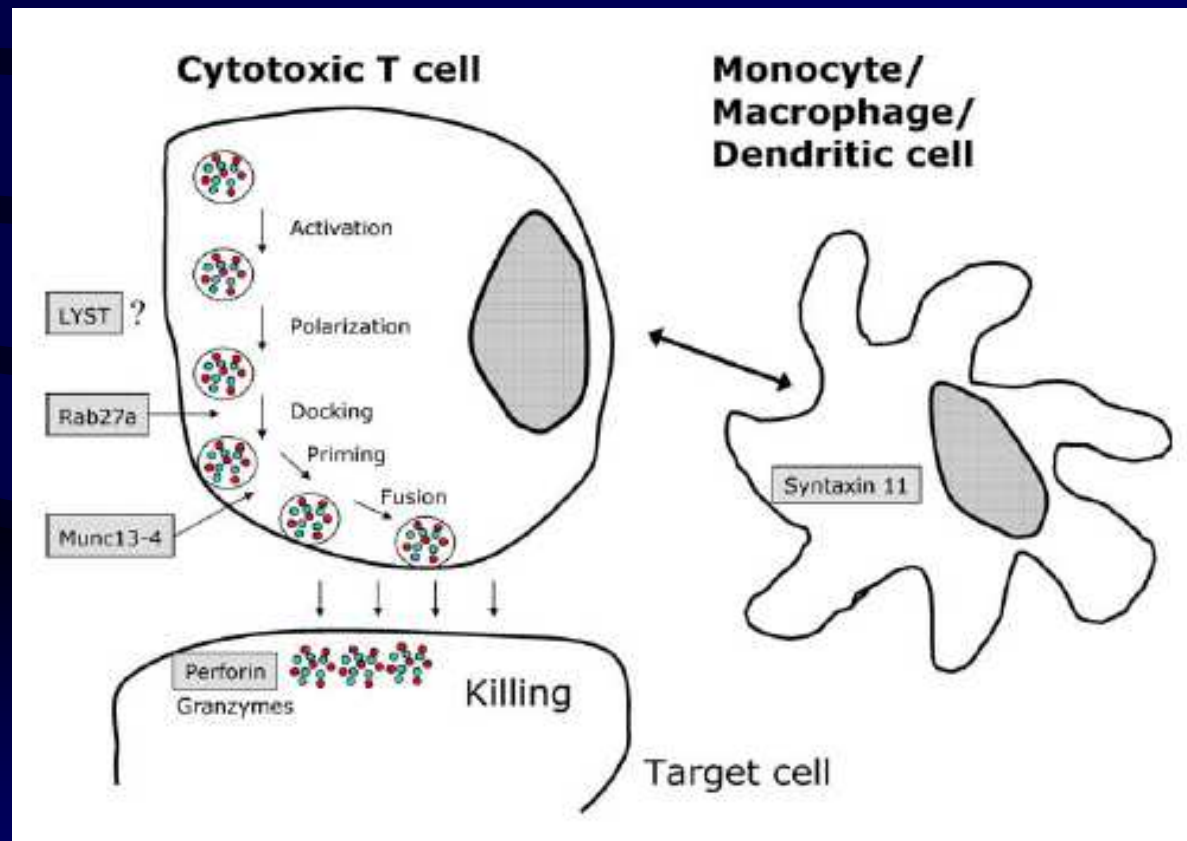
- Symptômes d'alerte peu spécifiques
- Valeur d'orientation de symptômes neurologiques
- Beaucoup de diagnostics différentiels en phase aiguë

• Persistance et aggravation des symptômes

- Délai diagnostique médian : 3 mois $\frac{1}{2}$ (Janka, Eur J Pediatr 2007)

Physiopathologie du SAM

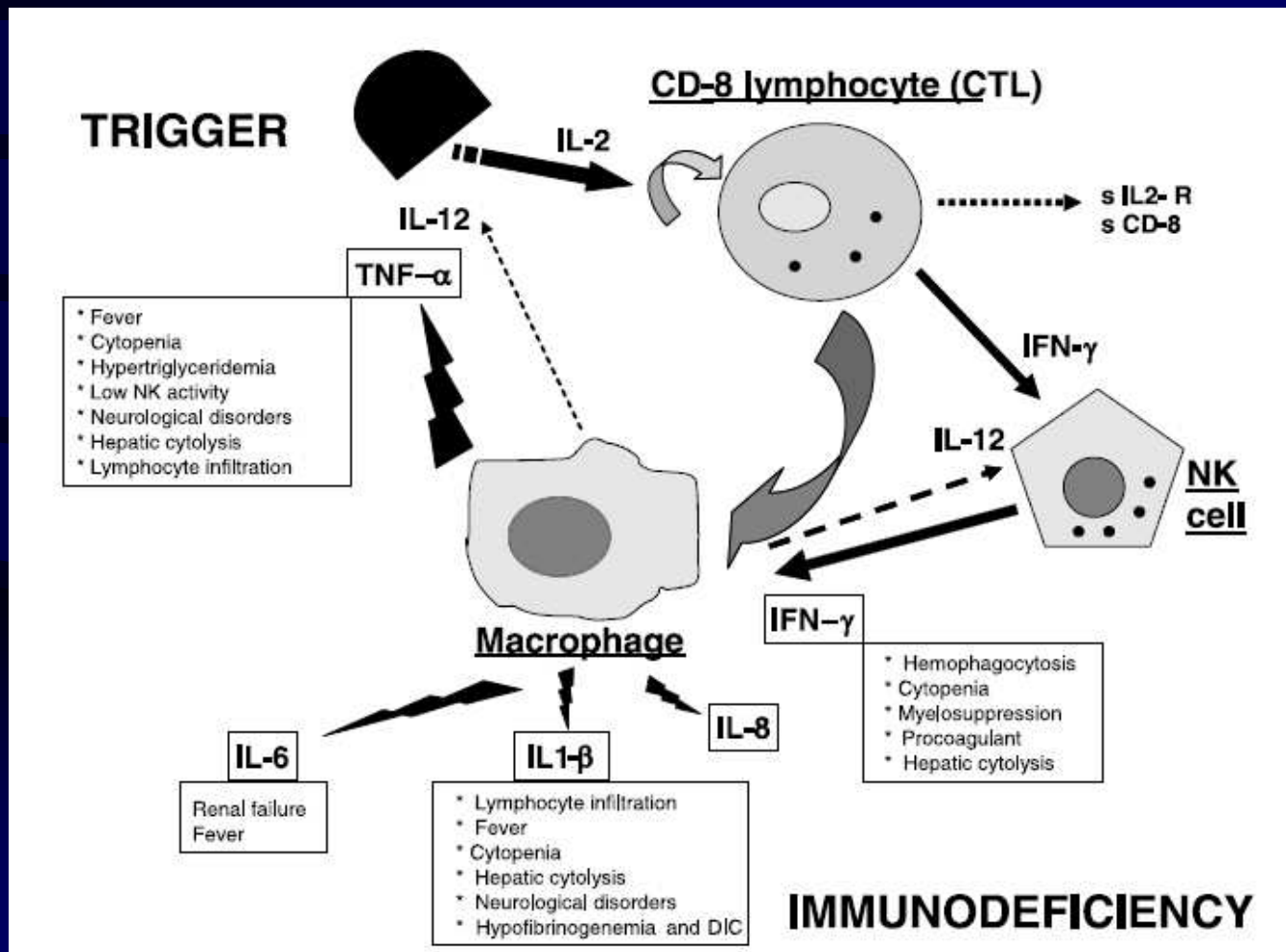
Défaut d'activité cytotoxique des lymphocytes T CD8 et NK



(Janka, Eur J Pediatr 2007)

Physiopathologie du SAM

Capacité d'activation et de sécrétion cytokinique conservées : pas de rétrocontrôle



(Créput, Intensive Care Med 2008)

Etiologie du SAM : primitif

- **Lymphohistiocytose familiale :**

SAM pur (80% < 1 an)

- » perforine
- » UNC13D
- » Syntaxine 11

- **Maladie de Griscelli type 2 :**

SAM + hypopigmentation (agrégats pigments au MO)

- » RAB27A

- **Maladie de Chédiak - Higashi :**

SAM + hypopigmentation + inclusions leucocytes

- » LYST

- **Syndrome de Purtilo (syndrome lymphoprolifératif lié à l'X) :**

SAM à EBV +/- hypogammaglobulinémie +/- lymphome

- » SH2D1A



Etiologie du SAM : secondaire

- **Virale :**
 - Herpèsvirus +++ : EBV, CMV...
 - Parvovirus B19
 - Autres
- **Infectieuse autre :**
 - Septicémies, germes intracellulaires, leishmaniose, paludisme, etc...
- **Tumorale :**
 - Lymphomes +++
- **Maladie auto-immune :**
 - Lupus
 - Maladie de Still
- **Toxique :**
 - Chimiothérapie, immunosuppresseurs, phénytoïne, lipides parentéraux, etc...

Traitement du SAM primitif

- 1) Mise en rémission

Corticoïdes + Ciclosporine + Etoposide

Ou

Corticoïdes + Ciclosporine + Sérum Anti-Lymphocytaire

Si atteinte neuro : méthotrexate + corticoïdes IT

- 2) Greffe de moelle osseuse

Traitement du SAM primitif

Mise en rémission

TABLE 4 Efficacy of ATG Therapy in FHLH

Parameter	Total	First-line ATG	
		First Course	Second Course
<i>n</i>		28	6
CR, <i>n</i> (%)		23 (82)	4 (67)
PR, <i>n</i> (%)		5 (18)	2 (39)
NR, <i>n</i> (%)		0 (0)	0 (0)

NR indicates no response.

HSCT = 79%

(Mahlaoui, Pediatrics 2007)

SAL

Fièvre frissons : 40%
Infections : 22%
Neutropénie : 16%

Table 3. Evaluation of the efficacy of immunochemotherapy during initial and continuation period with regard to survival and possibility to obtain BMT

	Familial cases (n = 25)
Patients admitted to BMT	
+ patients alive without BMT	20 + 0 (80%)
Patients dead during initial/ continuation therapy*	5 (20%)

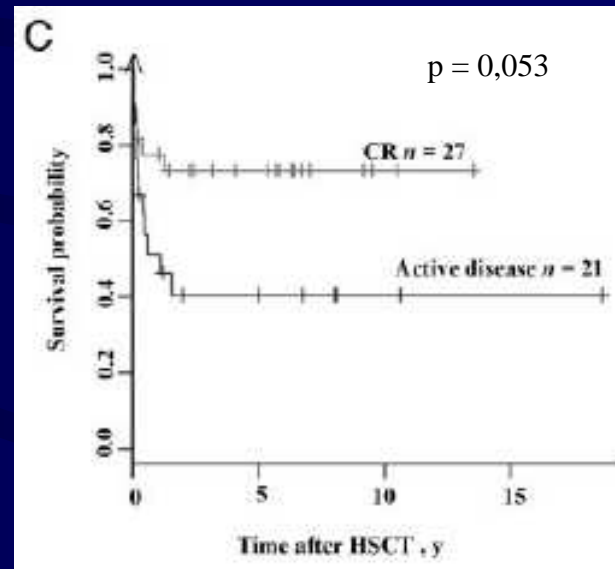
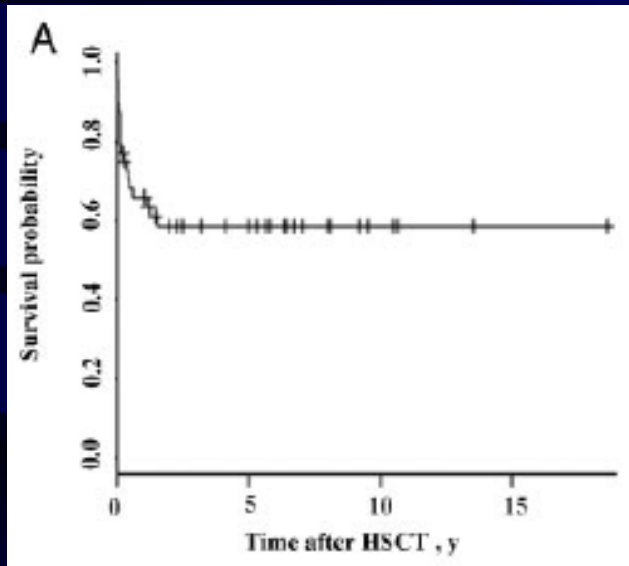
(Henter, Blood 2002)

VP16

4/113 décès toxiques

Traitement du SAM primitif

- GMO :**
- Rémission soutenue tant que chimérisme $\geq 20\%$
 - $\frac{1}{4}$ des patients : 2 greffes
 - Séquelles neurologiques 7% (2/28)



(n = 48 patients ; Ouachée-Chardin, Pediatrics 2006)

Survie globale : respectivement 55 (SAL initial) et 52% (VP16 initial);
pas de comparaison des 2 stratégies

Traitement du SAM secondaire

- **Traitement étiologique + traitement immunosuppresseur plusieurs semaines**
 - Post viral modéré : Corticoïdes + Immunoglobulines
 - Auto-immun : Corticoïdes + Ciclosporine
 - Toutes formes sévères : Corticoïdes + Ciclosporine + SAL / VP16
- Si atteinte neuro : méthotrexate + corticoïdes IT
- **Greffe de moelle si évolution défavorable**

Traitement du SAM secondaire

- Attention à l'EBV

- 7 des 10 formes fulminantes décrites par Chen

- (Chen, Am J Clin Pathol 1991)

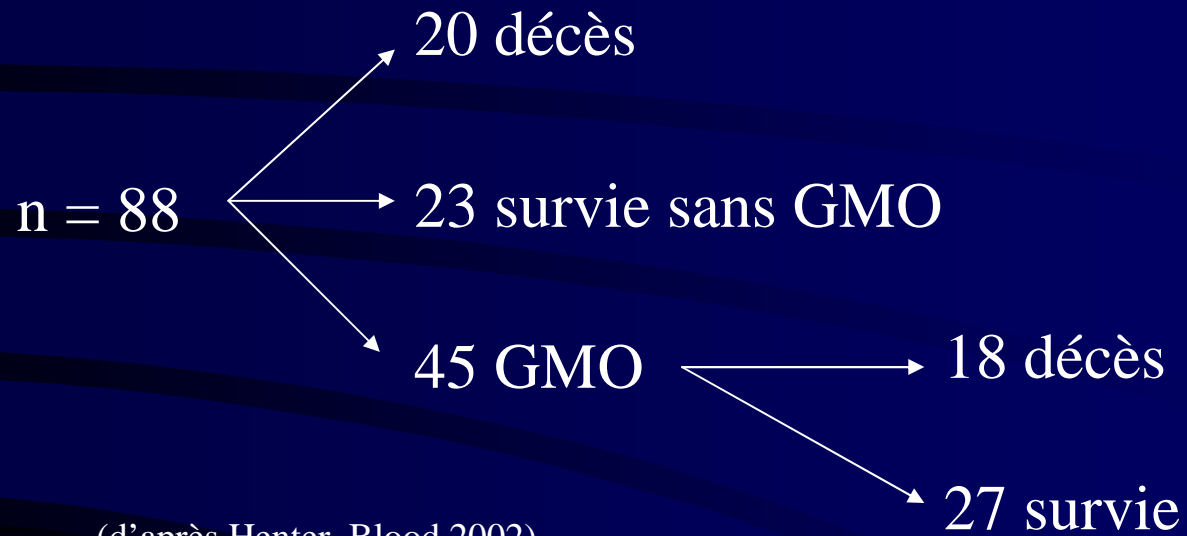
- Intérêt majeur du Rituximab (Mabthera)

- Probable intérêt à l'intensification précoce du traitement :

- Sur 47 patients en rétrospectif : décès x 14 si étoposide après 4 semaines ou pas d'étoposide

- (Imashuku, J Clin Oncol 2001)

Traitement du SAM secondaire



(d'après Henter, Blood 2002)

Survie globale : 57 %

SAM en réanimation pédiatrique

- Série de 10 formes fulminantes mortelles (Chen, Am J Clin Pathol 1991)
dont 7 à EBV
- Série de 11 patients (Nahum, Pediatr Crit Care Med 2000)
 - Défaillance ≥ 2 organes : 7/11
 - Tableau inaugural : 7/11
 - Respiratoire = 7 :
 - » 6 : ventilation mécanique
 - » 4 : drain pleural
 - Cardio-circulatoire = 6 :
 - » 3 chocs cardiogéniques,
 - » 3 syndromes de fuite capillaire
 - Rénale = 4 (dont 3 EER)
 - Hépatique = 3
 - Neurologique = 3

SAM : cause des décès

- Infection
- Défaillance multi-viscérale
- Hémorragie
- Atteinte neurologique

Survie dans la série de Nahum : 4/11 (36%)

(Nahum, Pediatr Crit Care Med 2000)

Conclusion

- Expression clinique peu spécifique :
risque d'être sous diagnostiqué

– Evolution spontanée : décès +++

– Evolution traité (toutes étiologies confondues) : survie > 50%