

# Syndromes hémophagocytaires

Jana Pachlopnik Schmid, Zurich

de reconnaître les cellules infectées ou malignes et aussi leur capacité de sécrétion de cytokines afin d'attirer et activer d'autres cellules du système immunitaire, par contre elles perdent leur cytotoxicité, leur aptitude à tuer les cellules cibles.

## Résumé

- Les syndromes hémophagocytaires sont des réponses immunitaires exagérées avec activation lymphocytaire et macrophagique potentiellement fatales, encore aujourd'hui insuffisamment reconnus. Souvent les traitements qui peuvent sauver la vie du patient ne sont pas mis en place assez tôt, voire pas du tout.
- Les infections virales (surtout le virus Epstein Barr, EBV) et d'autres facteurs peuvent déclencher un syndrome hémophagocytaire, acquis ou héréditaire.
- Les troubles fonctionnels des lymphocytes cytotoxiques chez les patients avec des formes héréditaires empêchent ou retardent l'élimination des cellules infectées et des cellules présentatrices d'antigènes. Ceci pourrait maintenir l'activation des lymphocytes cytotoxiques et être ainsi à l'origine de la réponse immunitaire exagérée qui caractérise le syndrome hémophagocytaire.
- Chez un patient avec fièvre prolongée ne répondant pas ou pas suffisamment aux traitements anti-infectieux, le syndrome hémophagocytaire doit être considéré dans le diagnostic différentiel. Les signes suspects sont la présence d'une (hépat-) splénomégalie et une bicytopenie. Une hyperferritinémie, hypertriglycémie et hypofibrinogénémie doivent alors être recherchées.

## 1. Introduction

Les syndromes hémophagocytaires sont caractérisés par une réponse immunitaire exagérée ou mal contrôlée, surtout de lymphocytes T et de macrophages. Cette réponse immunitaire exagérée déclenche une hypercytokinémie et une réponse inflammatoire excessive qui est à l'origine des anomalies cliniques et biologiques et qui peut avoir des conséquences fatales. Les syndromes hémophagocytaires sont associés à de différentes maladies. Ces dernières années se multiplient les arguments en faveur du fait que le syndrome d'activa-

tion macrophagique, décrit par les rhumatologues correspond à la même entité clinique que le syndrome hémophagocytaire apparaissant lors d'une hémophagocytose lymphohistiocytaire. Les syndromes hémophagocytaires peuvent donc avoir différentes causes, l'issue physiopathologique finale, en revanche, semble être commune à toutes les formes. Sur le plan de l'étiologie, on peut différencier les formes héréditaires des formes acquises.

## 2. Les syndromes hémophagocytaires héréditaires

### 2.1. Défaits génétiques

L'identification de mutations génétiques responsables des syndromes hémophagocytaires héréditaires a apporté un éclairage important dans la compréhension de la physiopathologie<sup>1</sup>. Pratiquement tous les défauts génétiques caractérisés à ce jour affectent le fonctionnement de la machinerie lytique des lymphocytes cytotoxiques T et/ou natural killer NK: ces cellules gardent leur capacité

La perforine et les granzymes contenus dans les granules cytotoxiques sont sécrétés dans l'espace intercellulaire au contact de la cellule tueuse avec une cellule cible (infectée ou maligne) (figure 1). Ce processus ressemble jusqu'à un certain point à la sécrétion des neuromédiateurs dans l'espace synaptique intermembranaire des neurones, raison pour laquelle la zone de contact entre la cellule cytotoxique et la cellule cible a été nommée «synapse immunologique». L'endocytose de la perforine et des granzymes dans la cellule cible déclenche son apoptose. Les mutations qui induisent un défaut de la perforine, entraînent un défaut de la cytotoxicité. Les cellules cibles ne peuvent pas être éliminées et maintiennent l'activation lymphocytaire.

Les syndromes hémophagocytaires héréditaires caractérisés par un défaut de la cytotoxicité lymphocytaire, peuvent être associés à des mutations dans le gène codant pour la perforine ou à d'autres mutations transmises selon un mode autosomique

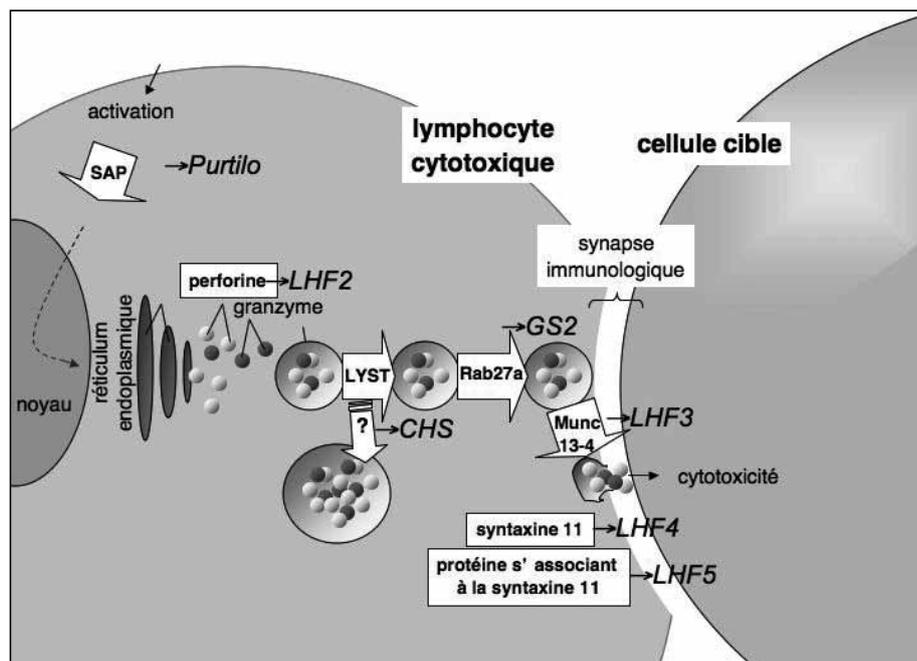


Figure 1: Défaits moléculaires décrits dans les syndromes hémophagocytaires héréditaires impliqués dans les différentes étapes de l'exocytose des granules cytotoxiques vers la cellule cible. CHS = syndrome de Chediak Higashi; LHF = Lymphohistiocytose familiale; GS2 = syndrome de Griscelli type 2.

récessif qui se caractérisent par un défaut de la sécrétion des granules contenant la perforine: mutations dans les gènes codant pour la protéine Munc13-4, Munc18-2, Syntaxine 11 (lymphohistiocytose familiale), Rab27a (syndrome de **Griscelli**) et CHS1/LYST (syndrome de **Chediak-Higashi**)<sup>1-4</sup>). Chez les patients avec un syndrome de **Purtilo** (ou X-linked lymphoproliferative syndrome, **XLP**), lié au chromosome X, il existe un défaut d'activation de lymphocytes cytotoxiques (XLP type 1) ou d'apoptose (XLP type 2)<sup>5, 6</sup>.

## 2.2. Physiopathologie

Les observations faites avec le modèle murin avec défaut d'activité cytotoxique mettent en évidence un rôle essentiel des lymphocytes **T cytotoxiques CD8<sup>+</sup>** et de la cytokine interféron gamma dans la physiopathologie du syndrome hémophagocytaire. Un défaut cytotoxique des lymphocytes qui devraient éliminer spécifiquement les cellules infectées ou malignes, empêche aussi l'élimination des cellules présentatrices d'antigènes. Il est probable que cette persistance de cellules présentatrices d'antigènes entretienne l'activation des lymphocytes cytotoxiques et provoque ainsi la sécrétion accrue et prolongée de cytokines. Ces cytokines, tout d'abord l'interféron gamma, activent les macrophages et entraînent la production d'autres cytokines pro-inflammatoires (par exemple TNF alpha et IL-18). L'élimination mutuelle entre les cellules lymphocytaires T (cytotoxiques et régulatrices) pourrait de plus être déficiente et maintenir l'inflammation.

## 2.3. Critères diagnostiques

Il n'existe pas de test spécifique pour confirmer ou exclure un syndrome hémophagocytaire. Le diagnostic est défini, selon l'étude européenne HLH 2004, par la présence d'au moins 5 des 8 critères suivants<sup>7</sup>:

1. fièvre
2. splénomégalie
3. bicytopénie: Hb < 90 G/l (< 100 G/l dans la période néonatale); plaquettes < 100 G/l; polynucléaires neutrophiles < 1.0 G/l
4. hypertriglycéridémie ( $\geq 3.0$  mmol/l, à jeun) et/ou hypofibrinogénémie (< 1.5 g/l)
5. hémophagocytose dans la moëlle osseuse, la rate ou les ganglions
6. hyperferritinémie ( $\geq 500$   $\mu\text{g/l}$ )
7. taux élevé de CD25 soluble plasmatique ( $\geq 2400$  UI/ml)

## 8. défaut de cytotoxicité des lymphocytes NK

Au cours d'un syndrome hémophagocytaire, les lymphocytes T (surtout CD8<sup>+</sup>) sont activés et se multiplient. Ces cellules peuvent **infiltrer pratiquement tous les organes** et induire, par la sécrétion de cytokines, une telle activation des macrophages (présents sur place, voire attirés par le processus) qu'il commencent à phagocyter d'autres cellules du système hématopoïétique - ce qui amène au phénomène de l'hémophagocytose. **Le dosage de la forme soluble du récepteur d'IL-2 (sCD25) permet d'objectiver l'activation des lymphocytes T**, celle du CD63 soluble, l'activation des macrophages. Les signes cliniques sont le reflet de cette infiltration cellulaire et des taux élevés de cytokines.

**Signes systémiques:** une **fièvre** (sans rythme circadien) et une altération franche de l'état général sont constamment présentes.

**Signes hématologiques:** les **cytopénies** sont aussi **quasi constamment présentes** et sont probablement attribuables aux taux élevés de TNF alpha et d'IFN gamma qui peuvent avoir un effet myélosuppresseur. L'hémophagocytose ne joue probablement qu'un rôle mineur dans la physiopathologie de ces cytopénies. L'infiltration tissulaire lymphocytaire et macrophagique contribue au développement de la splénomégalie et des adénopathies. L'hypersplénisme peut aggraver ces cytopénies. La survenue d'une hyperferritinémie est probablement multifactorielle, la sécrétion de ferritine par les macrophages activés pourrait y contribuer. Un myélogramme doit être réalisé afin d'objectiver l'hémophagocytose, d'exclure une hémopathie maligne et de détecter éventuellement des leishmania.

**Signes hépatiques:** une **atteinte hépatique est présente dans > 50% des cas** et peut se manifester par une **hépatomégalie**, un ictère, une **cytolyse hépatique** et/ou une **choléstase**. Une **hypoalbuminémie** peut de plus être présente. Les taux élevés de TNF alpha et d'autres cytokines pro-inflammatoires peuvent induire une diminution de la production d'albumine hépatique. L'hypofibrinogénémie est aussi le reflet d'un dysfonctionnement du foie. **Les taux élevés de TNF alpha inhibent la fonction de la lipopro-**

**téine lipase et causent l'hypertriglycéridémie.** L'infiltration lymphocytaire peut contribuer à une hépatite chronique avec fibrose périportale.

**Signes neurologiques:** la symptomatologie neurologique est très variable et peut aller d'une **atteinte méningée** discrète à une atteinte grave du système nerveux central avec des **crises convulsives et un coma**. Une atteinte neurologique isolée peut même précéder les symptômes systémiques du syndrome hémophagocytaire. Une **paralysie faciale** ou une atteinte d'autres nerfs crâniens ont également été décrits. L'infiltration lymphocytaire et, éventuellement, macrophagique pourrait expliquer ces symptômes. **TNF alpha et d'autres cytokines augmentent la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et stimulent la sécrétion de l'hormone antidiurétique, induisant une hyponatrémie qui favorise la genèse de crises convulsives.** Vu l'atteinte hématologique, l'hémorragie cérébrale est un diagnostic différentiel important. La ponction lombaire est indiquée selon le contexte clinique (symptomatologie neurologique, suspicion de forme héréditaire). L'imagerie (IRM cérébrale) peut montrer, sur les séquences en FLAIR, des anomalies de la substance blanche qui se trouvent le plus souvent dans les régions périventriculaires et dans le cervelet.

**Signes gastroentérologiques:** le début d'un syndrome hémophagocytaire est souvent marqué par une **diarrhée et des douleurs abdominales, nausées et vomissements.**

**Signes cardiovasculaires:** dans les formes les plus graves, une **insuffisance cardiaque est observée**, ce qui pourrait être le résultat de l'effet négatif du **TNF alpha** et probablement aussi de **l'IFN gamma** au niveau du myocarde et d'autre part de l'effet de l'hypovolémie due à la perméabilité capillaire.

**Signes dermatologiques:** dans 10-25% des cas, on observe une éruption cutanée fugace, non-spécifique, le plus souvent des **érythèmes** ou un **purpura**. Dans les atteintes les plus graves, des **oedèmes** (et une **ascite**) peuvent apparaître suite à l'**hypoalbuminémie**, à la **perméabilité capillaire** et/

<b>Maladies systémiques et inflammatoires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arthrite juvénile idiopathique à début systémique (maladie de Still)</li> <li>• Lupus érythémateux systémique</li> </ul>
<b>Maladies malignes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome non-hodgkinien</li> <li>• Maladie de Hodgkin</li> </ul>
<b>Infections*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus Epstein Barr (EBV)</li> <li>• Virus d'immunodéficience humaine (VIH)</li> <li>• Adénovirus</li> <li>• Mycobacterium tuberculosis et avium</li> <li>• Leishmania donovani</li> </ul>
<b>Médicaments/traitements</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-inflammatoires non stéroïdiens**</li> <li>• Agents immunosuppresseurs**</li> <li>• Chimiothérapie</li> <li>• Nutrition parentérale (lipides)</li> </ul>

**Tableau 1:** Conditions les plus fréquemment associées à un syndrome hémophagocytaire

\* Le syndrome hémophagocytaire semble être fréquemment déclenché par une infection, qu'il soit d'origine héréditaire ou acquise.

\*\* Surtout l'arthrite juvénile idiopathique à début systémique (maladie de Still) semble prédisposer, en cas de changement de traitement (p.ex. introduction d'anticorps anti TNF alpha), à déclencher, dans certains cas, un syndrome hémophagocytaire.

ou à l'insuffisance cardiaque éventuelle. Une biopsie cutanée est indiquée chez un enfant avec atteinte cutanée eczématoïde persistante afin d'exclure une histiocytose de Langerhans.

**Signes pulmonaires:** un épanchement pleural et un œdème pulmonaire peuvent survenir. Parfois, la radiographie pulmonaire met en évidence un syndrome interstitiel. Dans les atteintes les plus graves, une détresse respiratoire est possible. L'atteinte pulmonaire est probablement sous-estimée, vu la fréquence des complications pulmonaires (surtout hypertension artérielle pulmonaire) chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

**Signes rares:** de rares cas de syndrome néphrotique et de syndrome hémophagocytaire foetal ont été décrits.

### 3. Syndromes hémophagocytaires acquis

#### 3.1. Contexte clinique

Il est important de reconnaître (et de reconnaître tôt) les formes acquises, qui sont plus fréquentes et qui peuvent se manifester sous forme de syndrome hémophagocytaire discret et bénin mais qui peuvent évoluer vers une forme gravissime et fatale dans un délai de quelques heures et qui souvent ne sont pas diagnostiqués ou diagnostiqués trop tardivement. Les syndromes hémophagocytaires acquis sont souvent associés à une infection, à une

maladie maligne ou à une maladie inflammatoire chronique (tableau 1). Parmi les agents infectieux, le virus Epstein Barr (EBV) joue un rôle dominant et particulier.

Le diagnostic de syndrome hémophagocytaire (ou de syndrome d'activation macrophagique) chez un patient avec maladie inflammatoire systémique est délicat parce que certaines manifestations du syndrome hémophagocytaire peuvent mimer la maladie sous-jacente. Chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique (LES), la fièvre, la splénomégalie et les cytopénies sont fréquentes au cours d'une poussée de la maladie; il en est de même dans l'arthrite juvénile idiopathique à début systémique (maladie de Still) pour la fièvre, la splénomégalie, l'anémie et l'hyperferritinémie. Une augmentation soudaine des transaminases, une baisse du fibrinogène, une altération de l'état général, une normalisation de la thrombocytose ou de la neutrophilie dans le contexte d'une maladie fébrile, ainsi qu'une forte augmentation de la ferritine sont autant de signes d'alerte.

#### 3.2. Physiopathologie de syndromes hémophagocytaires acquis

Les mécanismes de la physiopathologie des syndromes hémophagocytaires acquis restent mal compris. La combinaison de facteurs environnementaux (en particulier les infections) avec des défauts ou dysrégulations au niveau du système immunitaire (primitives ou acquises) est probablement la condition nécessaire à l'origine du syndrome hémophagocytaire. Une diminu-

tion de l'activité cytotoxique des cellules NK a été démontrée chez certains patients atteints d'une arthrite juvénile idiopathique à début systémique (maladie de Still).

## 4. Thérapeutique

La réaction exagérée du système immunitaire et l'état clinique souvent précaire du patient nécessitent la mise en route rapide d'un traitement, dès confirmation du syndrome hémophagocytaire. Dans la plupart des cas, l'enquête étiologique n'a pas encore abouti à ce moment-là. Il est important, par contre, de rechercher les agents infectieux et de mettre en route un traitement anti-infectieux (éventuellement empirique). Un traitement symptomatique (transfusion de concentrés de thrombocytes et d'érythrocytes et de facteurs de coagulation tel que le fibrinogène) doit être mis en route. Par la suite, la prise en charge des syndromes hémophagocytaires diffère en fonction de leur sévérité et de leur étiologie héréditaire ou acquise.

#### 4.1. Traitement du syndrome hémophagocytaire héréditaire

Le traitement des syndromes hémophagocytaires héréditaires doit être envisagé en deux étapes. La première étape vise à obtenir une rémission. Les patients devraient être inclus dans des protocoles internationaux (HLH-2004 ou à partir de 2012 TREAT-HLH). Le protocole HLH-2004 associe l'étoposide (VP-16) aux corticoïdes et la cyclosporine<sup>7</sup>. L'étude TREAT-HLH vise à comparer ce traitement chimiothérapique à des protocoles d'immunothérapie avec des anticorps anti-lymphocytaires<sup>8, 9</sup> qui devraient mieux tenir compte du rôle physiopathologique du lymphocyte T dans la genèse du syndrome hémophagocytaire. Des injections intrathécales (corticoïdes, méthotrexate) sont ajoutées au traitement dans le cas d'atteinte neurologique grave ou dans le cas d'atteinte neurologique persistante sous traitement systémique. La deuxième étape du traitement est la greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques, à visée curative.

#### 4.2. Traitement du syndrome hémophagocytaire acquis

Le traitement vise tout d'abord l'élimination du facteur déclenchant: traitement de l'infection, arrêt de médicaments potentielle-

ment impliqués et intensification du traitement de la maladie inflammatoire sous-jacente. Souvent, un traitement par agent immunosuppresseur est nécessaire, classiquement en associant corticoïdes et cyclosporine. Quelques auteurs recommandent le recours aux immunoglobulines par voie intraveineuse<sup>10)</sup>. Dans quelques cas d'arthrite juvénile idiopathique à début systémique (maladie de Still), a été décrite une rémission induite par inhibiteurs du TNF alpha ou de l'IL-1<sup>11)</sup>. Contrairement aux formes héréditaires, les syndromes hémophagocytaires acquis sont *souvent* moins sévères et sans atteinte neurologique. Les traitements par le VP-16 et les anticorps anti-lymphocytaires sont rarement nécessaires.

#### 4.3. Perspectives thérapeutiques

Un traitement prometteur pour obtenir une rémission pourrait être la thérapie par anticorps anti-IFN gamma, vu les résultats encourageants obtenus dans les modèles murins<sup>12)</sup>. En ce qui concerne le traitement curatif, une correction du défaut cytotoxique par des moyens biotechnologiques a été obtenue au niveau cellulaire *in vitro*. Une thérapie génique pourrait théoriquement être envisagée. Ces études expérimentales pourraient à l'avenir modifier les concepts thérapeutiques des syndromes hémophagocytaires.

#### Références

- 1) Fischer A, Latour S, de Saint Basile G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19: 348–53.
- 2) Feldmann J, Callebaut I, Raposo G, et al. Munc13-4 is essential for cytolytic granules fusion and is mutated in a form of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL3). *Cell.* 2003; 115: 461–473.
- 3) Zur Stadt U, Schmidt S, Kasper B, et al. Linkage of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL) type-4 to chromosome 6q24 and identification of mutations in syntaxin 11. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 827–834.
- 4) Ménasché G, Feldmann J, Fischer A, et al. Primary hemophagocytic syndromes point to a direct link between lymphocyte cytotoxicity and homeostasis. *Immunol Rev.* 2005; 203: 165–79.
- 5) Rigaud S, Fondaneche MC, Lambert N, et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature.* 2006; 444: 110–114.
- 6) Pachlopnik Schmid J, Canioni D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP-deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP-deficiency). *Blood.* 2011, 117: 1522–9.
- 7) Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 48: 124–131.
- 8) Mahlaoui N, Ouachee-Chardin M, de Saint Basile G, et al. Immunotherapy of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins: a single-center retrospective report of 38 patients. *Pediatrics.* 2007; 120: e622–628.
- 9) Pachlopnik Schmid J, Moshous D, Boddaert N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Griscelli syndrome type 2: a single-center report on 10 patients. *Blood.* 2009; 114: 211–8.
- 10) Emmenegger U, Schaer DJ, Larroche C, et al. Hemophagocytic syndromes in adults: current concepts and challenges ahead. *Swiss Med Wkly.* 2005; 135: 299–314.
- 11) Wörner A, Schüep K, Sauvain MJ, et al. Successful treatment of macrophage activation syndrome as initial presentation of systemic onset juvenile idiopathic arthritis with interleukin-1-antagonist Anakinra in a 3 years old girl, Abstract an der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie, 2009.
- 12) Pachlopnik Schmid J, Ho CH, Chretien F, et al. Neutralization of IFN-gamma defeats haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. *EMBO Mol Med.* 2009; 1: 112–24.

*Les auteurs déclarent l'absence de conflit d'intérêts ou d'intéressement financier personnel lié à cet article.*

#### Correspondance

Dr. med Jana Pachlopnik Schmid, PhD  
Oberärztin und Forschungsgruppenleiterin  
Abteilung Immunologie/Hämatologie/KMT  
Universitäts-Kinderspital  
Steinwiesstr. 75  
8032 Zürich  
[jana.pachlopnik@kispi.uzh.ch](mailto:jana.pachlopnik@kispi.uzh.ch)