



Syndrome d'activation lympho-histiocytaire compliquant un paludisme grave : une association rare, à propos d'un cas

Lymphohistiocytic activation syndrome complicating severe malaria: a rare association, based on a case report

Ndour JND¹, Diallo BM², Faye FA³, Faye A¹, Berthé A⁴, Touré PS², Diop MM⁴, Ka MM¹

1. Service de médecine interne, Centre de santé Mamadou Diop, Dakar, Sénégal

2. Service de médecine interne, Hôpital Abdou Aziz Sy, Tivaouane, Sénégal

3. Département de médecine interne, université Alioune Diop, Bambey, Sénégal

4. Service de médecine interne, Hôpital Akhmadou Sakhir Ndiéguene, Thiès, Sénégal

Auteur Correspondant : Jean-Noel Diokol Ndour / E-mail : jeannoel.diokol@gmail.com

Résumé

Le syndrome d'activation lympho-histiocytaire est une pathologie rare, grave avec une lourde mortalité qui peut atteindre 50% des cas. Nous rapportons l'observation d'une patiente suivie pour un SALH sur paludisme. Il s'agissait d'une patiente de 23 ans sans antécédent pathologique particulier, hospitalisée dans une structure de santé pour un paludisme grave dans la forme neurologique. Malgré un traitement approprié, il persistait une fièvre inexpliquée. Les explorations biologiques initiales révélaient un syndrome inflammatoire biologique, une bicytopenie avec des stigmates d'hémolyse, une cytolysé hépatique, une hypertriglycémie et une importante hyperferritinémie. Le médullogramme révélait des images d'hémophagocytose. Le diagnostic d'un syndrome d'activation lymphohistiocytaire était retenu. L'évolution était favorable sous traitement antipaludéen associé à l'*Etoposide*, marquée par une apyrexie et une normalisation des perturbations biologiques.

Mots clés : paludisme - SALH - Etoposide.

Summary

Lymphohistiocytic activation syndrome is a rare, serious condition with a high mortality rate that can reach 50% of cases. We report the case of a patient treated for LHAS due to malaria. The patient was a 23-year-old woman with no particular medical history, hospitalized in a healthcare facility for severe neurological malaria. Despite appropriate treatment, she continued to have unexplained fever. Initial biological tests revealed a biological inflammatory syndrome, bicytopenia with signs of hemolysis, hepatic cytolysis, hypertriglyceridemia, and significant hyperferritinemia. The bone marrow biopsy revealed images of hemophagocytosis. The diagnosis of lymphohistiocytic activation syndrome was made. The patient responded favorably to treatment with antimalarial drugs combined with etoposide, with apyrexia and normalization of biological abnormalities.

Keywords: malaria - LHAS - etoposide.

Introduction

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) aussi appelé syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH) est une entité clinico-biologique traduisant une prolifération et une activation non spécifique des macrophages du système réticulo-histiocytaire, avec une phagocytose des éléments figurés du sang [1]. C'est une pathologie rare, grave et potentiellement fatale dont la mortalité peut atteindre 50% des cas [2]. Il constitue ainsi une urgence diagnostique et thérapeutique. Le SALH peut être primaire ou secondaire à diverses affections, auto-immunes, auto inflammatoires, tumorales, médicamenteuses ou infectieuses. De nombreuses infections majoritairement virales, peuvent être à l'origine [3]. L'association SALH et paludisme semble être peu décrite. Nous rapportons un cas de SALH associé au paludisme chez une patiente immunocompétente.

Observation

Il s'agissait d'une patiente de 23 ans sans antécédent médical particulier, adressée d'une structure de la place pour l'exploration d'une fièvre persistante. Elle a été hospitalisée dans ladite structure pour un neuro-paludisme pendant plusieurs jours sur la base de troubles de la conscience dans un contexte de fièvre et une goutte épaisse positive. Le traitement antipaludique injectable était administré. Cependant l'évolution était marquée par la persistance de la fièvre, l'apparition d'un ictère et d'une anémie. Ce qui motivait son transfert dans notre service pour les suites de la prise en charge.

L'examen initial retrouvait une conscience claire, une altération de l'état général stade 2 OMS une

anémie clinique sans saignement extériorisé et un ictère. On notait une fièvre avec une température à 38°C, la pression artérielle était mesurée à 120/80mmHg, le pouls à 123bpm, la glycémie capillaire à 1,3g /l en post prandial, la saturation pulsée en oxygène à 97% à l'air ambiante. La palpation abdominale permettait de retrouver une hépatomégalie sans splénomégalie ni de circulation veineuse collatérale. Les aires ganglionnaires étaient libres, l'auscultation pulmonaire normale et les articulations souples. Elle n'avait pas de signes méningés, ni de déficit moteur, ni de signes cutanés.

La biologie révélait une anémie normocytaire avec un taux d'hémoglobine à 3g/dl, un taux de globules blanc normal et une thrombopénie à 78000/mm³. La C-réactive protéine était augmentée à 48mg/l, on notait une cytolysé hépatique avec les ASAT à 220 (6N) et les ALAT à 104 (3N). La ferritinémie augmentée à 10712ng/ml, le fibrinogène bas à 1,56 g/l, le taux de LDH élevé à 3034UI/l (12N) le taux de prothrombine était abaissé à 69%. La fonction rénale était normale et la natrémie basse à 131Meq/l. Le taux de triglycéride élevé à 3,12g/l.

Le test diagnostique rapide pour paludisme était positif de même que la goutte épaisse au plasmodium falciparum avec une densité parasitaire à 1868/champ.

Ce tableau clinico-biologique faisait évoquer un syndrome d'activation lympho-histiocytaire compliquant un paludisme posant l'indication de la réalisation d'un médullogramme.

L'étude cytologique montrait une moelle riche avec la présence de macrophages associée à des images d'hémophagocytose (**figure 1**) confirmant le diagnostic.

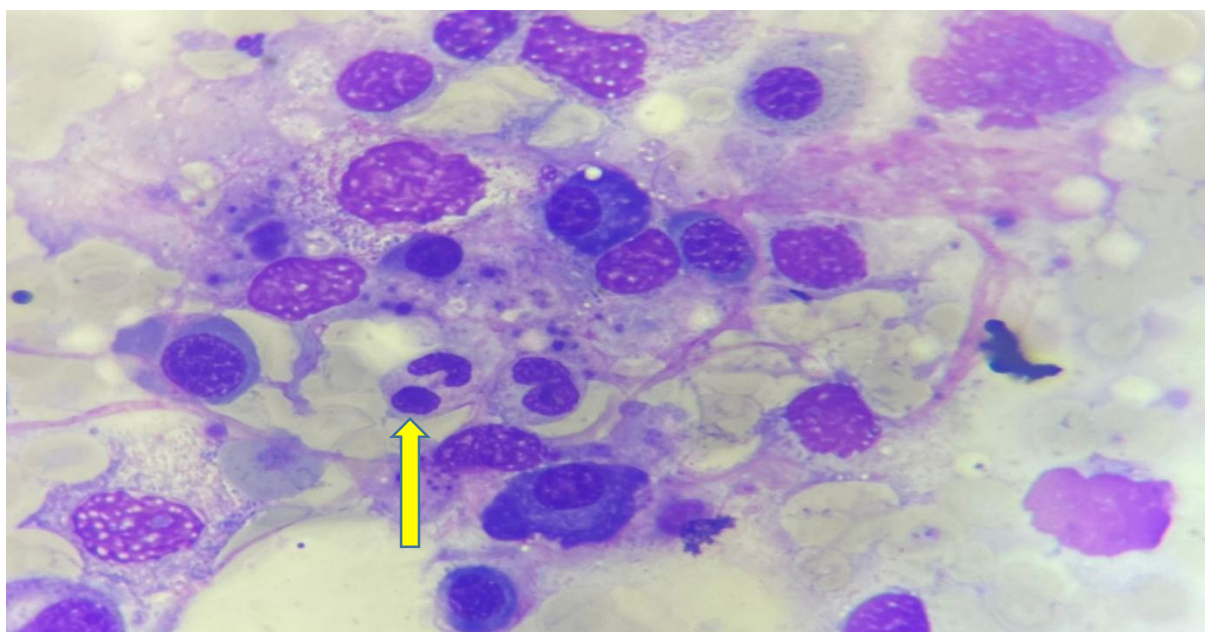


Figure 1 : Cytologie médullaire montrant une image d'hémophagocytose (flèche jaune)



Le traitement comprenait une cure d'étoposide (150mg/mètre carré de surface corporelle) associée au traitement antipaludique de synthèse par voie injectable (artésunate injectable : 2,4mg/kg).

L'évolution était favorable marquée par une apyrexie, une régression de l'ictère et une normalisation des perturbations biologiques.

Discussion

La prévalence du syndrome d'activation lymphohistiocytaire reste encore mal définie. C'est une affection décrite comme rare mais probablement sous-estimée, en témoigne la série de Stephan et al, ou une ponction sternale faite systématiquement chez 20 patients non immunodéprimés, hospitalisés en service de réanimation pour un choc septique et ayant une thrombopénie inexpliquée, avait mis en évidence un SALH chez 60% des cas [4]. En Afrique subsaharienne, il y a eu très peu d'études sur ce sujet [5, 6]. Au Sénégal Barbosa et al. rapportaient une observation dans un service de réanimation [7]. Diack et al, par une étude multicentrique rapportaient 26 cas colligés dans deux hôpitaux de référence en trois ans [8]. La physiopathologie est encore aujourd'hui mal connue mais l'hypothèse d'une possible hypersécrétion de cytokines dont le TNF-alpha, IFN-gamma et IL-6 par des macrophages activés, responsables de manifestations cliniques et biologiques est émise. L'activation de ces macrophages semble due en partie à la sécrétion de cytokines stimulatrices par des lymphocytes T CD8, et Natural killer (NK) activés, ayant perdu leur pouvoir cytotoxique, mais pas leur pouvoir de production de cytokines. Du fait de cette activation inefficace des lymphocytes, l'agent causal de SALH peut persister ainsi que les macrophages. D'où une boucle autonome d'activation macrophages-lymphocytes qui augmente de façon disproportionnée. De plus la sécrétion de cytokines inhibitrices pourrait entraîner une dépression de précurseurs granulocytaires et érythropoïtiques au niveau de la moelle osseuse [9]. Le diagnostic du SALH est souvent difficile du fait des manifestations cliniques et biologiques peu spécifiques. Sur le plan clinique, les manifestations sont polymorphes. C'est leur association qui doit faire penser au diagnostic. On observe habituellement des signes généraux au premier plan avec une fièvre quasi-constante au moment du diagnostic, parfois associée à des frissons, une hépatomégalie, une splénomégalie, des adénopathies périphériques, et un rash maculopapuleux [10]. Le tableau clinique chez notre patient était fait de fièvre, une altération de l'état général, un ictère, une anémie clinique et une hépatomégalie.

Les anomalies biologiques sont nombreuses mais non spécifiques. C'est leur association aux signes cliniques qui amène à évoquer le diagnostic de SAM. Elles sont caractérisées par une atteinte hématologique constante sous la forme d'une bicytopenie. La thrombopénie, généralement inférieure à 100 000 par millimètre cube, est l'anomalie la plus précoce et la plus fréquente. L'anémie normochrome, normocytaire, régénérative est profonde et de constitution rapide. La leucopénie, inconstante et survenant plus tardivement, est caractérisée par une chute des polynucléaires neutrophiles. Il existe classiquement une hypertriglycémie, souvent précoce et pouvant atteindre des taux à dix fois la normale et une hyperferritinémie dépassant les 1000 ng/l. Ces anomalies sont fortement évocatrices de SAM lorsqu'elles sont associées aux cytopénies. Une hypofibrinogénémie est rencontrée dans 35 à 85% des cas selon les auteurs. La cytolysse et la cholestase témoignent de l'atteinte hépatique. L'augmentation quasi constante des LDH rend compte de la lyse cellulaire.

Une hyponatrémie avec natriurèse conservée et hypoprotidémie liées à une hémodilution suggérant l'existence d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique [11, 12]. L'examen de référence pour le diagnostic de SALH est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic et parfois faire suspecter ou confirmer l'étiologie de ce syndrome. Il objectivera l'hémophagocytose indispensable au diagnostic. Il montre habituellement une moelle riche, infiltrée par des histiocytes-macrophages bénins. Le pourcentage de macrophages (> 3% des cellules nucléées) est un critère diagnostique important pour certains auteurs [13]. Le tableau de cytopénie associé à une hyperferritinémie et une hyperferritinémie était l'élément majeur orientant au diagnostic de SAM chez notre cas confirmé par l'image d'hémophagocytose à la cytologie médullaire. Les autres anomalies retrouvées étaient la cytolysse hépatique, les troubles de la coagulation et l'hyponatrémie.

Actuellement, les critères de Henter [10] sont ceux admis comme critères diagnostiques du SAM, ainsi le diagnostic du SAM est retenu devant la présence de cinq critères parmi huit. Notre cas répondait parfaitement à cette définition.

Les SAM dits primaires, regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Ils touchent essentiellement les nouveau-nés et les nourrissons avec des antécédents familiaux. On peut citer la lymphohistiocytose familiale, le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Griscelli ou encore le syndrome de Purtilo, qui bénéficieront,



lorsque cela est possible, d'une allogreffe de moelle osseuse. Les SAM secondaires, pour lesquels aucune notion d'atteinte familiale n'est retrouvée, touchant des enfants plus âgés ou des adultes. Ils surviennent au cours d'affections néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses. Les infections virales, en particulier aux virus du groupe herpès (CMV, EBV, VZV, HSV, HHV-6, HHV-8) représentent la majeure partie des SAM d'origine infectieuse [14].

Des cas de SAM ont été décrits lors d'infection à *Plasmodium falciparum* ou *Plasmodium vivax* [15]. La persistance de la fièvre ou d'anomalies hématologiques malgré un traitement antipaludéen adapté doit alors faire évoquer le diagnostic de SAM [16]. Notre observation rapporte un cas pareil.

Le traitement reste encore non consensuel. Dans les formes primaires, un traitement par immunosuppresseur et allogreffe de moelle osseuse est aujourd'hui prescrit. Dans les formes secondaires, le traitement de la cause est essentiel, mais c'est sur le traitement symptomatique de l'hémophagocytose que les avis sont partagés, entre le recours aux corticoïdes, aux immunosuppresseurs ou aux immunoglobulines intraveineuses et l'abstention thérapeutique.

Actuellement, pour les SAM d'origine infectieuse, l'utilisation d'étoposide, composé cytotoxique sélectif de la lignée monocytaire, semble être le facteur déterminant de succès du traitement, et son administration doit être précoce [17]. Sous traitement antipaludéen et étoposide, l'évolution était favorable chez notre patiente.

Conclusion

Le SALH est une affection rare et potentiellement grave. Il est caractérisé par un polymorphisme clinique et biologique non spécifique rendant parfois le diagnostic difficile. Son association avec le paludisme est peu rapportée. Elle doit, toutefois, être envisagée dans notre contexte d'endémie, surtout en l'absence d'évolution favorable malgré un traitement antipaludéen bien conduit.

Abréviations

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique ; VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine ; HSV : Herpès Simplex Virus ; SALH : Syndrome d'Activation Lympho-Histiocytaire ; CMV : Cytomégalovirus ; BK : Bacille de Koch ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; EBV : Epstein Bar Virus.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. Henter JI, Tondini C, Pritchard J. Histiocyte disorders. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 50: 157-174
2. Boukhris I, Rachdi I, Chérif E. Syndrome d'activation macrophagique : une série de 11 cas tunisiens. *Tunis Méd.* 2014 ; 92(11) : 123-127
3. Ben Amor S, Ben Yahia W, Bouraoui I, Ahmed G, Amira A, Ghannouchi N et al. Particularités du syndrome d'activation lymphohistiocytaire en médecine interne. *Rev Méd Interne.* 2022 ; 43(S1) : A214
4. Stéphan F, Thiolière B, Verdy E, Tulliez M. Role of hemophagocytic histiocytosis in the etiology of thrombocytopenia in patients with sepsis syndrome or septic shock. *Clin Infect Dis.* 1997 ; 25(5): 1159-64
5. Lekpa FK, Ndongo S, Fall S, Pouye A, Ka MM, Moreira Diop T. Thrombocytose dans un syndrome d'activation des macrophages compliquant le lupus érythémateux disséminé. *Pan Afr Med J.* 2014, 19 : 11
6. Kane BS, Niasse M, Faye A, Diack ND. Macrophage activation syndrome, a rare complication of primary Sjögren's syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2019; 13(1): 309
7. Barboza D, Coly MN. Difficultés de prise en charge du syndrome d'activation lympho-histiocytaire en réanimation en Afrique subsaharienne. *Dakar Méd.* 2023 ; 67(1) : 92
8. Diack N, Kane B, Fall S et al. Lymphohistiocytose hémophagocytaire adulte dans la région subsaharienne : une étude rétrospective de 26 cas. *Cureus* 12(3) : e7258
9. Le Ho H, Barbarot N, Desrues B. Pancytopenie et tuberculose disséminée: penser à un syndrome d'activation macrophagique. *Rev Mal Respir.* 2010 ; 27(3) : 257-260
10. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* . 2007; 48(2): 124-131
11. Roupheal NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 814-822



12. Karras A, Hermine O. Hemophagocytic syndrome. *Rev Med Interne* 2002; 23: 768-778
13. Tsuda H, Shirono K. Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Haematol.* 1996; 93: 572-575
14. Gonzalez F, Vincent F. and Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009 ; 18(4) : 284-290
15. Saribeyoglu ET, Anak S, Agaoglu L, Boral O, Unuvar A, Devecioglu O. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis induced by malaria infection in a child with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21: 267-272
16. Ohnishi K, Mitsui K, Komiya N, Iwasaki N, Akashi A, Hamabe Y. Clinical case report: falciparum malaria with hemophagocytic syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 76: 1016-1018
17. Azzeddine R, Elyassir F, Bourkadi JE. Tuberculose multifocale compliquée d'un syndrome d'activation macrophagique : à propos de deux cas. *Pan Afr Med J.* 2019 ; 32 : 41