

Le Syndrome d'Activation Macrophagique

Ou

Hémophagocytic Lymphohistiocytosis

de l'adulte,

HLH a

**Dr. C. Bloch-Queyrat
Hôpital Necker
Paris**

Les syndromes hémophagocytaires

1952 Farquhar & Claireaux, *familial hemophagocytic reticulocytosis*
FORMES FAMILIALES, TRÈS JEUNE ENFANT.

1979 Risdall, *Macrophage activation associated to viral infection*
ADULTES +/- IMMUNODÉPRIMÉS

Les syndromes hémophagocytaires héréditaires

- 1 La lymphohistiocutose familiale (FHL)
 - 2 Syndrome de Griscelli GC
 - 3 Syndrome de ChediakHigashi CHG
 - 4 XLP1,2 ou Syndrome de Purtillo
- ↓
- Déficit immunitaire constitutif
 - Forme pédiatrique, transmission familiale
 - Physiopathologie établie : maladie du lymphocytes CD8

Les syndromes hémophagocytaires réactionnels

- 1 Virus : VAHS
 - 2 Autres infections bactériennes, fongiques et parasitaires.
 - 3 Maladie de système: LEAD ou Still
 - 4 Hémothies: LMNH T ou B
 - 5 Médicaments: ↓RESS Syndrome
- ↓
- Déficit immunitaire? Acquis parfois
 - Adulte de tous âges
 - Physiopathologie non connue.

Les syndromes hémophagocytaires héréditaires ou hémophagocytic lymphohistiocytosis HLH

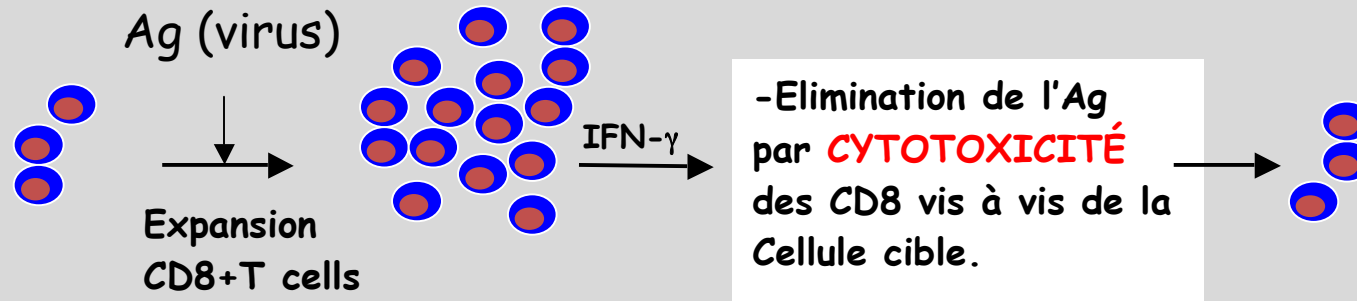
- 1- Familial hémophagocytic lymphohistiocytosis (FHL)
- 2- Syndrome de Griscelli GC
- 3- Syndrome de ChediakHigashi CHG
- 4- XLP1,2 ou Syndrome de Purtillo

Les syndromes hémophagocytaires héréditaires ou HLH g Généralités 2

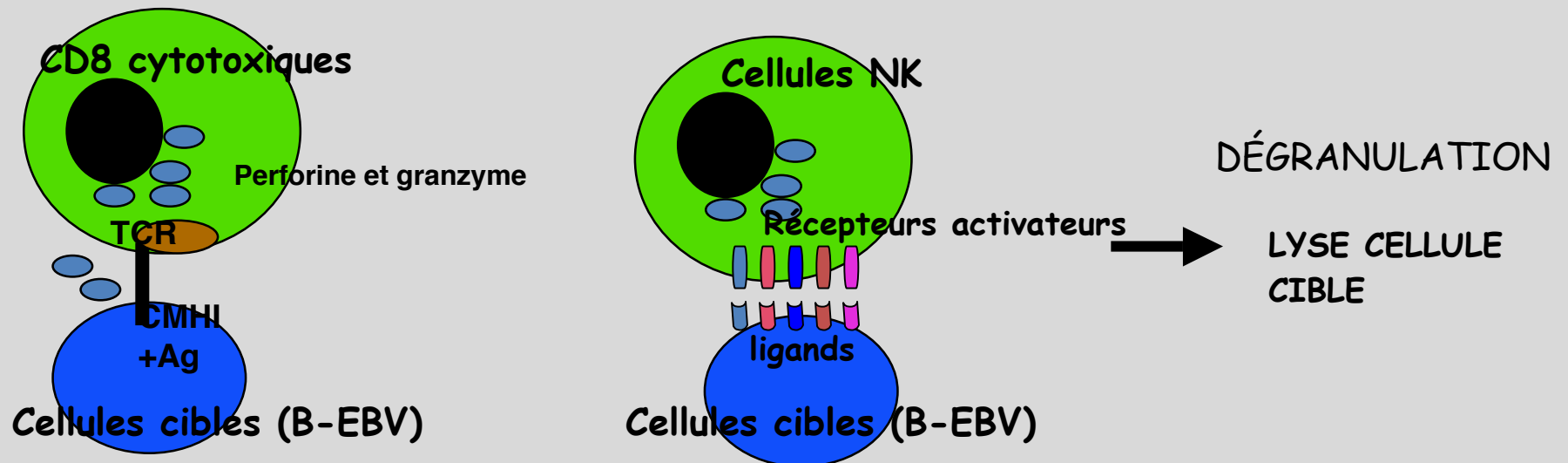
Disease	Phenotype	Affected gene/protein
Lymphohistiocytose Familiale (FHL)	-HLH	Perforin MUNC-13-4 Munc 18-3 Syntaxin 11
Syndrome de Chediak-Higashi (CHS)	-HLH	LYST
Le syndrome de Griscell 2 (GS2)	-HLH	Rab27a
Syndrome lymphoprolifératif Lié à l'X (XLP-1)	-EBV-induced HLH -	SAP
Syndrome lymphoprolifératif Lé à l'X (XLP-2)	-EBV-induced HLH	XIAP

Les syndromes hémophagocytaires héréditaires ou HLH g PHYSIOPATHOLOGIE 1

NORMAL IMMUNE RESPONSE Normale



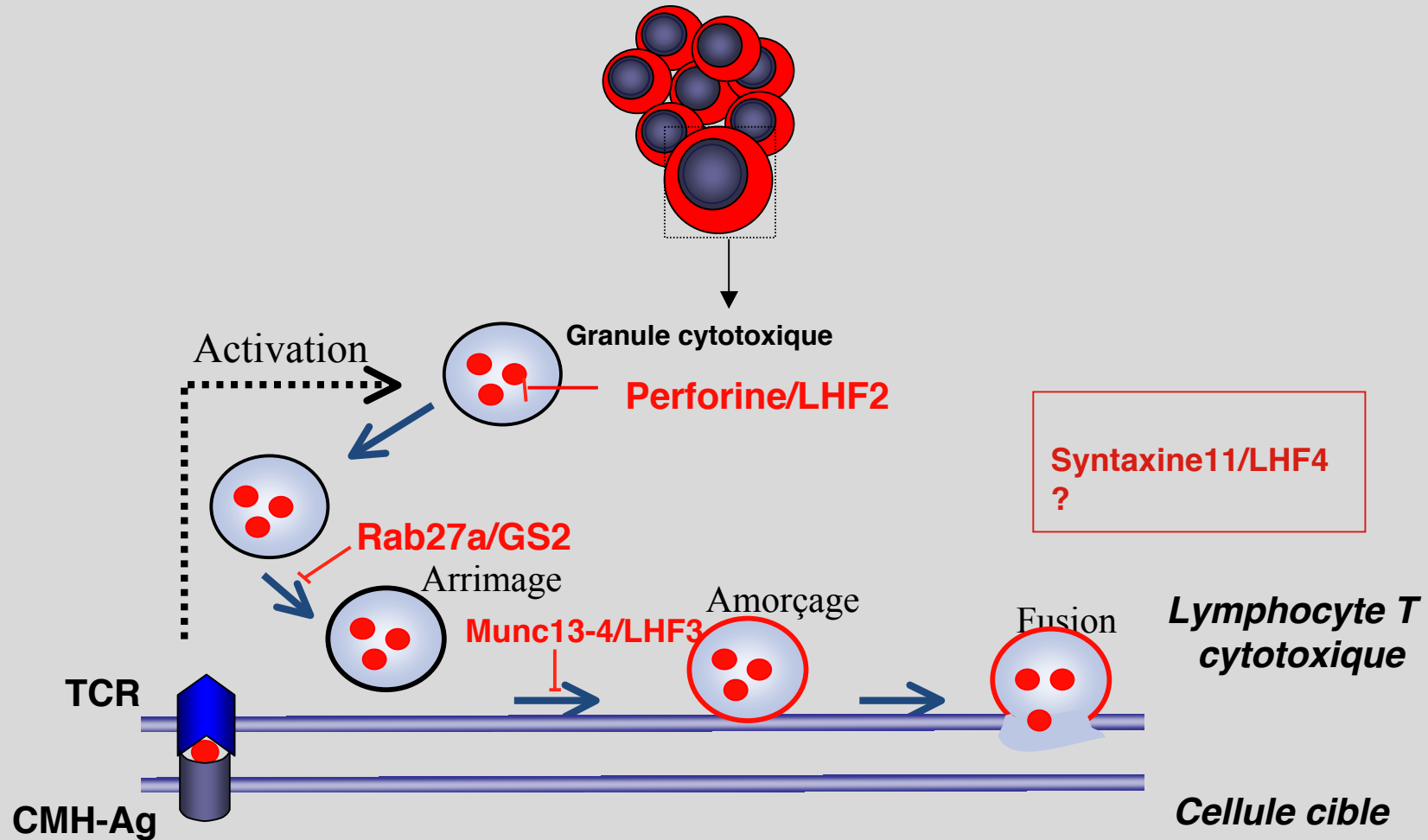
REPNSE CYTOTOXIQUE des CD8 et de NK



Les syndromes hémophagocytaires héréditaires ou HLH g

PHYSIOPATHOLOGIE 2

TCD8+ activés



Ces protéines sont des effecteurs de la fonction cytotoxiques des CD8 et des NK

SYNDROME HÉMOPHAGOCYTAIRE GÉNÉTIQUEMENT DÉTERMINÉ
SYNDROME DE PURTILO

Syndrome Lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP)

Affection pédiatrique caractérisée par :

Transmission liée à l'X

Clinique: Rôle majeur de l'EBV dans la survenue de HLH++++

1-Syndrome HLH cataclysmique dans les suites de la primo infection à EBV

2-Sérologie dissociée à EBV cad absence d'Ac anti-EBNA, signe la guérison de l'infection EBV, PCR EBV chroniquement positive.

3-Hypogammaglobulinémie

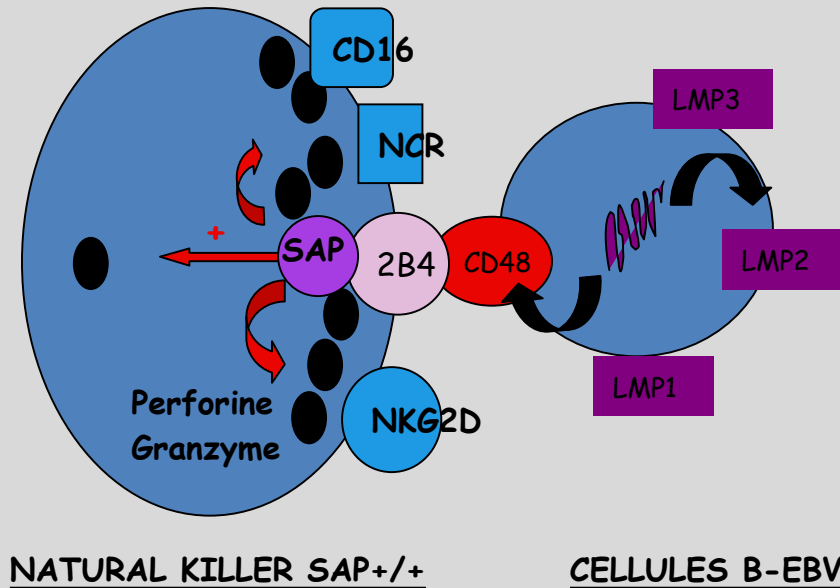
4-Lymphome B ou T EBV+, extra-nodaux, digestifs

Physiopathologie

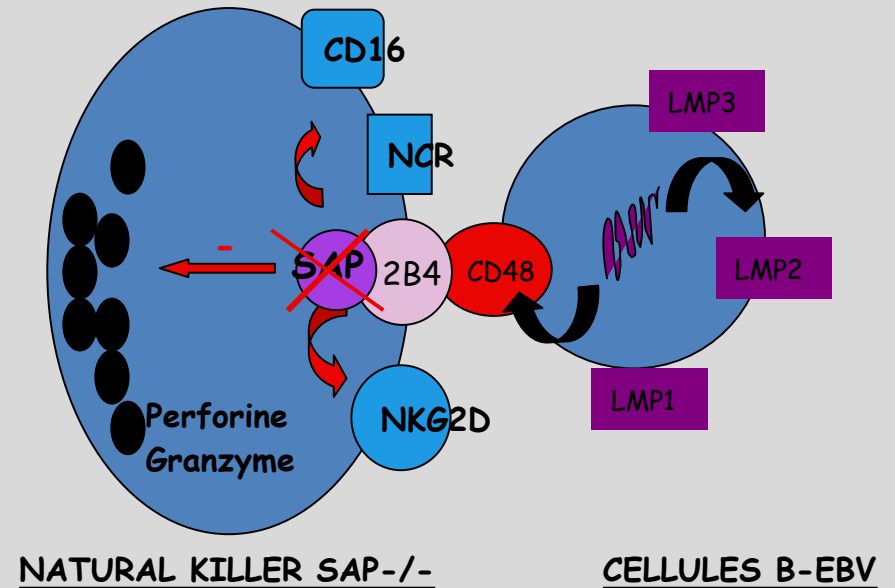
XLP1 : Mutation du gène *SAP*

CONCLUSION

RELATIONS entre SAP/2B4 CD48 EBV SAM



CYTOTOXICITÉ



INHIBITION DE LA CYTOTOXICITÉ

- Inhibition de la cytotoxicité contribue - A la survenue du SAM chez les XLP
- A la persistance de l'infection par EBV
- Rôle de 2B4 dans la clearance des cellules EBV+ explique la sensibilité des XLP à l'EBV

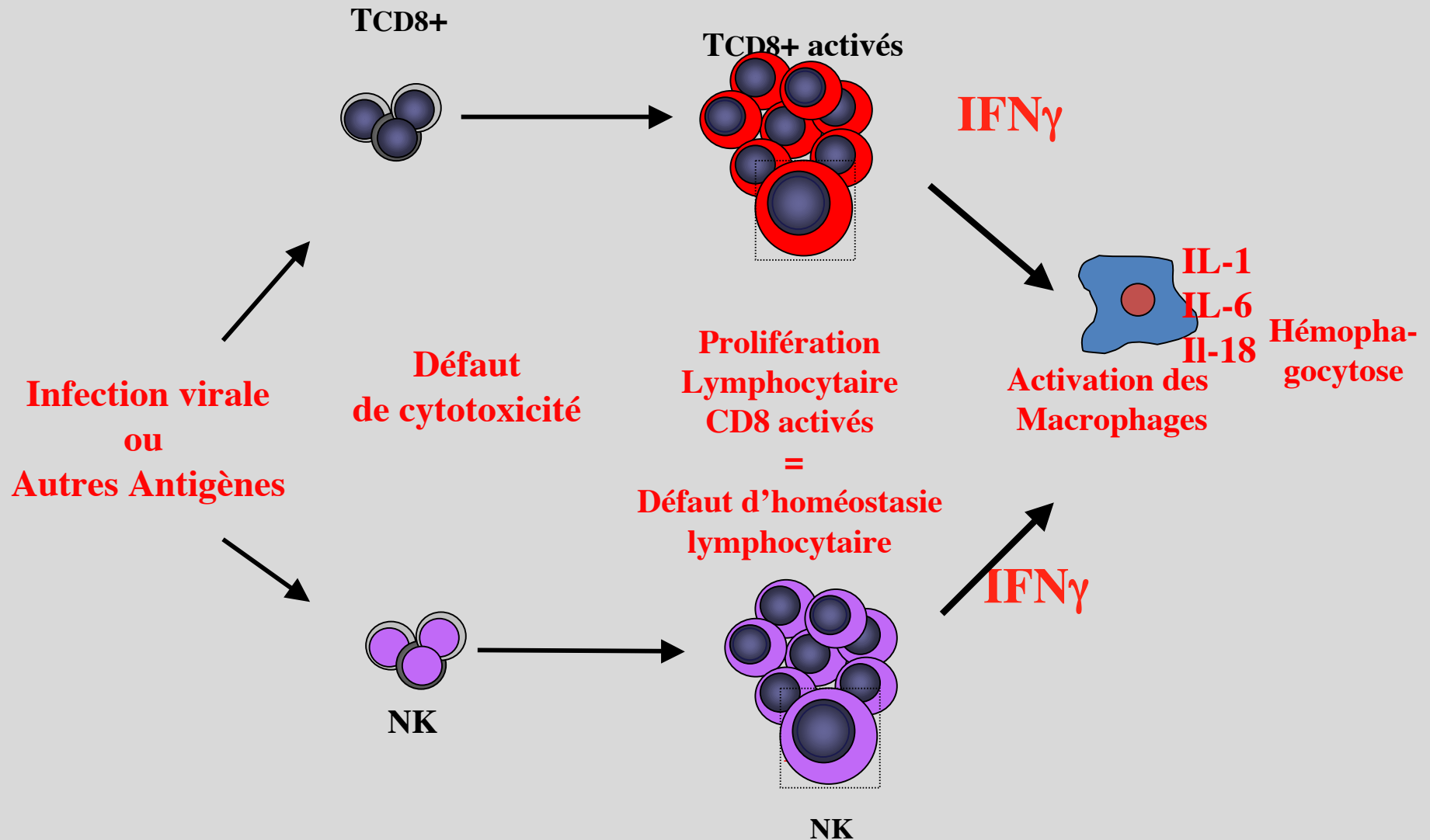
Les syndromes hémophagocytaires héréditaires

PHYSIOPATHOLOGIE 3

Affection	Phenotype	gène/protéine	Défaut fonctionnel
Lymphohistiocytose familiale (FHL)	-HLH	Perforin MUNC-13-4 Syntaxin 11	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; display: inline-block;"> <p style="color: red; text-align: center;">DÉFAUT DE LA CYTOTOXICITÉ DES LYMPHOCYTES CD8 des NK</p> </div>
Syndrome Chediak-Higashi (CHS)	-HLH s	LYST	
Syndrome Griscelli 2 (GS2)	-HPS	Rab27a	
Syndrome Lymphoprolifératif Lié à L'X (XLP-1)	HLH EBV induit	SAP	
Syndrome Lymphoprolifératif Lié à L'X (XLP-2)	HLH EBV induit -	XIAP	

Les syndromes hémophagocytaires héréditaires

PHYSIOPATHOLOGIE 5



- **LES SYNDROMES HEMOPHAGOCYTAIRES
REACTIONNELS**

Les syndromes hémophagocytaires réactionnels CLINIQUE

- *Fièvre 100%* avec frissons et révélatrice , AEG +++ , sévère
- *Hépatosplénomégalie 60%* (variable avec l'étiologie ou infiltration)
- *Adénopathies périphériques 30 à 60 %* (variable avec l'étiologie ou infiltration)
- *Manifestations cutanées 20%* : Rash, infiltration, purpura maculaire
- *Manifestations neurologiques 5%*: Confusion, méningite, encéphalite, signes de localisation.
- *Signes pulmonaires 1%*: Dyspnée, toux et infiltrats radiologiques.
- *Signes cardiaques 1%*: Insuffisance cardiaque.
- *Défaillance multiviscérale*: Détresse respiratoire , CIVD....

Les syndromes hémophagocytaires réactionnels

BIOLOGIE

• Bi ou pancytopenie:

- Thrombopénie +++ (centrale ou CIVD)
- Anémie N,N, Arégénérative ,
- Leuconéutropénie inconstante,
- Lymphopénie sévère

• LDH

- Cytolyse hépatique +++ sévère: x10 à x100 normale

• Hyperferritinémie

• Hypertriglycéridémie

• Troubles de l'hémostase :

- Hypofibrinogénémie,
- CIVD

• Hyponatrémie.

Histologie

Images d'hémophagocytose dans un tissu

- **Myélogramme:** macrophages normaux CD68+ avec phagocytose des éléments figurés du sang, en plus étiologique (lymphome, infection)
-
- **Biopsie médullaire :** étiologie
- **Biopsie hépatique :** infiltrats sinusoidaux de macrophages activés
- **Biopsie cutané**
- **Biopsie ganglionnaire**
- **Splénectomie**

Les syndromes hémophagocytaires réactionnels

Critères Diagnostiques

1- Maladie familiale ou formes génétiques connues.

2- Critères cliniques et biologiques **(5/8 critères)**

- **Fièvre**

- Splénomégalie

- **Cytopénies > 2 lignées cellulaires**

Hémoglobine < 9 g/dl (et moins de 4 semaines >12 g/dl)

• Plaquettes < 100 000 × 10⁹/l

Neutrophiles < 1 10⁹/l

- **Hypertriglycéridémie et/ou hypofibrinogénémie**

Élévation des triglycérides > 3 mmol/l

Fibrinogène < 1,5 g/l

- **Ferritine > 500 ngr/l**

- **Fraction soluble du CD25 > 2400 U/ml**

- **Diminution de l'activité cellulaire NK**

- **Hémophagocytose retrouvées dans la moelle osseuse, le LCR ou les ganglions.**

Etiologie (2)

Infections

• *Virus*

EBV++, CMV, HHV8
VZV, HSV, HHV6, parvovirus
myxovirus, adenovirus, HIV, enterovirus
hepatitis, measles, rubella

• *Bactéries*

intracellular++ mycobacteria, salmonella
Brucella, mycoplasma, rickettsia, pyogens
legionella, borellia

• *Parasites*

Leishmania, Plasmodium
Babesia, Toxoplasma

• *Fungique*

Candida, histoplasma
cryptococcus, aspergillosis

Etiologies: Néoplasies

- *Lymphome T > NK > B*

Aggressif, EBV+

- *Hodgkin* (EBV+) SAP-/-

- *NK Leucemies*

- *Myelodysplasies*

- *Syndrome myéloprolifératif*

- *Tumeurs solides (cancer digestif++)*

Etiologie :

Maladies Auto-immune

- *SLE*
- *Sarcoïdose*
- *Sclérodemie*
- *Still++*
- *Enterocolpathie inflammatoire (Crohn)*
- *Kawasaki*

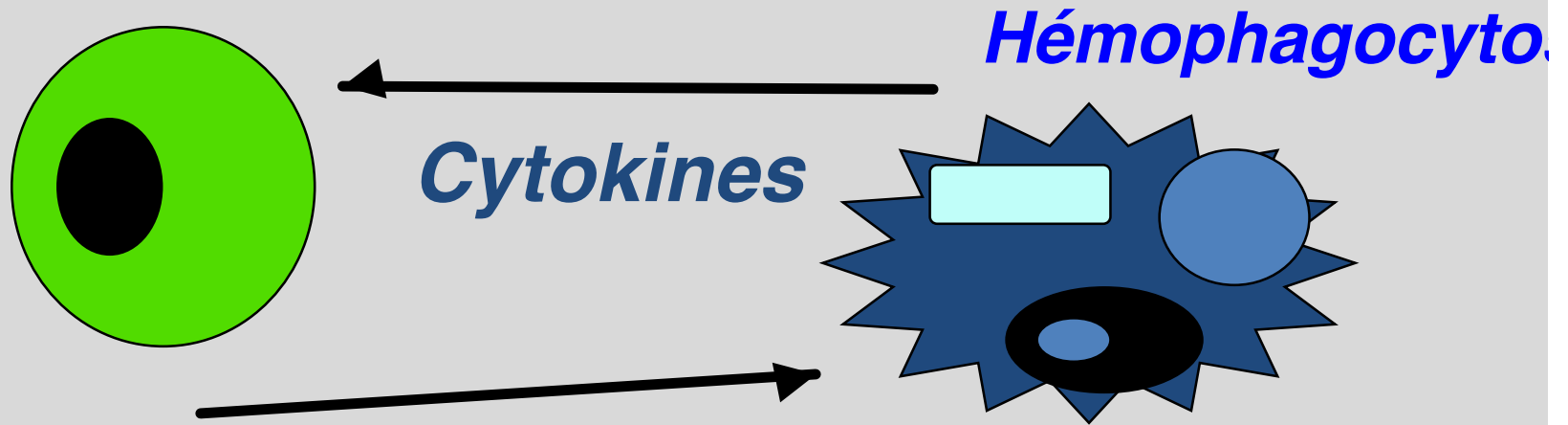
-

TRAITEMENT

Traitement symptomatique

- Correction des troubles hydro-électrolytiques
- Correction des troubles de la coagulation:
(transfusion plaquettaire, FFP)
- Correction des troubles hématologiques: transfusion GR,
- Prévention des infections si neutropénie: ATB IV à large spectre
- Correction de l'état de choc: mesures de réanimation

Traitement du syndrome HLH



Activation lymphocytaires

Bloque l'activation lymphocytaire

Cyclosporine, SAL
Corticostéroïdes
Chimiothérapie

Activation macrophagiques

Bloquer l'activation macrophagique

VP-16, +++
corticostéroïdes,
Immunoglobuline

Traitement spécifique du HLH

1 Indication : systématique si signes de gravité = défaillance d'organe

2 Molécules :

-VP16 , étoposide: dose 100 à 150 mg/m², à répéter à 48- 72 H

INTERET:- tropisme pour la lignée monocyte macrophage

- bloque le HLH en 48 heures

- évite les inconvénients de la corticothérapie

INCONVENIENTS: - neutropénie

-Corticoides : dose? molécules?

INTERÊTS: -Action inhibitrice sur macrophage et lymphocytes

PROBLEME: - prélèvements histologiques

- Infections Opportunistes

IgIV : non recommandées

-Anti CD20 : charge virale EBV, HHV8 élevée

Traitement étiologique

- *Etiologie virale* : GCV or foscavir
anti CD20 si EBV, HHV8
- *Etiologie auto-immune* :
 - HLH au cours d'une poussée de SLE : *Corticostéroïdes bolus, Cyclophosphamide*
 - HLH en absence de poussée de SLE: *ttt symptomatique , si signe de gravité : ttt du HLH (VP16)*
- Maladie de STILL en poussée (schéma pédiatrique)
 - *Corticoïdes forte dose*
 - *Ciclosporine*
 - *Anti-Il1?*
- *Lymphome* : Chimiothérapie (CHOP+VP16) ± IgIV
PCR EBV+ (antiCD20)

stratégie générale

- *Diagnostic positif*
- *Evaluer le degré d'urgence et de gravité*
- *Recherche étiologique avant le début du ttt* : Infection++ & lymphome (EBV++)
Recherches infectieuses: pyogènes, ICellulaires, sérologies et PCR virales
EBV (PCR , sérologie)
Bilan Auto Immun
Clonalité T & caryotype, BM , CT scanner, hisologie
- *Débuter ttt anti infectieux* (anti pyogènes (neutropénie), et/ou anti intracellulaire)
- *Débuter un ttt anti HLH* (VP16 +/- corticoïdes)
1 non systématique
2 critères non établis mais si défaillance d'organe
- *Débuter un ttt étiologique* (chimiothérapie, corticoïde, antiviral)

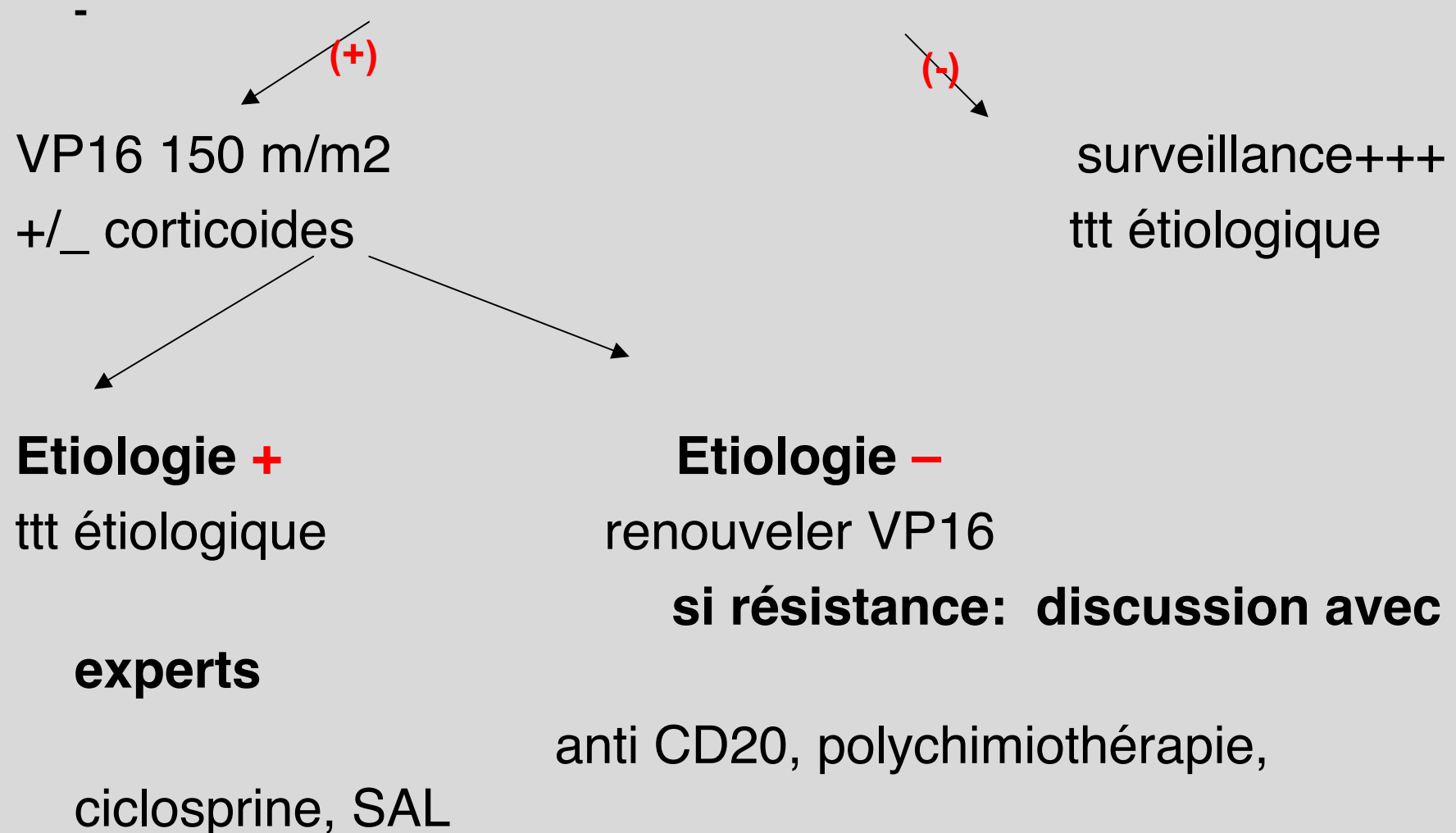
PROPOSITION pour le traitement des HLH

-

Diagnostic HLH

Traitement symptomatique (anti infectieux)

Critères de gravité = DÉFAILLANCE D'ORGANE



CONCLUSIONS

- **1 diagnostic** : critères de Hunter mais non évalués chez adulte
- **2 étiologies** : multiples
intrication des causes
- **3 Prise en charge thérapeutique** : reste empirique . Mortalité toujours importantes dans formes sévère

**QUOI de neuf sur HLH en
2011 ?**

HLHg a début tardif : Surisque de LMNH

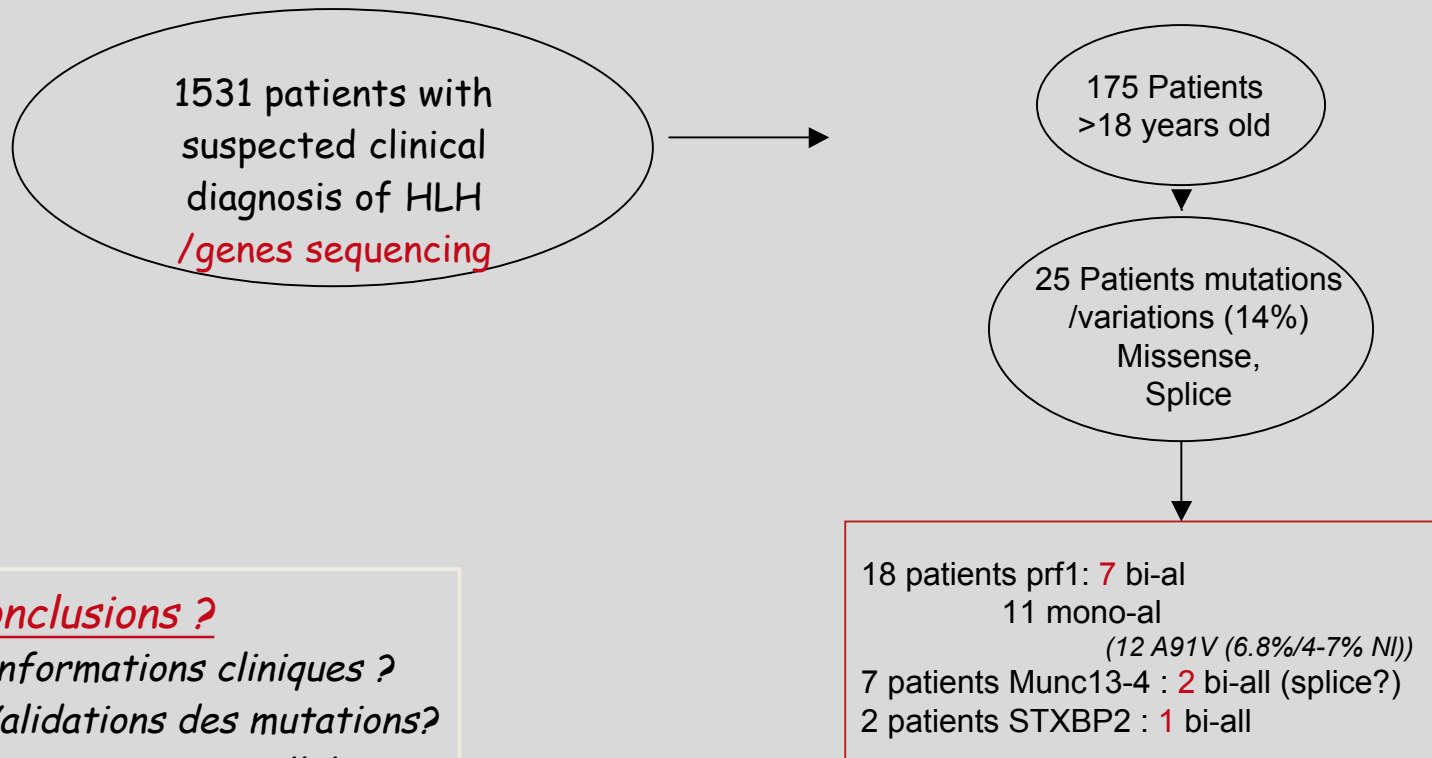
- . *Perforin hypomorphe mutations in 23 patients:*
- *(Jenny CHIA et al. PNAS, 2009)*
- 12 patients with late HLH > 10 years old (10-49)
- 11 patients with haematological malignancy +/- late HLH

IFN- γ : Cytokine centrale du syndrome HLH

- *Neutralization of IFN γ defeats haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. (G de Saint-Basile et al. EMBO 2009)*
- Souris PERF^{-/-} , RAB27^{-/} infectées par LCMV développement un syndrome HLH
- Anticorps anti-IFN- γ :
 - Amélioration de la survie
 - Normalisation des paramètres hématologiques: Hb, Pq, PNN
 - Diminution de l'infiltration tissulaire par les macrophage

Hypomorphic mutations in Prf1, Munc13-4, STXBP2 are associated with adult onset of FHL (HLH)

(Kejian Zhang et al. Blood, 2011)



Conclusions ?

- . Informations cliniques ?
- . Validations des mutations?
- . Mutations mono-allel.?
- . Mutations +sieurs gènes?

**LES SYNDROMES HEMOPHAGOCYTAIRES DE L'ADULTE (HLHa) :
CONSTITUTION D'UN OBSERVATOIRE DE PATIENTS (HLH-OBs)
ET CARACTERISATION PHYSIOPATHOLOGIQUE (HLH-GÈNEs)**

HLH-OBs
HLH-GÈNEs

***Faire bénéficier aux HLHa de l'expertise
pédiatrique acquise
par l'étude des formes génétiques de HLHg.***

Investigateur principal :

Dr Coralie Bloch-Queyrat cblochqueyrat@gmail.com 06 20 17 17 26
URC Cochin Necker.

Responsables scientifiques :

Pr O. Hermine : Service d'hématologie adulte hôpital Necker ohermine@gmail.com 01 44 49 52
82

Pr. A. Fischer : Service d'immuno-hématologie pédiatrique hôpital Necker.

Dr. G. de Saint Basile : Développement normal et pathologique du S.I. IFR94 INSERM U768

Dr N. Mahlaoui : Centre de Référence des Déficits Immunitaires Héritaires, hôpital Necker.

OBJECTIFS FIXÉS:

• OBJECTIF 1 :

Identification de critères **diagnostiques spécifiques** des HLHa

• OBJECTIF 2:

Etude de la physiopathologie du HLHa sur le modèle HLHg :

-Rôle des CD8+ / Altération de la cytotoxicité , expression de perforine, SAP ... ?

-Etude des cytokines Th1/Th2

-Défaut de NKt

• OBJECTIF 3 :

Overlap entre les formes acquises et génétiques?

Recherche de **mutations des gènes** impliqués au cours des formes pédiatriques

Etude HLH- OBs

(nationale, prospectif, multicentrique)

1 - Constitution d'un observatoire de patients adultes atteints HLHa

Recueil d'informations : cliniques, biologiques, thérapeutiques et étiologiques .

PHÉNOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE CD8/DR+ en phase active avant ttt.

BUT: Classer les patients en groupe « les plus homogènes »

2 - Constitution d'une banque de prélèvements biologiques.

- Sérothèque : Profil cytokiniques des HLHa
- Cellulothèque : Dégranulation
- DNATHèque : Etudes génétiques
- Banking au CRB de Necker Pr. C. Antignac.

3 - Constitution d'une banque de prélèvements histologiques

- Banking au laboratoire d'histologie Pr. J.C. FOURNET hôpital Necker

Etude HLH-GENEs

Etude « fille » de HLH-OBs

PHRC 2010 obtenu.

But: *Etude physiopathologique*

1. Séquençage des gènes d'intérêts:

« ***perforine, Munc18-2, Munc 13-4, syntaxine-11, SH2D1 et XIAP*** »

2. Etude de la cytotoxicité CD8, NK : Test de dégranulation

3. Etude des cytokines TH1 Th2

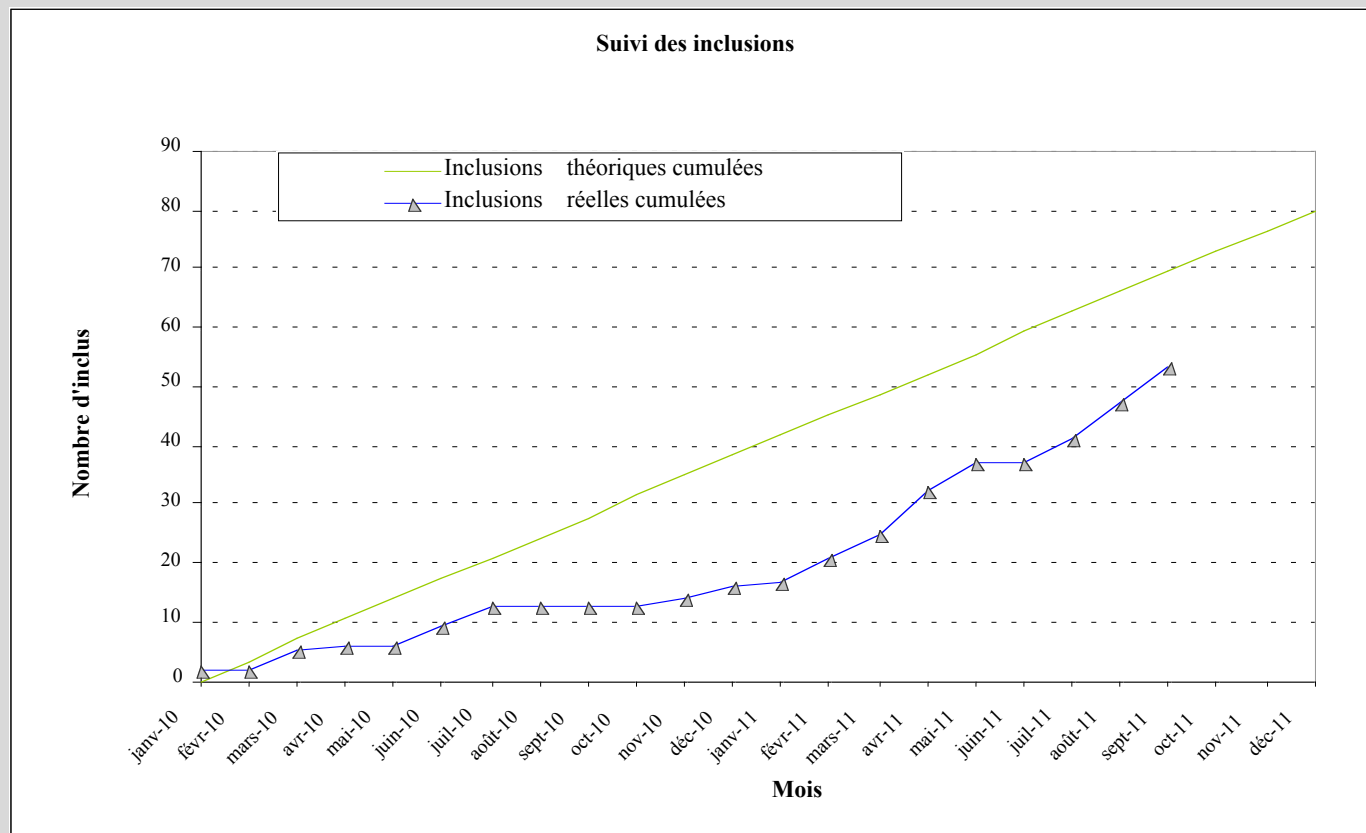
QUI: *Patients de la cohorte quelque soit l'étiologie ayant le + de critères
« HLH »*

Séquençage au laboratoire CEDI (Dr G. de Saint Basile)

INSERM U 768 Hôpital NEM

Résultats : Inclusions

- Total des inclusions: 75 patients, en moyenne 3-5 patients chaque mois depuis mars 2011



NOUVEAUTÉS

- **Coopérations :**
 - GETAID (Hôpital Beaujon, Pr Y. Bounhik)
Pathologies Inflammatoires du TD
 - CRAJI (Necker, Drs P. Quartier, B. Bader-Meunier)
Maladie de Still de l'enfant
 - Réseau pédiatrique via le CEREDIH (Dr. N. Mahlaoui)
- **Mise en ligne du e-CRF**
- **Nouveaux amendements obtenus :**
 - Inclusions rétrospectives
 - Patients en réanimation
 - Enfants à partir de 2 ans

Tout patient HLHa AVANT TTT est incluable dans HLH-OBs.

1- **Contacteur:**

- C. Bloch-Queyrat: cblochqueyrat@gmail.com 06 20 17 17 26
- O Hermine: ohermine@gmail.com 01 44 49 52 82

2- Réaliser un **phénotypage lymphocytaire périphérique avant TTT** comprenant les **LYMPHOCYTES CD8 activés CD8+DR+:**

CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3-CD56+, CD8DR+, CD19+.

(peut être réalisé au laboratoire CEDI, Dr C. Picard, Hôpital Necker 01 44 49 50 88, 1 tube EDTA 5 ml)

3 - Prélèvements: **1 tube sec (5ml), 2 tubes EDTA (5 ml), 3 tubes héparinés (7 ml).**

4 - **On vous transmet** :

1 Pré-CRF à faxer à l'URC FAX 01 58 41 11 83

2 Consentement éclairé, lettre d'information.

3 Adresse du transporteur.

4 Envoi et stockage des prélèvements au CBR de Necker (formulaire à

Remerciements:

Pr. O. Hermine

Dr N. Mahlaoui

Dr G. de Saint Basile

Pr. A. Fischer

U. R.C de Paris V, Drs. R Serreau, JM Treluyer

Investigateurs: : Médecine interne et hématologie, réa

Lille : Médecine interne et hématologie, Strasbourg : Médecine Interne

Hématologie Besançon : Médecine Interne et Hématologie Lyon : Médecine

Interne et Hématologie, Angers : Médecine interne et hématologie, Grenoble :

Médecine interne et Hématologie, Reims : Médecine interne, Amiens :

Médecine Interne, Saint-lô : Médecine Interne, Brives la Gaillarde: Médecine

Interne

Paris : Hématologie : Saint Antoine, Pitié Salpêtrière, Tours: medecine interne,

Montpellier, Vannes: médecine interne, Rennes; médecine interne

Paris : Aulnay sous bois Avicennes, Jean Verdier, Henri Mondor, Necker,

Saint Antoine Necker , Bicêtre,

Réanimation: Cochin, Beaujon

LE L.F.B

LE CEREDIH