

Lupus et SAM

Définition

▲ Potentiellement fatal en l'absence de prise en charge urgente

- Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une entité anatomoclinique résultant d'une **prolifération et d'une activation inappropriée de cellules macrophagiques**
- Son diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et cytohistologiques

Critères diagnostics du SAM

- **Fièvre** > 38,5°C pendant plusieurs jours
- **Splénomégalie**
- **Cytopénie sur au moins 2 lignées**
 - Anémie: Hémoglobine $\leq$ 9g/dL
 - Neutrophiles < 1000/mm³
 - Plaquettes < 100 000/mm³
- Elévation du taux sérique du récepteur à l'IL2 (CD25)
- **Cytolyse hépatique**
- **Hyperferritinémie** > 500µg/l
- **Hypofibrinogénémie** < 1,5 g/l
- **Hypertriglycéridémie** > 3 mmol/l
- **Hémophagocytose au myélogramme**

Définition



Venant compliquer d'autres affections:

- **Auto-immunes:** **LES++** ⁽¹⁾, *maladie de Still, Syndrome Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Kawasaki* ⁽²⁾
- **Néoplasie**

Principaux facteurs déclenchant:

1. Infectieux

- virus dans plus de 50 % des cas → groupe herpes++ ^(3, 4)
- bactéries
- champignons
- parasites

2. Médicamenteux: AINS ++

Définition

On distingue:

- Le **SAM inaugural de LES** → *difficulté diagnostique++*
- Le **SAM secondaire à une poussée lupique**
- Le **SAM réactionnel à une autre cause** au cours du LES:
 - Secondaire à une *infection* (le plus souvent virale)
→ « infection-associated hemophagocytic syndrome » (IAHS)
 - Secondaire à une *néoplasie*
 - Secondaire à *l'immunodépression induite par le traitement*

- **Rare**

- fréquence du SAM réactionnel au cours du LES évaluée entre 0,9 et 5%⁽⁶⁾

- **Probablement sous évalué**

- cytopénies fréquentes et multifactorielles au cours du LES

- myélogramme rarement réalisé devant une cytopénie fébrile

Terrain prédisposé

- Autoimmunité (LES)
- Néoplasie

Facteur déclenchant

- Infection
- Médicaments



Prolifération incontrôlée et brutale de lymphocytes T



Sécrétion cytokines++
→ principalement IL1, IL2, IL6, IFN γ , TNF α , M-CSF



Activation + prolifération macrophagique



Infiltration des organes hématopoïétiques
→ moelle osseuse++



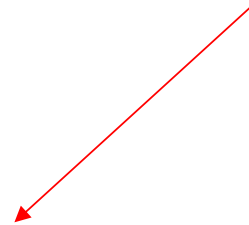
Hémophagocytose



Pancytopénie

Prolifération lympho-histiocytaire

- Fièvre/ AEG
- Hépatosplénomégalie
- Adénopathies périphériques



- Eruption cutanée non spécifique ⁽³⁾

- Exanthème morbilliforme
- Lésions inflammatoires et nécrotiques cutanéomuqueuses
- Lésions purpuriques
- Oedème facial et des extrémités
- Hypodermite

- + Atteinte possible de tous les organes selon les formes et l'intensité du tableau
 - ➔ signes **neurologiques** (syndrome confusionnel, céphalées)
 - ➔ signes **respiratoires**

Signes cliniques non spécifiques, pouvant être également retrouvés en cas de poussée de LES
→ C'est l'association des signes cliniques et biologiques qui font donc suspecter le SAM au cours du LES

Biologie

■ Bicytopénie ou pancytopénie profonde

NB: Cytopénies fréquentes au cours du LES mais généralement modérées

→ Pancytopénie dans moins de 10% des cas et rarement profondes

➡ Anémie du SAM= Anémie hémolytique auto-immune

• Hyperferritinémie

→ Meilleur paramètre pour discriminer une poussée de LES vs SAM au cours d'un LES

→ Sensibilité et spécificité de presque 100% (6)

▲ Inhabituelles au cours du LES, doivent faire évoquer un SAM

• Hypertriglycéridémie

• Augmentation LDH

Biologie

- **Perturbations du bilan hépatique**

- Non habituel au cours du LES
- Peut être secondaire aux traitements utilisés et non à la maladie elle-même
- Peu spécifique LES ou du SAM

- **Troubles de la coagulation**

- **Hypofibrinogénémie**
- possibilité d'une **CIVD** dans les formes les plus sévères

- **Hyponatrémie**

Dans les cas où le LES ne préexiste pas au SAM

- Le dosage des fractions du complément sérique, des AAN et des anticorps anti-DNA natifs permet le plus souvent de porter le diagnostic



Bilan étiologique d'un SAM: Indication à doser:
AAN, anticorps anti-DNA natifs et fractions du complément sérique

Epidémiologie

Physio-
pathologie

Clinique

**Biologie
Cytologie**

Evolution

Traitement

DD

Cytologie / Histologie

- Myélogramme: images d'**hémophagocytose**
→ confirme le diagnostic
- *Pas de critère de nombre d'histiocytes en hémophagocytose exigé*

- **Taux de mortalité environ 10%** au cours du SAM associé au LES⁽⁷⁾
→ chiffre inférieur à la moyenne constatée toutes causes de SAM confondues (50 %)⁽⁷⁾
- L'apparition d'un SAM au cours d'un LES semble définir une **forme sévère de LES**⁽⁷⁾ avec:
 - Risque de **récidive**
 - **Poussées lupiques fréquentes**
 - **Poussées lupiques difficiles à contrôler**

Pas de traitement codifié

➤ **Corticothérapie ++** (8, 9)

- Pulse therapy: Methylprednisolone en bolus de 500 à 1 g/j pendant 3 jours
- Puis relais per os à forte dose (1 à 1,5 mg /kg/j)

➤ En cas de corticorésistance: +/- Association avec: (8, 9)

- **Ciclosporine**
- **Cyclophosphamide IV**
- **IgIV**

Traitements associés

- En cas de SAM secondaire à une infection (IAHS) survenant au cours d'un lupus +/- traité par immunosuppresseurs

Traitement de l'infection sous jacente ++

→ Prescription d'une **antibiothérapie** probabiliste ou documentée et/ou d'un **traitement antiviral**
+ **Diminution du traitement immunosuppresseur le cas échéant**

- En cas de SAM secondaire à une poussée lupique ou inaugural du lupus et IAHS éliminé
→ **Traitement spécifique du LES** recommandé au décours

Diagnostic différentiel

Poussée lupique favorisée par une infection ++

→ Intérêt du dosage de la ferritine comme marqueur le plus sensible et le plus spécifique ⁽⁶⁾

Conclusion

Diagnostic de SAM à évoquer devant l'association:

Eruption fébrile

+

Cytopénie

Principalement chez des patients atteints de néoplasie ou de pathologie auto-immune (LES+++)

- En cas d'anomalies biologiques évocatrices
 - Réalisation d'un **myélogramme** ++ pour confirmer le diagnostic
 - Mise en route **urgente d'un traitement** (évolution fatale++)
- Difficulté diagnostique en cas de **SAM inaugural de LES**
- NB: Une poussée lupique est rarement la cause d'un SAM
 - s'acharner à rechercher un autre facteur déclenchant d'un SAM chez un patient lupique
 - notamment une **infection intercurrente++**

Bibliographie

- (1) Ammouri W, Khibri H, Bourkia M et al. Le syndrome d'activation macrophagique au cours du lupus érythémateux systémique : étude monocentrique de 20 cas. Rev Med Int. 2018; 39: A110
- (2) Granata G, Didona D, Stifano G et al. Macrophage Activation Syndrome as Onset of Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and a Review of the Literature. Case Rep Med. 2015; 294041
- (3) Berbis P. Dermatologie pratique, cas cliniques, 2018
- (4) Lambotte O, Mechai F. Syndrome d'activation macrophagique. La Lettre de l'Infectiologue. 2007. Tome XXII - n° 3
- (5) Osugi Y, Hara J, Tagawa S et al. Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 1997; 89:4100-3
- (6) Vilaiyuk S, Sirachainan N, Wanitkun S, Pirojsakul K, Vaewpanich J. Recurrent macrophage activation syndrome as the primary manifestation in systemic lupus erythematosus and the benefit of serial ferritin measurements: a case-based review. Clin Rheumatol. 2013; 3:899-904
- (7) Hayfa D, Fatima J, Ghribi M et al. Syndrome d'activation macrophagique et lupus érythémateux systémique. Rev Med Int. 2017; 38: 177-178
- (8) Henter JI, Horne A, Aricó M, HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48:124-31
- (9) Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2297-307