

La lymphohistiocytose hémophagocytaire. Cas clinique

Elodie Abrial

▶ **To cite this version:**

Elodie Abrial. La lymphohistiocytose hémophagocytaire. Cas clinique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01732397

HAL Id: hal-01732397
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732397

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2012

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Elodie ABRIAL

le 17 Décembre 2012

LA LYMPHOHISTIOCYTOSE HEMOPHAGOCYTAIRE

CAS CLINIQUE

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Kaminsky, Président

M. le Professeur Wahl, Membre du jury
M. le Professeur Feugier, Membre du jury
M. le Docteur Mattei, Directeur de thèse

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2012

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Elodie ABRIAL

le 17 Décembre 2012

LA LYMPHOHISTIOCYTOSE HEMOPHAGOCYTAIRE

CAS CLINIQUE

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Kaminsky, Président

M. le Professeur Wahl, Membre du jury
M. le Professeur Feugier, Membre du jury
M. le Docteur Mattei, Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT
Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen *Mission « sillon lorrain »* : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen *Mission « Campus »* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen *Mission « Finances » :* Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche »* : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1er Cycle : **Professeur Bruno CHENUEL**
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »

M. Christophe NÉMOS

- 2ème Cycle : **Professeur Marc DEBOUVERIE**
- 3ème Cycle :

« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »
« DES Spécialité Médecine Générale
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur Paolo DI PATRIZIO

- Filières professionnalisées : **M. Walter BLONDEL**
- Formation Continue : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
- Commission de Prospective : **Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT**
- Recherche : **Professeur Didier MAINARD**
- Développement Professionnel Continu : **Professeur Jean-Dominique DE KORWIN**

Assesseurs Relations Internationales Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERETVAUTRIN
- Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***

Professeur Ali DALLOUL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL
49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD
2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT
50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL
51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE
1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL
Professeur Christian de CHILLOU
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV
52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE
53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV
54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI
55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL
64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN
==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Médecine Générale
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***
Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Docteur Aude BRESSENOT
43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY
44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET
45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET
2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***
Madame Marie MACHOUART
46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteur Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)***
Docteur Lina BOLOTINE
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET
48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA
50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteur Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET
51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY
53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)***
Docteur Laure JOLY
54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3ème sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER
==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER
==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER
19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS
40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN
60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND
61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK
64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA
65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN
66ème section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON
Docteur Pascal BOUCHE

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (USA)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de WUHAN (CHINE)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

A mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Pierre KAMINSKY,

Professeur de Médecine Interne ; Gériatrie et Biologie du Vieillissement ; Médecine Générale ; Addictologie

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon profond respect.

A mes membres du jury,

Monsieur le Professeur Denis WAHL,

Professeur de Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER,

Professeur d'Hématologie ; Transfusion

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements et le témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Pascal MATTEI,

Praticien Hospitalier en Diabétologie ; Nutrition ; Hépato-Gastro-Entérologie

Je tiens à vous témoigner ma gratitude et mon respect pour m'avoir accompagnée durant tout mon travail de rédaction. Veuillez acceptez mes plus sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Ce jour est naturellement un moment majeur dans ma vie et représente l'entrée dans ma vie professionnelle en tant que Docteur en Médecine et je voulais en profiter pour remercier tous ceux qui m'ont soutenue, de façon directe ou indirecte, dans mon travail ainsi que tout au long de mes années d'étude.

A mon conjoint David et à ma fille Clara, pour leur patience, leur amour et leur aide.

A ma maman, pour sa confiance, son soutien et son aide tout au long de mon cursus universitaire.

A mes beaux-parents, pour leur accueil au sein de leur famille (et de leur maison...), leur bonne humeur et leur humour...

A mon futur enfant, pour m'avoir accompagnée dans mes moments de découragements par le biais de ses petits coups de pied.

A mon papa.

A Philippe.

SERMENT

" Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leur convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.
Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.
J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. "

TABLE DES MATIERES

1) INTRODUCTION (page 13)

2) CAS CLINIQUE (page 14)
- A. Observation (page 14)
- B. Discussion du cas clinique (page 18)
  - a) synthèse du cas clinique (page 18)
  - b) diagnostics différentiels (page 19)
  - c) diagnostic positif (page 21)
  - d) commentaires sur la stratégie diagnostique (page 21)

3) LA LYMPHOHYSTIOCYTOSE HEMOPHAGOCYTAIRE (page 22)
- a) Historique (page 22)
- b) Epidémiologie, classification et terminologie (page 24)
- c) Signes cliniques (page 29)
- d) Critères biologiques (page 30)
- e) Cytologie et histologie (page 32)
- f) Physiopathologie (page 35)
- g) Critères diagnostiques (page 42)
- h) Diagnostics différentiels (page 43)
- i) Traitement et pronostic (page 44)

4) SYNTHESE (page 46)

5) CONCLUSION (page 48)

6) BIBLIOGRAPHIE (page 49)

1) INTRODUCTION :

La lymphohystiocytose hémophagocytaire (LHH) est un désordre histiocytaire rare dont la fréquence est sous-estimée. Elle est caractérisée par une inflammation sévère ainsi qu'un orage cytokinique dus à une réponse immunitaire massive mais inefficace à différents antigènes.

C'est une maladie où le pronostic vital est souvent engagé mais dont les caractéristiques cliniques et biologiques sont communes à d'autres syndromes.

Nous avons eu l'opportunité d'observer un cas de LHH dans le service de médecine interne de l'hôpital Saint Charles à Saint Dié, cas clinique que nous décrirons dans ce travail.

A l'occasion de cette observation privilégiée, et d'une revue bibliographique, nous tenterons de dresser un panorama de cette affection rare mais potentiellement redoutable, en insistant sur les explorations et actions thérapeutiques à mettre en oeuvre pour permettre un diagnostic le plus précoce possible.

2) CAS CLINIQUE :

A. Observation

Mme S. est née le 22 Mars 1943.

Ses **antécédents** se résument à :

- Un goître thyroïdien
- Une pneumopathie droite
- Un diabète non-insulino-dépendant
- Une hypertension artérielle

Et son **traitement habituel** est :

- Acarbose
- Metformine
- Aténolol
- Lévothyroxine
- Furosémide-Spironolactone
- Moxonidine

première hospitalisation du 28/11/2009 au 10/12/2009 :

Mme S. a été adressée par son médecin traitant pour un amaigrissement de 6 kilos en un an, avec anorexie, nausées et asthénie depuis 15 jours associées à un syndrome inflammatoire biologique. Depuis la veille, une hyperthermie supérieure à 39°C s'ajoute au tableau clinique.

A son arrivée dans le service, cliniquement, la patiente est en bon état général, elle pèse 63 kgs.
On note une hyperthermie à 38°C, un volumineux goître thyroïdien, des examens cardio-vasculaire, pulmonaire et neurologique normaux, une sensibilité abdominale sans organomégalie ainsi qu'une douleur lombaire haute.

Les examens complémentaires réalisés sont les suivants :

- ECG normal
- radiographie pulmonaire : séquelles de pneumopathie droite, gros hile droit
- bandelette urinaire négative
- biologie sanguine à l'entrée
  - numération formule : hyperleucocytose à 22 G/L dont 15 G/L de neutrophiles, hémoglobine normale à 12,1 g/dL, plaquettes augmentéées à 601 G/L.
  - CRP élevée à 377 mg/L.
  - fibrinogène à 7,2 g/L.
  - hyponatrémie à 130 mmol/L, hypochlorémie à 88 mmol/L, hypoalbuminémie à 29,3 g/L.
  - gammaGT augmentées à 77 UI/L, phosphatases alcalines augmentées à 157 UI/L.
  - hémocultures négatives.

Dès le lendemain, sans modification clinique notable, on note la diminution des globules blancs à 12 G/L et celle des plaquettes à 443 G/L et l'apparition d'une anémie à 10,6 g/dL, microcytaire. La concentration sérique en triglycérides est normale.

Le 1/12, Mme S. est toujours fébrile à 38,5°C, l'échographie cardiaque est normale, l'éléctrophorèse des protéines sériques confirme l'hypoalbuminémie et oriente vers un profil inflammatoire.
Devant les douleurs lombaires, est réalisée une radiographie de la colonne vertébrale qui montre un tassement vertébral T8.

Le 2/12, biologiquement, on note essentiellement une majoration de la cholestase.

- Une échographie thyroïdienne est réalisée, montrant un goître hétéronodulaire bilatéral diffus plongeant dans le thorax.
- Un scanner thoraco-abdomino-pelvien met en évidence la présence de nodules sous-pleuraux notamment axillaire droit de 15mm de diamétre et basal homolatéral de 11mm de diamètre et plusieurs petits nodules disséminés dans le parenchyme pulmonaire, infracentimétriques.

Le 7/12, l'anémie se majore à 9,3 g/dL ainsi que l'hypoalbuminémie à 18,4 g/L, la CRP est toujours à 290 mg/L.

- Une biopsie des artères temporales conclue à une discrète endartérite non spécifique.

- Une scintigraphie osseuse objective un "aspect hétérogène le long du rachis avec fixation inhabituelle sur les côtes. Foyers postérieurs sur les côtes à gauche et sur le tiers supérieur des humérus avec des images hétérogènes sur les fémurs pour lesquels un contrôle ultérieur paraît souhaitable afin de ne pas méconnaître une dissémination actuellement infrascintigraphique."

Dès le 7/12, la patiente est apyrétique, le diabète est bien équilibré avec l'introduction de répaglinide (arrêt de l'acarbose et de la métformine) et la patiente est autorisée à retourner à son domicile le 10/12.

deuxième hospitalisation du 26/12/2009 au 30/12/2009 :

Mme S. est réhospitalisée devant la majoration de son syndrome inflammatoire biologique, une hyperthermie importante supérieure à 39°C, et une nette altération de son état général (asthénie, anorexie).
Biologiquement le 23/12, on notait une anémie à 9,5 g/dL microcytaire, une neutrophilie, une vitesse de sédimentation majorée à 120 mm/h, une hyponatrémie à 126 mmol/L et une ferritine à 2497 ng/ml.

A son arrivée dans le service, Mme S. a une température à 39,4°C, une saturation en air ambiant à 87%, l'auscultation cardio-pulmonaire et l'examen abdominal sont sans particularité, la patiente est désorientée.
A la biologie sont constatés :

- Une anémie aggravée à 9 g/dL accompagnée d'une neutrophilie à 25 G/L.
- Un fibrinogène augmenté à 13,8 g/L, une VS à 120 mm/h et une CRP à 484 mg/L.
- Une hyponatrémie à 126mmol/L.
- Une cholestase avec augmentation des gammaGT à 155 UI/L et des phosphatases alcalines à 24 UI/L.
- Une hyperferritinémie à 2497 ng/ml.

Une antibiothérapie probabiliste par céfotaxime et amikacine par voie intra-veineuse est instaurée. La patiente bénéficie d'une oxygénothérape à 0,5 L/min.

Le 26/12 au soir, Mme S. présente une tachycardie jonctionnelle traitée par enoxaparine 50 et une ampoule de digoxine. L'échographie cardiaque et le holter sont sans particularité.
Une radiographie pulmonaire est réalisée et retrouve une pneumopathie atypique (nodules disséminés) droite d'où l'ajout de lévofloxacine.

Toutes les hémocultures reviennent négatives ainsi que l'examen cytobactériologique des urines et l'IDR. Les sérologies *Chlamydia pneumoniae*, syphilis, CMV, toxoplasmose, EBV, hépatites B et C, et HIV sont négatives. Le sérodiagnostic pour *Yersinia* et la sérologie des staphylococcies sont négatifs également.

Le 30/12, Mme S. est très somnolente, elle présente une anémie à 6,4 g/dL et une thrombopénie à 30 G/L, l'échographie cardiaque ne retrouve pas d'endocardite et la ponction lombaire est normale.

Très rapidement, Mme S. se dégrade et elle décède le 30/12/2009.

Un myélogramme et une biopsie hépatique sont réalisés post-mortem afin d'essayer de connaître la cause du décès. Le myélogramme retrouve une moelle riche avec :

- aspect nécrotique et syndrome d'activation macrophagique.
- érythroblastopénie modérée.
- infiltration métastatique évoquant un adénocarcinome.

La biopsie hépatique retrouve une discrète lésion de portite.

L'autopsie ne sera pas réalisée.

B. Discussion du cas clinique

a) synthèse du cas clinique :

Il s'agit de l'observation d'une femme de 66 ans, diabétique, hypertendue, présentant une hyperthermie associée à une asthénie, une anorexie, un amaigrissement progressif et des lombalgies.

L'examen initial est pauvre, ne trouvant qu'un goître thyroïdien.
Initialement la biologie ne permet pas d'orienter le diagnostic, n'objectivant qu'un syndrome inflammatoire important mais non spécifique.

L'évolution est marquée par l'apparition d'une bicytopénie (anémie et thrombopénie), d'une cytolyse et d'une cholestase et une hyperferritinémie est mise en évidence. Une désorientation temporospatiale évoque une composante neurologique.
Le décès survient rapidement malgré une antibiothérapie probabiliste à large spectre et des manoeuvres de réanimation.

Le myélogramme post-mortem montre une hémophagocytose et un infiltrat de cellules carcinomateuses.

b) diagnostics différentiels :

Dans un premier temps, l'hyperthermie prolongée associée à la neutrophilie et à l'importante augmentation de la CRP pouvait évoquer une infection :

- **les infections bactériennes** : la tuberculose, la brucellose, les fièvres typhoïde et paratyphoïde, la maladie des griffes du chat ou encore la maladie de Lyme. Cependant les hémocultures et urocultures sont négatives, les explorations morphologiques ne permettent pas de mettre en évidence un foyer infectieux profond. En particulier il n'y a pas d'argument pour une endocardite, une spondylodiscite ou une infection urinaire. Une tuberculose peut aussi être éliminée.

- **les infections virales** : la mononucléose infectieuse, une infection à CMV, une hépatite ou une infection à VIH. Toutes les sérologies sont revenues négatives.

- **les infections parasitaires** telles que la toxoplasmose et le paludisme. La première est négative et la deuxième hypothèse n'a pas été recherché en parallèle avec l'interrogatoire (pas de voyage récent).

- **les infections fongiques** : les hémocultures sur Sabouraud sont toutes négatives.

Dans un second temps, les étiologies inflammatoires ont été évoquées :

- **les maladies systémiques** telles que le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn etc... mais aucun argument clinique n'étayait cette hypothèse. La maladie de Horton a tout de même été éliminée suite à la réalisation d'une biopsie des artères temporales.

- **une maladie de Still** aurait pu être évoquée mais on ne notait ni symptôme ORL, ni rash cutané, ni arthrite.

De même on pouvait évoquer une hémopathie ou une pathologie tumorale :

- **une leucémie aigüe** : mais il n'y avait pas de blastes circulants ni au myélogramme.
- **un lymphome** : mais il n'y avait pas d'adénopathies le faisant suspecter au scanner et la biopsie hépatique est revenue négative.
- **une tumeur maligne** : le PET scanner aurait sûrement été l'examen le plus informatif mais la patiente est décédée avant sa réalisation.

Enfin, il est raisonnable d'éliminer certaines causes de fièvre prolongée beaucoup plus rares :

- **une atteinte du système nerveux central** tel qu'un hématome sous-dural mais l'histoire de la maladie et la clinique ne l'évoquaient en rien.
- **une cause endocrinienne** telle qu'une hyperthyroïdie (peu de signes cliniques et biologiques en sa faveur) , un phéochromocytome (rien ne le laissait soupçonner) ou un diabète insipide (pas de polyuro-polydipsie).
- **une cause médicamenteuse** : rien ne le laissait envisager à l'interrogatoire.

c) diagnostic positif :

L'ensemble du tableau clinique et les données post-mortem permettent de poser le diagnostic rétrospectif de lymphohistiocytose hémophagocytaire sur les arguments suivants :

- présence d'une hyperthermie
- bicytopénie : anémie inférieure à 9g/dL et thrombopénie inférieure à 100 G/L
- hyperferritinémie supérieure à 500 microg/L
- hémophagocytose au myélogramme

malgré l'absence d'hypertriglycéridémie (sur le bilan biologique initial). Les autres critères proposés ne sont pas de pratique courante (cf infra).
Nous proposons l'association d'une LHH à une tumeur adénocarcinomateuse. Malheureusement l'origine de la tumeur n'a pu être déterminée.

d) commentaires sur la stratégie diagnostique :

Une analyse critique du cas clinique soulève le problème de la difficulté du diagnostic de LHH en pratique quotidienne, diagnostic souvent posé avec retard. Sans doute, plusieurs examens auraient pu être réalisés plus tôt.

Ainsi, Mme S., lors de la première hospitalisation , présentait une hyperthermie prolongée puis rapidement après une anémie. Après élimination d'une cause infectieuse et devant l'amélioration clinique, elle était rentrée à domicile dans l'attente d'explorations complémentaires prévues à distance.

Lors de sa réhospitalisation, cependant, l'évolution rapidement inquiétante avec la notion d'hyperferritinémie et d'anémie aurait pu orienter le diagnostic : un myélogramme aurait certainement pu être proposé. Il aurait permis non seulement de poser probablement le diagnostic d'hémophagocytose, mais aussi d'orienter sa cause vers une étiologie néoplasique.

Nous essaierons, à la fin de ce travail, de proposer, à partir de ce cas clinique, une démarche diagnostique simple.

3) LA LYMPHOHISTIOCYTOSE HEMOPHAGOCYTAIRE :

a) Historique :

La lymphohisticytose hémophagocytaire (LHH) est un terme assez récent désignant un syndrome complexe et méconnu. Les progrès en hématologie et en immunologie ont débuté à la fin du dix-neuvième siècle et ont rapidement évolué tout au long du vingtième siècle avec une modification nosologique progressive.

Nous allons tout d'abord étudier les grandes étapes de cette découverte :

- 1887 : découverte des « macrophages » par Metchinikoff au niveau des ganglions, du foie et des poumons, désignant de grandes cellules phagocytaires.

- 1924 : rassemblement par Aschoff des différentes populations macrophagiques sous le terme de « système réticulo-endothélial ».

- 1939 : SOTT R.B. et ROBB-SMITH A.H.T. (1) décrivent à partir de dix observations une entité anatomoclinique appelée «réticulose médullaire histiocytaire». Cette dernière traduit l'infiltration médullaire et viscérale par des macrophages présentant des propriétés d'hémophagocytose.
Cette maladie touchait des adultes sans prédominance de genre et associait une fièvre, un amaigrissement, une hépatosplénomégalie, des adénopathies disséminées ainsi qu'une pancytopénie au niveau biologique. Le pronostic était alors péjoratif.

- 1952 : FARQUHAR et CLAIREAUX découvrent la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale, de transmission autosomale récessive, souvent associée à une consanguinité parentale.

- 1956 : MARSHALL A.H.E. ajoute une cholestase au syndrome décrit en 1939.

- 1962 : GRENNBERG E. apporte un outil diagnostique précoce majeur de la «réticulose médullaire histiocytaire» : l'étude de l'aspiration de la moelle osseuse du vivant du malade.

- 1965 : une étiologie infectieuse est évoquée par BOAKE W.C. devant la survenue successive d'une «réticulose médullaire histiocytaire» chez un père et son fils.
De même en 1967, ZINKHAM W.H. décrit la survenue de cette «réticulose médullaire histiocytaire» (RMH) chez 21 nouveau-nés atteints de rougeole congénitale, faisant également évoquer une origine infectieuse à cette RMH. J'ajoute qu'en 1975, CHANDRA P. décrit une RMH associée à une tuberculose ainsi qu'une seconde sans étiologie retrouvée mais toutes deux réversibles.

• 1969 : RAPPAPORT H.(3) introduit le terme général d'«histiocytose maligne» pouvant toucher l'enfant ou l'adulte et il décrit une forme à début cutané et une forme viscérale.

• 1979 : RISDALL R.J. (2) observe une série de 19 patients et en extrait une entité plus précise. L'avancée est majeure car ses observations se différencient de l'histiocytose maligne du fait de la réversibilité de la prolifération systémique d'histiocytes. Quinze cas sont associés à une infection virale documentée d'où la définition du «syndrome hémophagocytaire associé aux virus» repris par la suite sous le terme élargi de syndrome d'activation macrophagique ou lymphohistiocytose hémophagocytaire.

• 1984 : RISDALL R.J. décrit par la suite ce même syndrome associé à une infection bactérienne et utilise le terme de «syndrome hémophagocytaire associé aux bactéries».

• 1987 : devant la multiplication des descriptions d'étiologies infectieuses et non-infectieuses de ce syndrome, CHAN J.K.C. suggère l'appellation plus générale de «syndrome hémophagocytaire réactionnel».

• 1991 : l'histiocyte society classe les différentes pathologies prolifératives histiocytaires (7) en se basant sur des critères anatomopathologiques. Trois groupes d'histiocytoses sont décrits :

- classe 1 : les histiocytoses de Langerhans.
- classe 2 : les histiocytoses avec cellules phagocytaires mononucléées autres que les cellules de Langerhans.
- classe 3 :les désordres histiocytaires malins.

• 1991 : WONG et al (4) décrivent un cas de lupus actif avec syndrome hémophagocytaire dans la moelle osseuse.

• 1995 et 1997 : définition plus générale de l'«autoimmune associated hemophagocytic syndrome»(5-6), c'est-à-dire un syndrome hémophagocytaire réactionnel à d'autres maladies auto-immunes que le lupus.

Par la suite, la classification s'est précisée par le biais des nouvelles techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire. Je dois préciser que j'ai privilégié la dénomination lymphohistiocytose hémophagocytaire car dans les articles en langue française le terme de syndrome d'activation macrophagique est souvent utilisé alors qu'en anglais ce terme désigne une classe particulière de lymphohistiocytose hémophagocytaire comme vous le verrez par la suite.

b) Epidémiologie, classification et terminologie :

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) se définit par un syndrome clinique et biologique dû à une stimulation excessive du système immunitaire en réponse à différents antigènes.

La LHH peut être associée à de nombreuses maladies ayant des caractéristiques cliniques et biologiques similaires, expliquant la difficulté de son diagnostic. En outre, les étiologies de la LHH sont variées et multiples : génétique, infectieuse, néoplasique, auto-immune ou encore médicamenteuse.

La LHH peut survenir à tout âge avec une légère prédominance masculine (sex-ratio de 1,5 à 2,5)(8). Sa prévalence est mal connue. L'incidence globale au Japon a été estimée à 51,7 cas par an (pédiatriques et adultes)(9). Pour les formes pédiatriques, une série suédoise évalue l'incidence à un cas annuel par million d'enfants. La prévalence calculée à partir des prélèvements médullaires est estimée entre 0,8 et 1%(8, 10).

La LHH peut être scindée en deux groupes : les formes primaires ou génétiques et les formes secondaires ou acquises. Elles sont résumées dans le tableau 1 (93) :

Table 1. Classification and underlying conditions of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

Genetic HLH

- Familial HLH (Farquhar disease*)
  - Known gene defects (perforin, munc 13-4, syntaxin 11)
  - Unknown gene defects
- Immune deficiency syndromes
  - Chédiak-Higashi syndrome (CHS)
  - Griscelli syndrome (GS)
  - X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP)

Acquired HLH

- Exogenous agents (infectious organisms, toxins)
  - Infection-associated hemophagocytic syndrome (IAHS)
- Endogenous products (tissue damage, metabolic products)
- Rheumatic diseases
  - Macrophage activation syndrome (MAS)
- Malignant diseases

* Familial HLH was first described by Farquhar and Claireaux in 1952

Tableau 1 : classification des LHH
(KUMAKURA S. Hemophagocytic syndrome. Internal Medicine, 2005 Apr ; 44(4) : 278-80.)

1. les formes génétiques : plusieurs pathologies sont incluses dans ce groupe et concernent le système immunitaire. Elles sont caractérisées par une activation macrophagique et lymphocytaire T fréquemment déclenchée par une infection intercurrente. Les différents gènes impliqués sont décrits dans le tableau 2 (93).
Les formes génétiques sont surtout décrites chez de jeunes patients et actuellement quatre syndromes sont individualisés de façon certaine :

- ***la lymphohistiocytose familiale (LHF***) : la plus fréquente des quatre, touchant des enfants d'un âge moyen de deux mois, de transmission autosomique récessive et décrite dès 1952.

Elle se déclare le plus souvent au cours d'une infection virale et évolue vers le décès le plus fréquemment en l'absence de traitement. Tout cas de LHH chez l'enfant associé à une consanguinité ou à des antécédents familiaux impose une recherche génétique de LHF.

Actuellement, plusieurs mutations ont été identifiées notamment au niveau du gène de la perforine dans environ 40% des cas familiaux étudiés (11). Dans ces cas, la perforine anormale entraine un défaut de toxicité des lymphocytes CD8+ et *in fine* à un défaut de lyse des cellules présentatrices d'antigène.

D'autres mutations ont été identifiées au niveau des gènes de la protéine Munc et de la syntaxine avec pour conséquence dans tous les cas des défauts de la fonction cytotoxique des cellules.

- ***le syndrome de Chediak-Higashi*** se traduit cliniquement par un albinisme partiel, cutané et oculaire et il s'associe à un déficit immunitaire T cytotoxique et NK. Le pronostic vital des enfants atteints qui déclarent une LHH est très souvent engagé.

La protéine touchée dans ce syndrome est appelée LYST (LYSosomal Trafficking regulator) et joue un rôle dans l'adressage des protéines intracellulaires (comme la perforine) entrainant donc une dérégulation du système immunitaire.

- ***le syndrome de Griscelli*** est assez semblable au syndrome de Chediak-Higashi. Les mutations géniques concernent la myosine 5A et la protéine RAB27A impliquées dans le trafic intracellulaire.

- ***le syndrome de Purtilo (X-linked lymphoproliferative syndrome)*** est un déficit immunitaire rare (1/1000000 de garçons) caractérisé par une susceptibilité accrue à l'infection EBV (12). La moitié des patients présentent des symptômes avant tout contact avec l'EBV (hypogammaglobulinémie, lymphome B) mais sans traitement l'évolution est marquée par la survenue d'une mononucléose infectieuse fatale. La mortalité spontanée est de 100% avant 40 ans sans greffe de moelle osseuse. La mutation est située sur le bras long du chromosome X codant pour une protéine (SLAM-associated protein) exprimée dans les lymphocytes T (13). Cette mutation entrainerait une activation lymphocytaire de type Th1, pouvant expliquer la fréquence de la LHH dans cette maladie.

Toutes ce pathologies génétiques ont donc en commun une activation primitive lymphocytaire T souvent déclenchée par une infection opportuniste, généralement virale, avec pour conséquence une hyperproduction cytokinique pro-inflammatoire puis une activation macrophagique.

Table 2. Genetic defects in hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Disease	Chromosome Location	Associated Gene	Gene Function
FHLH-1	9q21.3-22	Not known	Not known
FHLH-2	10q21-22	PRF1	Induction of apoptosis
FHLH-3	17q25	UNC13D	Vesicle priming
FHLH-4	6q24	STX11	Vesicle transport; t-SNARE
GS-2	15q21	RAB27A	Vesicle transport; small GTPase
CHS-1	1q42.1-q42.2	LYST	Vesicle transport; not further defined
XLP	Xq25	SH2D1A	Signal transduction and activation of lympho-cytes

Tableau 2 : défauts génétiques dans la LHH
(KUMAKURA S. Hemophagocytic syndrome. Internal Medicine, 2005 Apr ; 44(4) : 278-80.)

2. les formes acquises :

- ***les LHH post-infectieuses*** : quasiment toutes les infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires peuvent être associées à une LHH (14). Environ la moitié de ces cas est due à la famille des herpès virus selon les séries publiées (tableau 3).
Il faut insister sur le fait que l'agent infectieux peut déclencher la LHH sur un terrain génétique particulier (cf formes génétiques) ou sur un terrain immunitaire affaibli comme chez les patients traités par immunosuppresseur par exemple. En outre, l'immunosuppression déclenchée par la LHH peut favoriser une infection opportuniste et rendre le diagnostic étiologique impossible.
Concernant le cas particulier du VIH, dans une étude rétrospective (15), environ 0,6% des patients développent une LHH et généralement dans des stades avancés de la maladie (16).

- ***les LHH associées à une néoplasie*** : la plus fréquente est le lymphome de haut grade de malignité (17-18) de différents types mais essentiellement (70%) non hodgkinien de phénotype T ou NK. En outre, dans la série de Su et al (19), 15 patients sur 23 atteints de lymphome avec LHH avaient un lymphome T associé à l'EBV. Pour les lymphomes B, la fréquence de la LHH n'est que de 7 cas sur 105 dans la série de Miyahara et al. (20).
D'autres néoplasies peuvent être associées à la LHH telles que des hémopathies diverses (leucémies, myélome, myélodysplasie...) ou des tumeurs solides (carcinome gastrique ou colique, thymome, sarcomes, mélanomes, cancer pulmonaire à petites cellules, tumeurs germinales...). L'analyse cumulée des 8 plus grandes séries publiées, avec plus de 300 patients, montre 20% de lymphomes et 10% d'autres néoplasies (tableau 3).

- ***les LHH associées à une maladie systémique*** ou syndrome d'activation macrophagique (SAM) : les étiologies sont diverses comme le lupus érythémateux systémique (2,4% de SAM chez 250 patients lupiques suivis pendant 3,5 ans (21)), la connectivie mixte, la sclérodermie, la maladie de Still, la maladie de Weber-Christian, la maladie de Horton, la polyarthrite rhumatoïde... On retrouve une maladie systémique chez 7,2% des patients (tableau 3).
Le syndrome d'activation macrophagique révèle parfois la maladie auto-immune.

- ***autres étiologies*** : la prise de certains médicaments tels que la phénytoïne ou l'acide valproïque, la nutrition parentérale avec des solutés lipidiques voire une transfusion ou une vaccination peuvent être à l'origine de LHH.

TABLEAU II. — ÉTIOLOGIES. MÉTA-ANALYSE DES 8 PLUS GRANDES SÉRIES DE SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE.

SÉRIE [RÉFÉRENCE]	RISDALL [1]	REINER [2]	ALBERT [7]	TIAB [8]	SAILLER [5]	WONG [4]	TSUDA [6]	KAITO [9]	TOTAL	(POURCENTAGE)
	1979	1988	1992	1996	1997	1992	1997	1997		
Nombre de patients	19	23	45	23	99	40	23	34	306	
Enfants/adultes	6/13	0/23		6/17	9/90	3/37	0/23	1/33		
INFECTION VIRALE	15	10	17	5	12	4	20	4	87	28,4 p. 100
HSV	1	4	3	0	1	0	0	0	9	2,9 p. 100
EBV	1	1	4	1	4	1	7	2	21	6,9 p. 100
CMV	10	7	5	2	5	0	3	0	32	10,5 p. 100
HIV	0	2	3	5	16	1	0	0	27	8,8 p. 100
AUTRE INFECTION	0	10	10	5	26	10	0	2	63	20,6 p. 100
Bactérie	0	6	7	0	17	10	0	0	40	13,1 p. 100
Mycobactérie	0	0	0	5	2	0	0	0	7	2,3 p. 100
Parasite/champignon	0	4	3	0	7	0	0	2	16	5,2 p. 100
NÉOPLASIE	0	6	18	13	27	18	4	5	91	29,7 p. 100
Lymphome	0	3	9	11	18	16	2	2	61	19,9 p. 100
Autre hémopathie	0	2	9	2	7	1	1	3	25	8,2 p. 100
Cancer solide	0	1	0	0	2	1	1	0	5	1,6 p. 100
MAL. SYSTÉMIQUE	1	6	3	0	3	4	3	2	22	7,2 p. 100
SANS ÉTIOLOGIE	4	2	7	2	16	2	2	20	55	18,0 p. 100
HÉRÉDITAIRE	5	0	10	4	0	0	0	0	19	6,2 p. 100
PRONOSTIC FATAL	6	7	28	17	49	18	5	20	150	49 p. 100

Tableau 3, Etiologies de la LHH (analyse des huit plus grandes séries) ((83)BEN DHAOU HMAIDI B. and al. Hemophagocytic Syndrome : report of four cases. Tunis Med. 20011 Jan ; 89(1) : 70-5.)

c) signes cliniques :

Les principaux signes cliniques sont la fièvre constante et l'hépatosplénomégalie.
En effet, la LHH est un syndrome caractérisé par la survenue brutale d'une fièvre intense à 39-40°C associée à une importante altération de l'état général et à une déshydratation, répondant mal aux antibiotiques.

L'infiltration macrophagique des différents tissus se traduit par une organomégalie ainsi que par l'apparition de multiples adénopathies (hépatosplénomégalie dans 40 à 70 % des cas, d'importance variable, et des adénopathie périphériques dans 30 à 70 % des cas selon l'analyse des huit plus grandes séries (22).

En outre, on peut observer une éruption cutanée morbilliforme dans 10 à 20% des cas, des signes digestifs variés et non spécifiques (nausées, douleurs abdominales, diarrhée...), des signes neurologiques surtout chez les enfants (convulsions, irritation méningée, signes de localisation) et des signes pulmonaires également plus fréquents chez les jeunes patients (dyspnée et toux avec image d'infiltrat ou de pleurésie à la radiographie pulmonaire).

Enfin, peuvent exister des signes de défaillance multiviscérale (hémorragie viscérale, ictère, collapsus, détresse respiratoire) dans les LHH fulminantes ou résistantes aux traitements, faisant évoquer un choc septique.

Tous ces signes ne sont pas spécifiques à la LHH et peuvent orienter vers d'autres étiologies.
C'est pour cela qu'il faut également prendre en compte des signes biologiques, qui associés à la clinique, détermineront plus précisément le syndrome de la LHH.

d) critères biologiques :

- **les cytopénies** : signe le plus fréquent avec notamment une thrombopénie souvent inférieure à 100 G/L ou une bicytopénie (thrombopénie et neutropénie) pouvant aller jusqu'à la pancytopénie.

L'anémie, souvent plus tardive,est normochrome, normocytaire et arégénérative avec parfois des signes d'hémolyse.
Dans une étude concernant 65 patients, une bicytopénie était présente chez la moitié d'entre eux lors du diagnostic (23) mais ce signe biologique n'est pas spécifique de la LHH.

- **la ferritine** : une hyperferritinémie dépassant les 1000 ng/ml est un critère important dans la reconnaissance du diagnostic de LHH.

Une étude faite au Texas démontre qu'un taux de ferritine supérieur à 10 000 ng/ml est sensible à 96 % et spécifique à 96% (24). Dans l'étude citée ci-dessus (23), une hyperferritinémie supérieure à 500 ng/ml était présente chez la moitié des patients au moment du diagnostic.

- **les triglycérides** : l'hypertriglycéridémie est très fréquente dans la LHH et sa prévalence est évaluée entre 60 et 100% selon les études (25). Elle est un critère à la fois diagnostique et pronostique : l'évolution favorable de la LHH est corrélée à la baisse de l'hypertriglycéridémie.

Selon le protocole diagnostique de 2004, on considère l'hypertriglycéridémie évocatrice de LHH supérieure ou égale à 265 mg/dl (26).

- **l'atteinte hépatique** : elle est le troisième élément biologique le plus fréquent (67 % des cas dans la revue établie par Karras et Hermine). L'augmentation des transaminases est souvent précoce alors que la cholestase est plutôt tardive (27).

- **les LDH** : leur augmentation est quasi constante et supérieure à 1000 UI/L(27).

- **la natrémie** (48) : l'hyponatrémie est fréquemment observée dans tous les types de LHH et est très discriminante dans le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique. Plusieurs origines sont évoquées comme le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones anti-diurétiques ou encore une dysfonction tubulaire due à l'hypersécrétion de cytokines notamment le TNF alpha.

- **l'hémostase** : il peut exister dans 60 à 70% des cas (27) un allongement du TP ou du TCA ainsi qu'une hypofibrinogénémie responsables d'hémorragies (quelques cas de coagulation intravasculaire disséminée ont étaient décrits).

- **sCD25** (chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2) et **l'activité des cellules NK** : l'augmentation des sCD25 et le défaut voire l'absence d'activité NK sont les paramètres les plus sensibles dans le diagnostic de la LHH. Ils sont présents chez tous les patients atteints de LHH (28).

- de récentes études tentent d'établir un spectre spécifique de cytokines à doser lors d'une suspicion de LHH. Ainsi le dosage de l'interféron gamma et des interleukines (IL) 10 et 6 auraient un interêt chez les enfants atteints de LHH et les patients atteints de LHH associée à une infection bactérienne (29). Le diagnostic serait raccourci de 3 à 13 jours par rapport aux critères diagnostiques de la HLH-2004 (cf paragraphe g). En outre, les taux d'interféron gamma et d'IL 10 seraient corrélés à la sévérité de la LHH.

Selon cette même étude, une combinaison des paramètres suivants : un interféron gamma supérieur ou égal à 100 pg/ml, une IL 10 supérieure ou égale à 60 pg/ml ainsi qu'un taux d'interféron gamma supérieur à celui d'IL6, aurait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 99,7% pour le diagnostic de LHH.
Malheureusement pour l'instant ces tests ne sont pas de pratique courante.

e) Cytologie et histologie :

L'un des critères diagnostiques majeurs de la LHH est la découverte d'une hémophagocytose (figure 1).

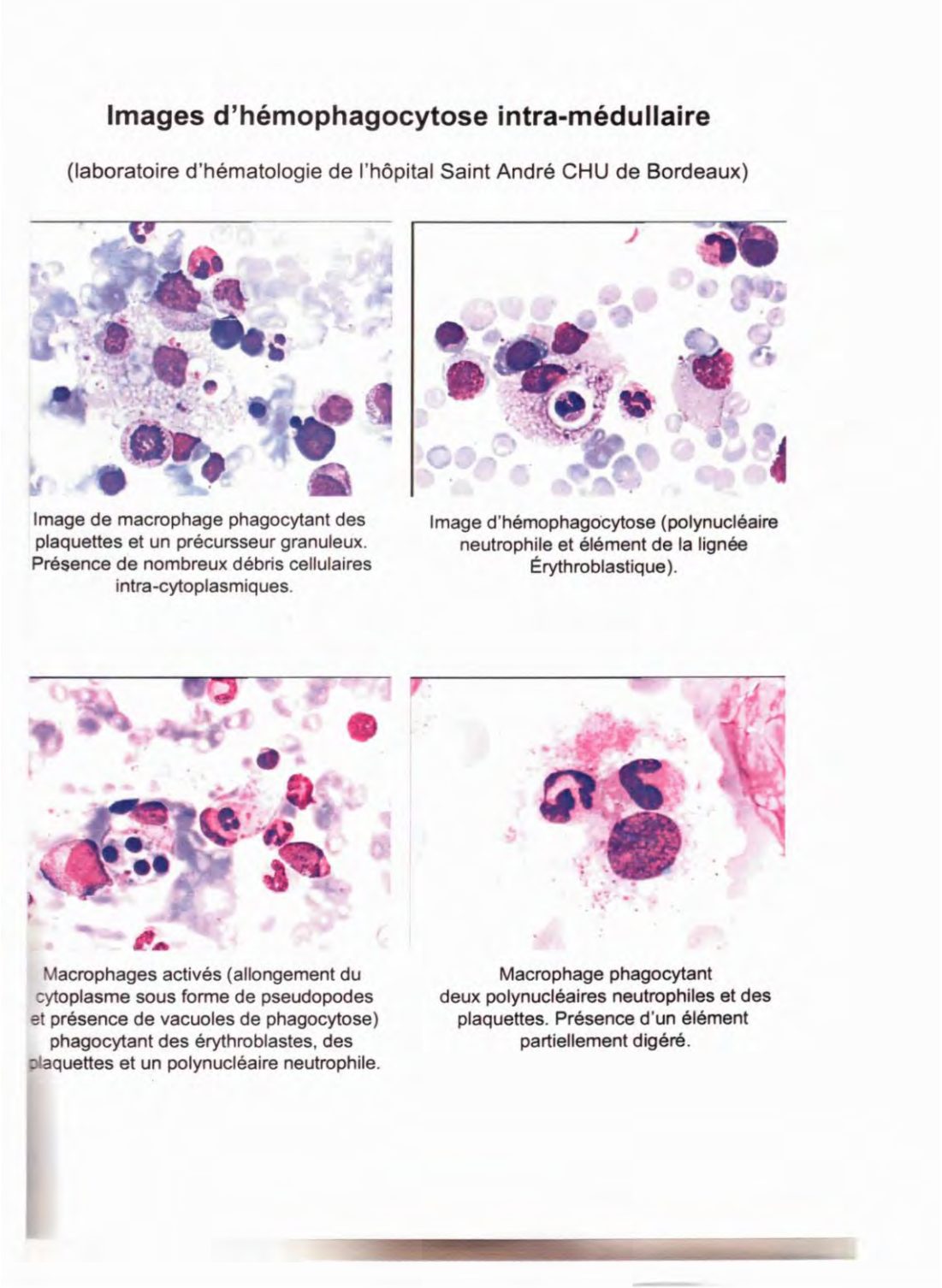
Cette dernière peut être recherchée à l'aide de différents examens :

- **le myélogramme** : c'est le premier examen à réaliser dans un contexte clinique et biologique évoquant une LHH. Il montre une moelle riche caractérisée par une infiltration histiocytaire bénigne. Selon certains auteurs, le pourcentage de macrophages est un critère diagnostique important (ils doivent représenter plus de 3% des cellules nucléées pour Tsuda et al. (30)) mais aucune étude n'établit de relation entre le nombre d'histiocytes médullaires et la gravité de la maladie (22). Dans les vacuoles contenues dans ces macrophages médullaires, on note des cellules sanguines (érythrocytes , érythroblastes , granulocytes , plaquettes, lymphocytes) ou leurs précurseurs hématopoïétiques, intacts ou en partie digérés.

Le myélogramme est l'examen le plus sensible pour faire le diagnostic de la LHH (22) et l'hémophagocytose y est retrouvée dans 95% des cas (31).

- **autres examens cytologiques** : en cas de myélogramme non évocateur de LHH, on peut réaliser des cytoponctions ganglionnaires ou une ponction de liquide d'ascite ou de liquide céphalorachidien dans lesquelles on peut retrouver les mêmes éléments que dans le myélogramme.

Figure 1 : images d'hémophagocytose intra-médullaire
((49)SAMIT V. Syndrome d'activation macrophagique à propos de deux cas pédiatriques. 2003.)



- **les biopsies médullaire, ganglionnaire, hépatique ou splénique (après splénectomie)** : en cas de négativité des examens ci-dessus, on peut avoir recours à l'une de ces biopsies.

On pourra alors découvrir une prolifération de macrophages hémophagocytaires respectivement dans les logettes osseuses, les sinus corticaux des ganglions, les sinusoïdes hépatiques (l'hémophagocytose est retrouvée seulement chez la moitié des cas de biopsie hépatique (32)) ou les cordons de la pulpe rouge splénique.
En outre, la ponction-biopsie hépatique est fréquemment réalisée dans un but étiologique lorsqu'il existe des anomalies isolées du bilan hépatique ou de l'imagerie de foie, notamment pour révéler un lymphome.

- Enfin, plus rarement, d'autres organes peuvent révéler une hémophagocytose : le poumon, le coeur, la peau.

L'hémophagocytose cytologique est nécessaire au diagnostic de LHH mais elle ne suffit pas pour porter le diagnostic car elle doit être associée à des critères cliniques et biologiques (cf paragraphe g)).

Elle est souvent absente initialement puis sa fréquence augmente avec la progression de la maladie.

f) Physiopathologie (23) :

La physiopathologie de la LHH est encore loin d'être élucidée mais récemment des découvertes génétiques ont permis d'avancer dans la compréhension de ce syndrome.

La LHH est une réaction inflammatoire multisystémique inefficace liée à un défaut d'activité cytotoxique médiée par la perforine des cellules NK et des lymphocytes T CD8+.

Au centre de la physiopathologie, on note une hyperactivation et une prolifération excessive des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages, ainsi qu'une hypercytokinémie (33).

Plus précisément, la voie cytotoxique granule-dépendante des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques est au centre des défenses contre les infections virales et bactériennes intracellulaires, ainsi que dans la prévention du développement des tumeurs. Les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent leur cible et forment une synapse immunitaire, libérant des granules cytotoxiques après de multiples étapes, impliquant la genèse et la maturation des granules, leur amarrage et leur fusion avec la membrane plasmatique puis la libération de leur contenu, induisant l'apoptose des cellules cibles (figure 2).

Une erreur dans n'importe quelle étape de ce processus peut entrainer un dysfonctionnement de la fonction cytotoxique des cellules NK et des lymphocytes cytotoxiques et causer une LHH.

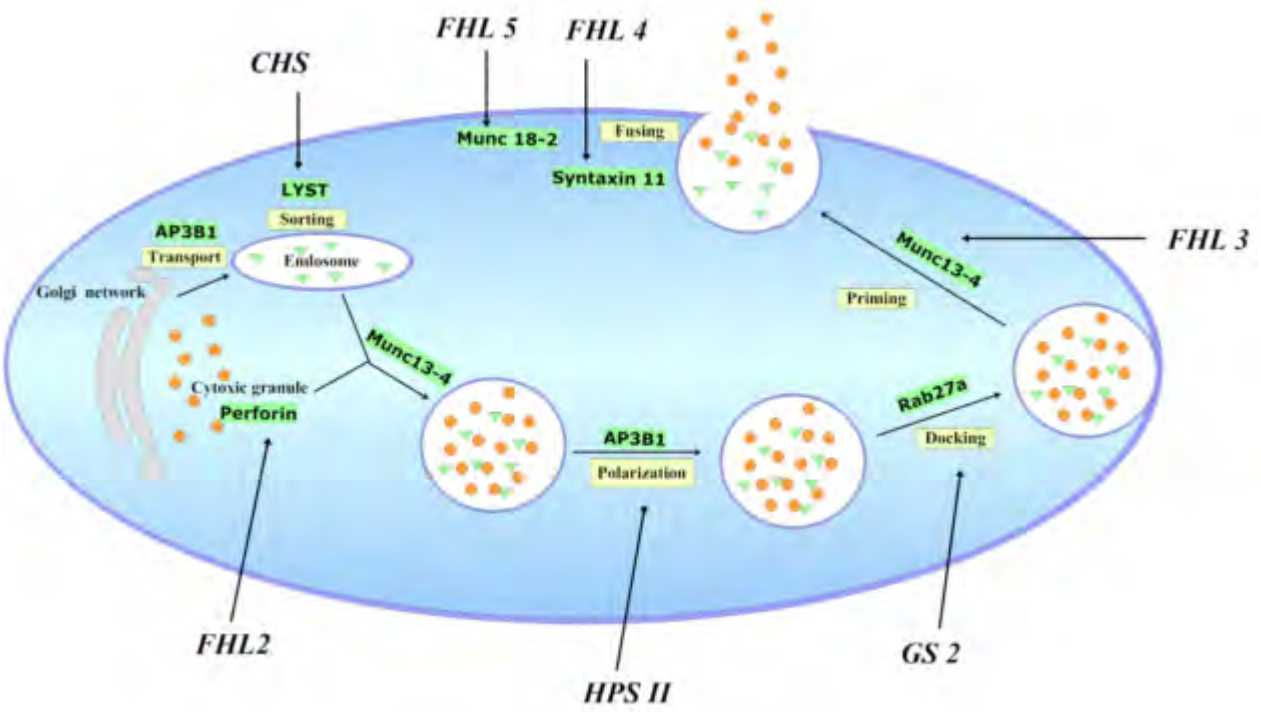


figure 2 (23) : schéma représentant les LHH et leurs gènes défectueux. Cela commence par la stimulation des récepteurs des cellules T, la sécrétion de granzymes et d'autres protéines par l'appareil de Golgi, leur transport et leur tri dans les endosomes. Ces derniers vont s'unir avec les granules contenant la perforine pour former des granules cytotoxiques matures. Ces mêmes granules vont se déplacer dans la synapse immunitaire et s'amarrer à la membrane plasmatique grâce à la protéine Rab27a. Ces granules amarrés sont alors amorcés par la protéine Munc 13-4 et par le biais du SNARE fusionnent à la membrane. Cette fusion est réalisée grâce à la syntaxine 11 et la protéine Munc 18-2.

La LHH se caractérise par un déficit de la fonction cytotoxique à différents niveaux du processus des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques mais sans modification de leur capacité d'activation et de sécrétion cytokinique. Plusieurs loci génétiques en relation avec cette activité ont été identifiés dans la pathophysiologie des LHH primaires.

Une mutation du gène de la perforine a été identifiée en premier lieu dans les familles de patients atteints de lymphohistiocytose familiale en 1999 à Paris et représente entre 15 et 50% des cas de lymphohistiocytose familiale.

Actuellement, plus de 70 mutations récessives différentes ont été identifiées au niveau du locus PRF1 chez les patients atteints de lymphohistiocytose familiale 2. Des mutations de PRF1 peuvent entrainer une réduction complète ou partielle de l'expression de la perforine, d'où un déficit de la fonction cytotoxique. De plus, des mutations de PRF1 peuvent conduire à un défaut partiel à la fois de l'expression et de la fonction de la perforine.

Une deuxième cause identifiée dans la lymphohistiocytose familiale 3 correspond à des mutations de UNC13D qui code pour la protéine Munc 13-4. Cette dernière intervient dans l'amorçage de la fusion entre la membrane des granules cytotoxiques et la membrane plasmatique au niveau de la synapse immunitaire, étape essentielle dans la sécrétion des granules cytotoxiques. En outre, dans une étape préliminaire, Munc 13-4 intervient dans la combinaison entre les endosomes tardifs et les endosomes recyclés pour former des vésicules d'exocytose.

Deux autres variantes de la lymphohistiocytose familiale impliquent la syntaxine 11 et la protéine Munc 18-2, encodées respectivement par les gènes STX 11 et STX BP2, responsables des lymphohistiocytoses familiales 4 et 5. La syntaxine 11 appartient à la famille du SNARE (*soluble N-ethylmaleimide sensitive factor accessory protein receptor*) qui interagit avec des protéines accessoires comme la famille de la Munc 18 et induit la fusion membranaire médiée par le SNARE. Munc18-2 est impliquée dans la régulation de l'assemblage et du désassemblage du complexe SNARE et donc dans le contrôle de la fusion membranaire. L'amarrage des granules à la membrane est amorcé par Munc 13-4, qui déclenche le passage de complexe Munc 18-2/Syntaxine 11 d'une conformation fermée à une conformation ouverte. C'est alors qu'un complexe SNARE se forme entre la membrane vésiculaire et la membrane de la cellule cible.

En parallèle de ces anomalies génétiques citées ci-dessus, la LHH peut, avec une fréquence significative, apparaître au cours de cinq autres maladies génétiques liées également à un défaut de fonction cytotoxique des cellules NK et des lymphoccytes T cytotoxiques : le syndrome de Griscelli, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2 et le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X de type 1 et de type 2 caractérisés respectivement par des mutations sur les gènes RAB27A, LYST, AP3B1, SH2D1A et BIRC4.

- RAB27A est impliqué dans l'adhésion des granules cytotoxiques à la membrane afin qu'ils s'y amarrent. Chez les patients atteints du syndrome de Griscelli, les granules cytotoxiques polarisés ne parviennent pas à s'amarrer à la membrane plasmatique, même si leur déplacement est normal.

- LYST est impliqué dans la fusion et la fission vésiculaire ainsi que dans le tri des lysosomes, élément essentiel dans la biogénèse des granules cytotoxiques. Chez les patients atteints du syndrome de Chediak-Higashi, les granules cytotoxiques sont augmentés en volume et ne parviennent pas à libérer leur contenu dans la synapse immunitaire malgré un déplacement normal au moment de l'activation.

- AP3B1 est la chaîne béta du complexe adaptateur protéine 3 (AP3) qui régule le transport des protéines lysosomales et qui est nécessaire dans le tri des protéines du lysosome. Chez les patients atteints du syndrome d'Hermansky-Pudlak de type 2, les granules cytotoxiques des lymphocytes T cytotoxiques présentent un déficit en AP3B1 et sont incapables de se déplacer le long des microtubules jusqu'à leur destination.

- Le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X est dû à des mutations en SH2D1A codant pour la protéine associée à la molécule d'activation du signal lymphocytaire (SAP). De récentes études ont démontré le rôle de SAP dans le développement, la différenciation et la fonction effectrice des cellules B, TCD4+, TCD8+, NK et NKT.

- Une autre anomalie génétique récemment décrite, entrainant le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, implique le gène BIRC4 encodant pour l'inhibiteur de l'apoptose lié à l'X (XIAP).

Au niveau biologique, lors d'une infection (formes acquises) ou favorisée par un déficit immunitaire héréditaire (formes génétiques), apparaît une activation anormale lymphocytaire, avant tout de type Th1. Cette dernière peut être mise en évidence dans le plasma par des élévations de la béta-2-microglobuline, du taux de récepteur soluble à l'IL2 et de l'interféron gamma (34).

En outre, la libération de lymphokines pro-inflammatoires, telles l'IL1, l'IL6, l'IL18 et le TNF alpha, entraine la stimulation macrophagique mise en évidence par l'hémophagocytose et l'élévation de la neuron-specific enolase (35).

On note également une activation des lymphocytes CD8 cytotoxiques, comme en témoigne la libération des protéines fas-ligand et des récepteurs à celle-ci. Cette protéine fas et son ligand jouent un rôle majeur dans l'apoptose et un déficit d'une de ces deux protéines peut être à la base d'une maladie auto-immune et d'une importante lymphoprolifération (36).

La conséquence physiopathologique de ces modifications moléculaires est une hyperactivation et une hyperprolifération des lymphocytes T cytotoxiques et des macrophages aussi bien qu' une hypercytokinémie.

Le déficit de cytotoxicité granule-dépendante entraine l'incapacité à complètement éliminer les antigènes cibles ; un stimulus persistant dû à ces antigènes entraîne une expansion incontrôlée, excessive et fatale des cellules T spécifiques de l'antigène. En parallèle, la contre-régulation de la perforine sur la réponse immunitaire induisant la mort cellulaire fait défaut. Ceci implique la récéption continue de signaux prolifératifs et activateurs par les cellules TCD8+.

Chez un individu normal, une infection virale conduit à la production de facteurs pro-inflammatoires comme l'IL 12 par les cellules infectées. Ceci induit une réponse appropriée de la part des lymphocytes et des cellules NK. En effet, leur capacité cytotoxique peut rapidement aider à éliminer les cellules infectées et sert à prévenir une plus grande activation immuno-cellulaire.

Chez les patients atteints de LHH, les cellules NK et les lymphocytes T cytotoxiques ne parviennent pas à lyser les cellules infectées. Dans ces circonstances, les cellules T continuent de se multiplier et de produire de grandes quantités d'IFN gamma, stimulant l'activation des macrophages causant à leur tour une sécrétion importante d'IL 12 et d'autres cytokines comme l'IL 1, l'IL 6, l'IL 10, l'IL 18 et le TNF alpha.

- L'IL 12 a comme fonction la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques afin d'amplifier la production d'IFN gamma, ainsi que la promotion de la différenciation des cellules T CD4+ naïves en cellules Th1 par le biais de l'IFN gamma.

- L'IL18 agit synergiquement avec l'IL12 pour promouvoir la synthèse d'IFN gamma et l'activation des cellules T.

- Le TNF alpha et l'IL1 permettent de recruter des neutrophiles et des monocytes au niveau des sites infectieux ainsi que d'activer ces cellules pour détruire les microbes.

Toutes ces cytokines amplifient l'activation, la prolifération, et le recrutement de cellules inflammatoires et de lymphocytes.

En revanche, l'IL10 inhibe les cellules Th1 et donc leur production d'IL12, jouant un rôle limitant dans l'orage cytokinique.

Malgré cela, il en résulte une accumulation d'infiltrats lymphocytaires dans les organes tels que le foie, la rate, les ganglions, la moelle osseuse et le système nerveux central, associée à des dommages organiques et des signes systémiques d'hypercytokinémie.

Il a été démontré que des patients atteints de LHH avaient des taux élevés de cytokines comme l'IFN gamma, l'IL6, l'IL10, l'IL12, l'IL18 et le TNF alpha, de MIP1 (*macrophage inflammatory protein*) et de sCD25 (figure 3). Les macrophages activés peuvent de façon non sélective phagocyter des cellules hématopoïétiques (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) et leurs précurseurs ainsi que des fragments cellulaires : ceci correspond à l'hémophagocytose typique retrouvée dans la moelle osseuse et dans d'autres organes de patients atteints de LHH.

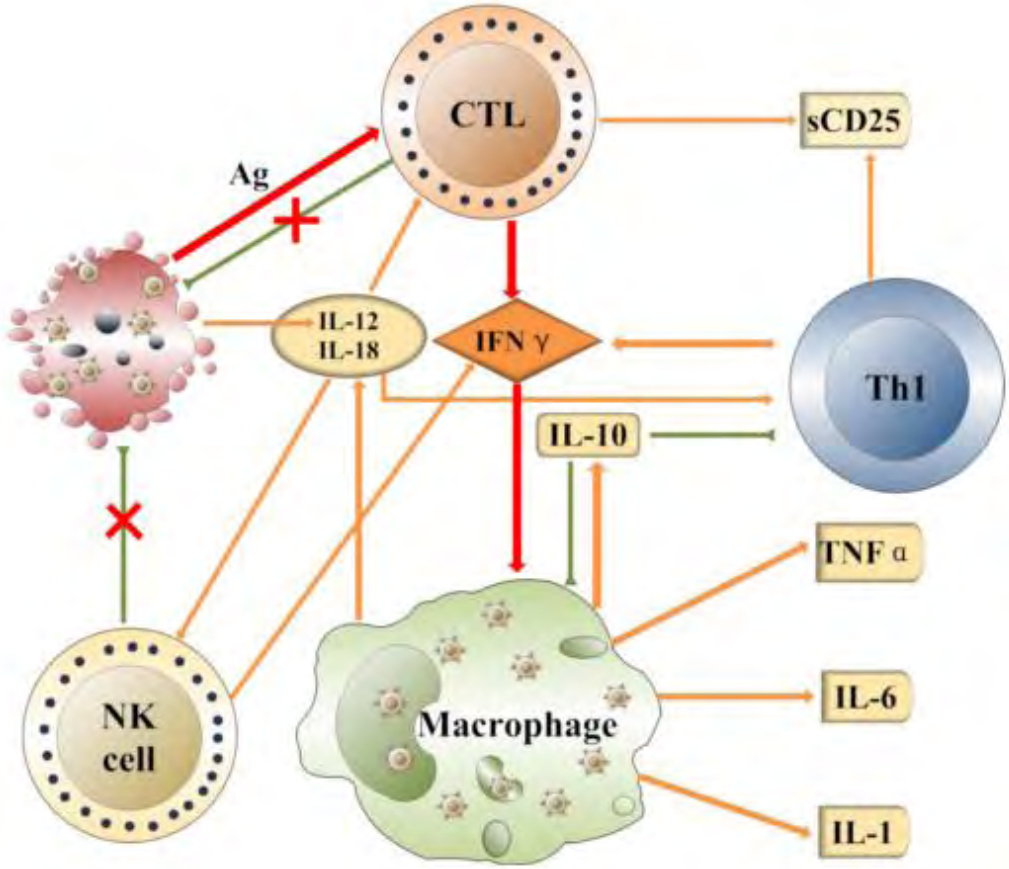


Figure 3 (23) : schéma expliquant la régulation cytokinique associée à la pathophysiologie de la LHH.

L'orage cytokinique et l'infiltration lymphocytaire organique sont associés aux symptômes variés de la LHH :

- La fièvre prolongée est due à de hauts niveaux d'IL1, d'IL6 et de TNF alpha.

- Les cytopénies sont attribuées à la sécrétion de TNF alpha et d'IFN gamma ainsi qu'à l'hémophagocytose.

- L'hypertriglycéridémie résulte de l'augmentation des taux de TNF alpha, entraînant la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase.

- L'hypofibrinogénémie pourrait être le résultat de l'augmentation de l'expression par les macrophages de l'activateur du plasminogène, conduisant à l'augmentation des niveaux sériques de plasmine.

- La ferritine est sécrétée par les macrophages et les fortes concentrations de sCD25 sont produites par les lymphocytes activés.

- L'hépatoslénomégalie, la dysfonction hépatique et les signes neurologiques peuvent être expliqués par une infiltration de ces organes par des lymphocytes et des histiocytes ou par la cytotoxicité directe des taux élevés de cytokines sur les tissus des organes impliqués avant l'infiltration lympho-histiocytaire.

g) Critères diagnostiques :

En 1991, l'Histiocyte Society avait proposé un ensemble de critères diagnostiques de la LHH, à la fois cliniques, biologiques et histopathologiques. Cependant devant la variabilité symptomatique de la maladie, son évolution très différente d'un patient à l'autre et l'avancée des connaissances scientifiques, une révision de ces critères a été faite en 2004. Ces critères sont les suivants :

- **pathologie familiale connue ou anomalie génétique connue**

ou

- **cinq critères sur les huit suivants** :

1) hyperthermie
2) splénomégalie
3) bicytopénie : hémoglobine inférieure à 9g/dL et/ou thrombopénie inférieure à 100 G/L et/ou neutropénie inférieure à 1 G/L
4) hypertriglycéridémie supérieure à 3 mmol/L et/ou hypofibrinogénémie inférieure à 1,5g/L
5) hyperferritinémie supérieure à 500 microg/L
6) sCD25 supérieure à 2400 IU/mL
7) activité cellulaire NK faible ou absente
8) hémophagocytose médullaire et/ou splénique et/ou ganglionnaire sans signe de malignité

h) Diagnostics différentiels :

La plupart des signes cliniques (fièvre, bicytopénie, organomégalie...) présents dans la LHH existent lors de pathologies très diverses (sepsis, leucémie, cancer...) d'où la difficulté de son diagnostic.

De plus, de nombreuses circonstances peuvent favoriser l'apparition d'une LHH (lymphome, cancer, maladie immunitaire, infection...) et les symptômes courants de ces même circonstances peuvent masquer la LHH.

Ainsi, lors de toutes ces circonstances et/ou devant une aggravation progressive de ces pathologies malgré un traitement bien conduit, il faut savoir évoquer le diagnostic de LHH.
Ce diagnostic nécessite la mise en oeuvre d'un interrogatoire et d'un examen clinique minutieux ainsi que la réalisation des examens biologiques cités plus haut.

Il faut insister sur l'intérêt du dosage de la ferritine pour le diagnostic de LHH(24). Différents spectres cytokiniques permettent également de différencier sepsis et LHH (23). A priori, la plus grande difficulté est de différencier une LHH d'une maladie de Kawasaki et, là également, des spectres cytokiniques spécifiques sont identifiés notamment l'interféron gamma, une cytokine clef de la LHH, et elle est à un taux normal dans la maladie de Kawasaki (37-38). Le spectre cytokinique specifique Th1/Th2 a récemment était identifié afin de différencier rapidement ces deux pathologies (39).

Une seconde maladie à évoquer comme diagnostic différentiel est la maladie de Still (fièvre élevée, hépatosplénomégalie, rash cutané, hyperferritinémie importante) , et ce d'autant que maladie de Still et LHH peuvent être associées (40).

Enfin, il faut bien distinguer les formes acquises des formes génétiques d'où l'importance, chez des patients jeunes, de rechercher des antécédents familiaux à l'interrogatoire et une anomalie génétique lors des examens biologiques.

Dans tous les cas, devant l'hétérogénéité clinique de la LHH, une fois ce diagnostic établi, il faut absolument évoquer et tenter de découvrir une étiologie cachée.
Mais l'essentiel est déjà de penser à la LHH comme une possibilité diagnostique.

i) Traitement et pronostic :

- **prise en charge des LHH héréditaires (41)** :

Dès la confirmation du diagnostic, un traitement immunosuppresseur doit être rapidement mis en oeuvre (considéré comme le traitement de fond) ainsi qu'un traitement symptomatique (transfusions, facteurs de coagulation, antibiotiques...) et si possible l'élimination d'un facteur déclenchant.
Une restriction hydrosodée est importante dans le cadre d'une telle inflammation biologique.

Ce traitement de fond comporte deux étapes :

1) sérum anti-lympocytaire associé aux corticoïdes et à la cyclosporine ou étoposide associé aux corticoïdes et à la ciclosporine. En cas d'atteinte neurologique, des injections intrathécales de corticoïdes ou de méthotrexate peuvent être ajoutées (les corticoïdes sont privilégiés chez les nouveau-nés de moins de 3 mois). Dans les formes associées à l'EBV, l'administration complémentaire d'anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) est souvent utile.
   Le but de cette première étape est la rémission.

2) le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsque la rémission complète est obtenue.

– **prise en charge des LHH acquises (42)** :

Il n'y a pas de réel consensus dans le traitement des formes acquises.
La première chose à prendre en compte est l'élimination du facteur déclenchant : traitement antibiotique et/ou antimycotique, arrêt des médicaments pouvant être impliqués et intensification du traitement de la maladie inflammatoire sous-jacente. Un traitement associant corticoïdes et cyclosporine est souvent nécessaire ; on y associe parfois des immunoglobulines intra-veineuses (43).

Dans certains cas d'arthrite juvénile idiopathique à début systémique, un traitement par inhibiteurs du TNF alpha ou de l'IL-1 a permis leur rémission (44).

Les traitements par étoposide et anticorps anti-lymphocytaires sont rarement nécessaires.
Dans l'avenir, la thérapie par anticorps anti-IFN gamma pourrait être intéressante (45).
En outre, concernant le traitement curatif, une thérapie génique pourrait théoriquement être envisagée.

Le taux de survie de la LHH est passé de 0% à plus de 60% en deux décennies (23) grâce à l'utilisation de drogues cytolytiques et immunosuppressives et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques :

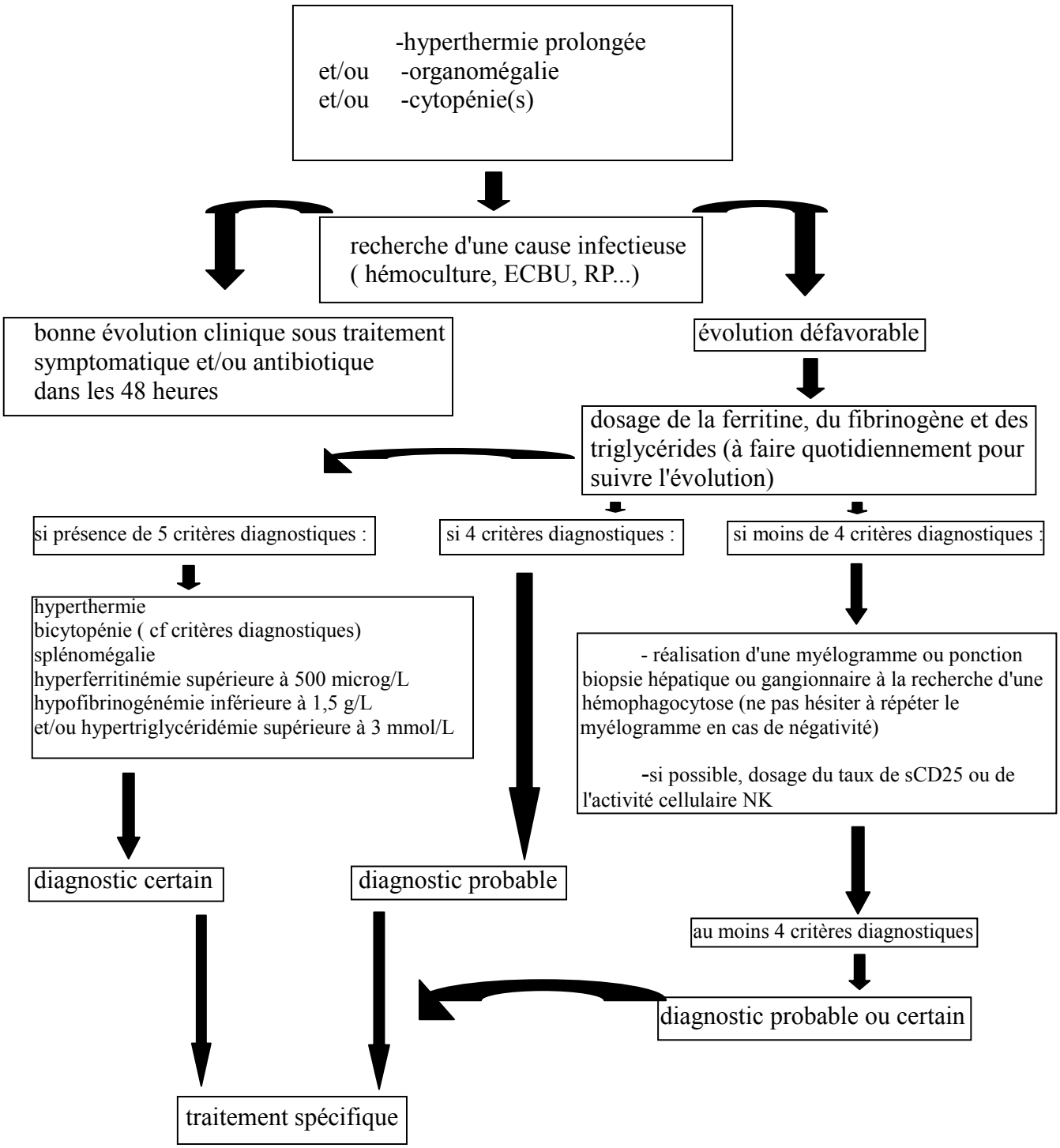
- la lymphohistiocytose familiale est généralement fatale sans allogreffe de cellules souches mais grâce aux nouveaux protocoles thérapeutiques, la probabilité de survie à 3 ans était de 51% pour les cas familiaux prouvés et 55% pour la totalité du groupe de patients (48).

- le pronostic des LHH secondaires est, malgré les traitements, assez mauvais : 49% dans la revue de Karras et Hermine (22), 28,8% dans celle de Veerakul et al. (46).
  Ces chiffres sont similaires chez Reiner et Spivak (47) ; un âge supérieur à 30 ans, l'intensité du syndrome et son caractère diffus, l'association avec le virus Epstein-barr, un lymphome, un cancer, et un retard à la thérapeutique sont des éléments de très mauvais pronostic.

  Les critères biologiques d'évolution péjorative sont des troubles de la coagulation, une atteinte biologique hépatique, une anémie et une thrombocytopénie sévères (35).

4) SYNTHESE :

A l'issue de ce travail, nous proposons le schéma diagnostic suivant :



Il paraît cependant nécessaire de faire les remarques suivantes :

- En cas de doute chez un enfant jeune ou d'histoire familiale évocatrice, une IRM cérébrale doit être réalisée à la recherche d'une atteinte neurologique et une étude génétique doit être entreprise.

- Quoi qu'il en soit, on ne peut pas exclure une cause héréditaire si l'âge de début est plus tardif ou si un agent infectieux est identifié.

- La présence d'une cytopénie doit faire discuter un myélogramme qui peut permettre la mise en évidence d'une hémophagocytose.

Pour revenir au cas clinique de notre observation, une antibiothérapie probabiliste à large spectre semblait sinon logique, du mois licite devant un tableau clinique fébrile, même en l'absence de documentation bactériologique. En outre, les mesures de correction de l'état d'hydratation puis de réanimation étaient nécessaires.

L'évocation du diagnostic de LHH aurait permis la réalisation d'un myélogramme plus précoce. Outre le fait que la mise en évidence d'une hémophagocytose médullaire aurait étayé le diagnostic de LHH et ainsi permis la recherche d'autres signes biologiques permettant de poser définitivement le diagnostic (dosage des triglycérides certainement, peut-être celui du sCD25 voire étude des fonctions NK), l'origine néoplasique en aurait été affirmée.

Dans ce cas précis, une corticothérapie aurait probablement permis de retarder l'issue fatale qui paraissait néanmoins inéluctable compte tenu du caractère métastatique disséminé de l'adénocarcinome.

6) CONCLUSION:

La lymphohystiocytose hémophagocytaite est un syndrome clinique et biologique rare pouvant être associé à de nombreuses pathologies plus classiques. Elle peut être héréditaire ou acquise. Elle associe des symptômes banals tels qu'une fièvre, une pancytopénie, une splénomégalie, une hyperferritinémie et d'autres plus évocateurs comme une hypertriglycéridémie, une hémophagocytose ou encore une augmentation du taux de sCD25 ou une diminution de l'activité cellulaire NK.

Le cas clinique présenté met en évidence la difficulté diagnostique de ce syndrome et la rapidité avec laquelle il peut évoluer avec le plus souvent une issue fatale.

Or l'un des enjeux les plus importants est la nécessité d'un diagnostic le plus précoce possible, conditionnant le pronostic et la mise en route rapide d'un traitement adapté. Une meilleure connaissance de ce syndrome et de ses causes est donc nécessaire. Le traitement est en fonction de l'étiologie.

Les découvertes génétiques et biologiques permettent d'améliorer la démarche diagnostique : la découverte de nouveaux gènes impliqués dans le développement de la LHH (les formes héréditaires) et la mise en évidence d'un spectre spécifique de cytokines et donc de nouveaux biomarqueurs (interféron gamma, interleukines 10 et 6) pourront peut-être accélérer le diagnostic de LHH et donc améliorer son pronostic par la mise en oeuvre précoce des traitements adaptés.
Ainsi, il n'est pas interdit de penser que la thérapie génique pourrait être utile à la fois dans les formes héréditaires de LHH mais également dans certaines formes acquises notamment dans les cas d'arthrite juvénile idiopathique.

De même, des avancées majeures pourraient concerner l'immunothérapie par le biais de l'inhibition de certaines cytokines ou des mécanismes les produisant, et qui jouent un rôle fondamental dans l'entretien de l'inflammation et donc de la LHH, notamment l'inhibition de l'interféron gamma, du TNF alpha, ou de l'interleukine 1 (44-45). Ainsi récemment, des expériences sur des souris suggèrent l'effet bénéfique d'anticorps anti-IFN gamma (23). Par ailleurs, l'utilisation d'ATG (antithymocyte globulin) pourrait réduire le nombre de lymphocytes T et une étude a prouvé son efficacité chez des patients atteints de lymphohistiocytose familiale (103).
D'autres succès ont été obtenus avec l'utilisation d'anticorps anti-CD25 (daclizumab), antiCD52 (alemtuzumab), et des antiTNF alpha (23).

BIBLIOGRAPHIE

1)SCOTT R, ROBB-SMITH A, Histiocytic medullary reticulosis. Schweiz Med Wochenschr. 1969 May 31 ; 99(22) : 806-12.

2)RISDALL RJ, MC KENNA RW, NESBIT ME, et al. Virus associated hemophagocytic syndrome : a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. Hum Pathol. 1981 May ; 12(5) : 395-8.

3)RAPPAPORT H. The clinical and biologic significance of recent observations concerning the spread of Hodgkin's diseases. Rev Fr Etud Clin Biol. 1969 May ; 14(5) : 449-50.

4)WONG KF, HUI PK, CHAN YW, HA SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. Ann Intern Med. 1991 Mar 1 ; 114(5) : 387-90.

5)KUMAKORA S,ISHIKURA H, ENDO J, KOBAYASHI S. Autoimmune-associated hemophagocytosis.Am J Hematol. 1995 Oct ; 50(2) : 148-9.

6)KUMAKORA S, ISHIKURA H, UMEGAE N, YAMAGOTA S,KOBAYASHI S. Autoimmune-associated hemophagocytic syndrome. Mod Rheumatol. 2004 ; 14(3) : 205-15.

7)MALONE M. The histiocytosis of childhood. Histopathology. 1991 Aug ; 19(2) : 105-19.

8)REINER AP, SPIVAK JL.Hemophagocytic histiocytosis : a report of 23 new patients and review of the litterature. Medicine, 1988 ; 67 : 369-88.

9)IMASHUKU S., IKUSHIMA S., HIBI S., TODO S.Langherans cell histiocytosis and hemophagocytic syndrome in Japan : epidemiological studies. Int J Pediatr Hematol Oncol. 1994 ; 1 : 241-6.

10)WONG KF, CHAN JKC. Reactive Hemophagocytic syndrome. A clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. Am J Med, 1992 ; 93(2) : 177-80.

11)STEPP S., DUFOURCQ-LAGELOUSE R., LE DEIST F., BHAWAN S., CERTAIN S., MATHEW P., et al.Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistocytosis. Science. 1999 Dec ; 286(5446) : 1957-9.

12)DUFOURCQ-LAGELOUSE R., PASTURAL E., BARRAT F., FELDMANN J., LE DEIST F., FISHER A., DE SAINT BASILE G. Genetic basis of hemophagocytic lymphohistiocytosis syndrome. Int J Mol Med. 19999 Aug ; 4(2) : 127-33.

13)HOWIE J., SAYOS C., TERHORST M., MORRA. The gene defective in X-linked lymphoproliferative disease controls T cell dependent immune surveillance against EBV. Curr Opin Immunol. 2000 Aug ; 12(4) : 474-8.

14)FISMAN D.Hemophagocytic syndromes and infections. Emerg Infect Dis. 2000 Nov-Dec ; 6(6) : 601-8.

15)GRATEAU G.,BACHMEYER C.;BLANCHE P.,JOUANNE M.,TULLIEZ M.,GALLAND C., et al. Haemophagocytic syndrome in patients infected with HIV. J Infect. 1997 ; 34(3) : 219-25.

16)BOURQUELOT P., OKSENHENDLER E., WOLFF M., FEGUEUX S., PIKETTY C., D'AGAY MF., CLAUVEL JP. Syndrome d'hémophagocytose au cours de l'infection par le VIH. Presse Med. 1993 Sep 11 ; 22(26) : 1217-20.

17)SHIMAZAKI C., INABA T., NAKAGAWA M. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. Leuk Lymphoma. 2000 Jun ; 38(1-2) : 121-30.

18)MAJLUF-CRUZ A., SOSA-CAMAS R., PEREZ-RAMIREZ O.,ROSAS-CABRAL A., VARGAS-VORACKOVA F.., LABARDINI-MENDEZ J. Hemophagocytic syndrome associated with haematological neoplasias. Leuk Res. 1998 Oct ; 22(11) : 893-8.

19)SU IJ., WANG CH., CHENG AL., CHEN RL.Hemophagocytic syndrome in EBV-associated T-lymphoproliferative disorders : disease spectrum, pathogenesis and management. Leuk Lymphoma. 1995 Nov ; 19(5-6) : 401-6.

20)MIYAHARA M., SANO M., SHIBATA K., MATSUZAKI M., IBARAKI K., SHIMAMOTO Y., et al. B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome : clinicopathological characteristics. Ann Hematol. 2000 Jul ; 79(7) : 378-88.

21)WONG KF., HUI PK., CHAN J., CHAN YW., HA SY. The acute lupus hemophagocytic syndrome. Ann Intern Med. 1991 Mar 1 ; 114(5) : 387-90.

22)KARRAS A. , HERMINE O. Syndrome d'activation macrophagique. La revue de médecine interne. 2002 Sep ; 23(9) : 768-78.

23)YONG-MIN TANG and XIAO-JUN XU (2011). Advances in hemophagocytic Lymphohistiocytosis : pathogenesis , early diagnosis/differential diagnosis and treatment. The Scientific World Journal. 2011 Mar 22 ; 11 : 697-708.

24)ALLEN CE.,YU X.,KOZINETZ CA.,McCLAIN KL. Highly elevated ferritin levels and the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jun ; 50(6) : 1227-35.

25)TALI A., ADDEBBOUS A. , RACHID M. Severe hypertriglyceridemia and macrophage activation syndrome : a case report. Ann Biol Clin. 2011 Jan-Feb ; 69(1) : 117-20.

26)OKAMOTO M., YAMAGUCHI H., ISOBE Y., YOKOSE N., MIZUKI T., TAJIKA K., et al. Analysis of Triglyceride Value in the Diagnosis and Treatment Response of Secondary Hemophagocytic Syndrome. Internal Medicine, 2009 ; 48(10) : 775-81.

27)PRADALIER A.Syndrome d'activation macrophagique. Pathologie Biologie. 2004 Sep ; 52(7) : 407-14.

28)JANKA GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. Eur J Pediatr. 2007 Feb ; 166(2) : 95-109.

29)TANG Y., XU X.,SONG H., YANG S., SHI S., WEI J., et al. Early diagnostic and prognostic significance of a specific Th1/Th2 cytokine pattern in children with haemophagocytic syndrome. Br J Haematol. 2008 Oct ; 143(1) : 84-91.

30)TSUDA H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. Int J Hematol. 1997 Apr ; 65(3) : 215-26.

31)ALBERT A., AZGUI Z., BUISINE V. et al. Macrophage activation syndromes. Nouv Rev Fr Hematol. 1992 ; 34(6): 435-41.

32)FAVARA BE. Histopathology of the liver in hystiocytosis syndromes. Pediatr Pathol Lab Med. 1996 May-Jun ; 16(3) : 413-33.

33)JORDAN MB.,HILDEMAN D.,KAPPLER J.,and MARRACK P. An animal model of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH):CD8+ T cells and interferon gamma are essential for the disorder. Blood. 2004 Aug 1 ; 104(3) : 735-43.

34)IMASHUKU S.,HIBI S.,FUJIWARA F.,IKUSHIMA S.,TODO S. Haemophagocytic lymphohistiocytosis , interferon-gamma-naemia and Epstein-Barr virus involvement. Br J Haematol, 1994 Nov ; 88(3) : 656-8.

35)EMMENEGGER U.,REIMERS A.,FREY U.,FUX C.,BIBL F.,SEMELA D., et al. Reactive macrophage activation syndrome : a simple screening strategy and its potential in early treatment initiation. Swiss Med Wkly, 2002 May 4 ; 132(17-18) : 230-6.

36)HASEGAWA D.,KOJIMA S.,TATSUMI E.,HAYAKAWA A.,KOSAKA Y.,NAKAMURA H.,et al. Elevation of the serum Fas ligand in patients with hemophagocytic syndrome and Diamond-Blackfan anemia. Blood, 1998 Apr 15 ; 91(8) : 2793-9.

37)LIN C.Y.,LIN C.C.,HWANG B.,and CHIANG B.N. Cytokines predict coronary anevrysm formation in Kawasaki disease patients. Eur. J. Pediatr., 1993 Apr ; 152(4) : 309-12.

38)OKADA Y.,SHINOHARA M.,KOBAYASHI T.,INOUE Y.,TOMOMASA T.,KOBAYASHI T.,et al. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. J. Pediatr., 2003 Sep ; 143(3) : 363-7.

39)CHEN Y.,SHANG S.,ZHANG C.,LIU T.,YANG Z.,and TANG Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis at initiation of Kawasaki disease and their differential diagnosis. Pediatr. Hematol. Oncol., 2010 Apr ; 27(3) : 244-9.

40)ATTERITANO M., DAVID A., BAGNATO G., BENINATI C., FRISINA A., IARIA C., BAGNATO G., CASCIO A. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systemic review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012 ; 16 : 1414-24.

41)PACHLOPNIK-SCHMID J. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des patients ayant un syndrome hémophagocytaire héréditaire. CEREDIH, 2009.

42)PACHLOPNIK-SCHMID J. Syndromes hémophagocytaires. Paediatrica, 2011 ; 22(4) : 13-16.

43)EMMENEGGER U., SCHAER DJ.,LARROCHE C., et al.Haemophagocytic syndromes in adults : current concepts and challenges ahead. Swiss Med Wkly. 2005 May 28 ; 135(21-22) : 299-314.

44)WORNER A., SCHUEPP 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 ina 3 years old girl. Abstract an der Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie. 2009.

45) PACHLOH., CHRETIEN F., et al. Neutralization of IFNgamma defeats haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. EMBO Mol Med. 2009 May ; 1(2) : 112-24.

46)VEERAKUL G., SANPAKIT K., TANPHAICHITR V., MAHASANDANA C., JIRARATTANOSOPA N. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children – an analysis of etiology and outcome. J Med Ass Thailand, 2002 Aug ; 85 Suppl 2 : s530-41.

47)REINER A., SPIVAK J., Hemophagocytic histiocytosis : a report of 23 new patients and a revew of the literature. Medicine, 1988 ; 67 : 369-88.

48)HENTER JI., SAMUELSSON-HORNE A., ARICO M., et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH -94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. Blood . 2002 Oct 1 ; 100(7) : 2367-72.

49)YAMAZAWA K. and al. Hyponatremia , hypophosphatemia and hypouricemia in a girl with macrophage activation syndrome. Pediatrics, 2006 Dec ; 118(6) : 2557-60.

50)SAMIT V. Syndrome d'activation macrophagique à propos de deux cas pédiatriques. 2003.

51)BEAUDONNET F. Formes neurologiques des syndrome d'activation du macrophage: étude clinique et radiologique. 2009.

52)BATY V. Syndrome d'activation macrophagique inapproprié et infection à propos de onze observations.1997.

53)ARONSON IK.,WOROBEC SM. Cytophagic histiocytic panniculitis and hemophagocytic lymphohistiocytosis : an overview. Dermatologic Therapy, 2010 Jul-Aug ; 23(4) : 389-402.

54)MAAKAROUN NR., MOANNA A. Viral infections associated with haemophagocytic syndrome. Rev. Med. Virol., 2010 Mar ; 20(2) : 93-105.

55)DEANE S. and al. Macrophage activation syndrome in autoimmune disease. Int Arch Allergy Immunol, 2010 ; 153(2) : 109-20.

56)PARODI A. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus : a multinationale multicenter study of thirty-eight patients. Arthritis and Rheumatism, 2009 Nov ; 60(11) : 3388-99.

57)AGARWAL S; A rare trigger for macrophage activation syndrome. Rheumatol. Int., 2011 Mar ; 31(3) : 405-7.

58)COCA A. and al. Macrophage activation syndrome : serological markers and treatment with anti-thymocyte globulin. Clinical Immunology, 2009 Jul ; 132(1) : 10-8.

59)FELIX FH. and al. Cloack and dagger : the case for adult onset Still disease and haemophagocytic lymphohysticytosis. Rheumatol Int, 2009 Jun ; 29(8) : 973-4.

60)CASTILLO L. High elevated ferritin levels and the diagnosis of HLH/Sepsis/SIRS/MODS/MAS. Pediatr Blood Cancer, 2008 Nov ; 51(5) : 710.

61)SANTANA A.N. And al. Remembering other cases of alveolar siderophages : Macrophage activation syndrome. Chest Journal, 2008 Apr ; 133(4) : 1055.

62)WULFFRAAT NICO M. Defining criteria for macrophage activation syndrome , a process towards early recognition and treatment. The Journal of Rheumatology, 2011Apr ; 38(4) : 593-4.

63)FREGEVILLE F. Syndrome d'activation macrophagique de l'adulte. 2003.

64)BUI HN. , GERMAIN P. Pas si dingue que cela ! Rev. Méd. Interne, 1999 ; 20 Suppl 2 : 292s-293s.

65)FAIN O. , STIRNEMANN J. Le Syndrome d'activation macrophagique. La Revue du Praticien, 2004 May 15 ; 54(9) : 935-9.

66)JANKA GE. and al. Hemophagocytic syndromes. Blood Reviews, 2007 Sep ; 21(5) : 245-53.

67)RIGANTE D. and al. First report of macrophage activation syndrome in hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis and Rheumatism, 2007 Feb ; 56(2) : 658-61.

68)YOUNOUS S. and al. Macrophage activation syndrome and fulminant hepatitis. Ann Fr Anesth Reanim. 2006 Sep ; 25(9) : 1012-13.

69)PAMUK ON. and al. Hemophagocytic syndrome in one patient with adult-onset Still's disease. Presentation with febrile neutropenia. Clin Rheumatol. 2007 May ; 26(5) : 797-800.

70)EL KHOURY N. and al. Hemophagocytosis associated with an E. Coli sepsis : a case report.Rev Med Interne. 2003 Oct ; 24(10) : 688-91.

71)EMMENEGGER V. and al. Hyperferritinemia as indicatior for intraveinous immunoglobulin treatment in reactive macrophage activation syndromes. Am J Hematol. 2001 Sep ; 68(1) : 4-10.

72)CORDEL N.and al. Hemophagocytic syndrome and metastatic melanoma : three cases. Ann. Dermatol. Venereol., 2000 Dec ; 127(12) : 1077-9.

73)LARROCHE C. and al. Intraveinously administered gamma-globulins in reactive hemophagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP. Ann. Med. Interne, 2000 Nov ; 151(7) : 533-539.

74)HERMINE O., SUTTON L., CHARLOTTE F. Anatono-clinical conference , Pitié-Salpetrière Hospital. Case number 3-1997 Febrile Pancytopenia. Ann. Med. Interne, 1997 ; 148(8) : 565-76.

75)TIAB M., MECHINAUD F. and al. Hemophagocytic syndromes. A serie of 23 cases. Ann. Med. Interne, 1996 ; 147(3) : 138-44.

76)BERAUD V., KONE-PAUT I. and al. Macrophage activation syndrome. Cutaneous manifestations. Ann. Dermatol. Venereol., 1995 ; 122(9) : 632-6.

77)GIL H. , FEST T. , DE WAZIERES B. , DUPONT JL. Febrile cytopenia. Rev. Med.Interne, 1995 ; 16 Suppl 2 : 246s-248s.

78)MAZINGUE F. Monocyte-macrophage activation syndrome. Pédiatrie, 1988 ; 43(4) :297-300.

79)GUILLAUD R. and al. EBV infection and syndrome of inappropriate macrophage activation. Pédiatrie, 1993 ; 48(6) : 459-62.

80)SHIN HJ. and al. Treatment Outcomes with CHOP Chemotherapy in Adult patients with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. J Korean Med Sci, 2008 Dec ; 99(12) : 2496-501.

81)IH-JEN SU. and al. Perspectives on the Pathogenesis and Therapy of Hemophagocytic Syndrome. J Formos Med. Assoc., 2008 Apr ; 107(4) : 277-80.

82)KAWA K., SAKATA A., TAKESHITA Y., INOUE M. Diagnosis And Treatment Of Hemophagocytic Syndrome. Rinsho Ketsueki. 2005 Jun ; 46(6) : 418-23.

83)CARL E. ALLEN, KENNETH LM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Paediatrics and Child Health D01 : 10.1016/j.paed. 2007.12.009.

84)BEN DHAOU HMAIDI B. and al. Hemophagocytic Syndrome : report of four cases. Tunis Med. 20011 Jan ; 89(1) : 70-5.

85)SZYPER-KRAVITZ M. The hemophagocytic syndrome/Macrophage activation syndrome: a final common pathway of a cytokine storm. IMAJ, 2009 Oct ; 11(10) : 633-4.

86)FILIPOVICH AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and related disorders. Am Soc Hematology Educ Program, 2009 :127-31.

87)WIJSMAN CA. and al. A diagnostic difficulty : two cases of hemophagocytic syndrome in adults.The Netherland Journal of Medicine, 2009 Jan ; 67(1) : 29-31.

88)NG D. and al.Hemophagocytic lymphohistiocytosis – late diagnosis in a adult patient. BMJ Case Rep., 2009. pii : bcr05. 2009.1858.

89)KNOVICH MA. and al. Ferritin for the clinician. Blood Rev., 2009 May ; 23(3) : 95-104.

90)MAYORDOMO-COLUNGA J. and al. Multiorgan failure due to hemophagocytic syndrome : a case report. Cases Journal, 2008 Oct 3 ; 1(1) : 209.

91)DAS S., KALYANI R. Hemophagocytic syndrome. Indian J. Pathol. Microbiol., 2008 Jan-Mar ; 51(1) : 125-6.

92)SANDHU C. and al. Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. The Journal of Rheumatology, 2007 Jan ; 34(1) : 241-2.

93)JANKA G. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. American Society of Hematology, 2005 : 82-8.

94)KUMAKURA S. Hemophagocytic syndrome. Internal Medicine, 2005 Apr ; 44(4) : 278-80.

95)FRIKKE M., HANSTEN K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatrics, 2004 Oct. ; 114(4) : 1132-31.

96)DHOTE R. and al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of 26 cases and literature review. Arthritis and Rheumatism, 2003 Oct 15 ; 49(5) : 633-9.

97)CHARFEDDINE B. and al. Reactive hemophagocytic syndrome: about one case. Annales de Biologie Clinique, 2003Jan-Feb ; 61(1) : 81-3.

98)RAMANAN AV., BAILDAN EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis-need for the right terminology. The Journal of Rheumatology, 2002 May ; 29(5) : 1105.

99)SUNG L. and al. The role of infections in primary hemophagocytic lymphohistiocytosis : a case series and review of the literature. CID, 2001 Nov 15 ; 33(10) : 1644-8.

100)FISMAN DN. Hemophagocytic syndromes and infection. Emerging Infectious Diseases, 2000 Nov-Dec ; 6(6) : 601-8.

101)MARMONT AM. SPRIANO M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis : still a morphological diagnosis. Haematologica, 1995 Sept-Oct ; 80(5) : 480-1.

102)HENTER JI., HORNEA and al. HLH-2004 : Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer, 2007 Feb ; 48(2) :124-31.

103)MAHLAOUI N., OUACHEE-CHARDIN M., DE SAINT BASILE G., NEVEN B., PICARD C., BLANCHE S., et al. (2007) Immunotherapie of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis with antithymocyte globulins : a single-center retrospective report of 38 patients. Pediatrics. 2007 Sep ; 120(3) : e622-8.

104)NIEL F., PAUTAS E. et al. Macrophage activation syndrome in a 74 years old man. Annales de Biologie Clinique, 1998 Nov-Dec ; 56(6) : 729-33.

VU

NANCY, le **16 novembre 2012**
Le Président de Thèse

Professeur P. KAMINSKY

NANCY, le **16 novembre 2012**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6013

NANCY, le **12 décembre 2012**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

Résumé de la thèse

La lymphohistiocytose hémophagocytaire est un syndrôme clinico-biologique considéré comme rare car mal connu et donc sous-diagnostiqué. On distingue des formes génétiques et des formes acquises.

Les principaux signes les plus fréquemment rencontrés sont une fièvre prolongée, une pancytopénie ou encore une organomégalie.

Certains examens de routine peuvent permettre de raccourcir le délai de prise en charge car la précocité du diagnostic et donc de la mise en route du traitement (bien qu'il n'y ait pas de consensus pour le traitement des formes acquises) est fondamentale. Plus le traitement est tardif, plus le pronostic est sombre comme le démontre le cas clinique.

Les découvertes récentes à la fois diagnostiques (interféron gamma , interleukines 10 et 6...) et thérapeutiques (inhibition cytokinique et ATG...) sont prometteuses.

The Hemophagocytic Lymphohistiocytosis , a clinical case

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is an unknown and still often overlooked disease, which may be primitive or secondary.
The cardinal symptoms are prolonged ferver, cytopenias and hepatosplenomegaly. Awareness of the clinical symptoms and of diagnosis criteria for HLH and some common requirements are important to start prompt life-saving therapy because of the poor prognosis.
Advances in detection of new cytokines and more effective salvage regimens are goals for the future.

Thèse : Mécecine générale-Année 2012

mots clefs : activation macrophagique, hémophagocytose, lymphohistiocytose

Intitulé et adresse :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex