Syndrome d'activation macrophagique comment le diagnostiquer et comment le traiter

Thierry MARTIN
Service d'Immunologie Clinique et de Médecine Interne
Centre National de Référence Maladies Auto-immunes Rares RESO
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
INSERM U 1109

Winterschool 2021

Disclosures

- Consultant/advisor: GlaxoSmithKline, Amgen, Abbvie, Boehringer Ingelheim, Roche-Chugaï

- Grant/research support: CSL Behring, GlaxoSmithKline, Janssen, LFB, Astra Zeneca

Mme S. 26 ans

- **Pas d'ATCD perso/fam**
- **Rhumatisme inflammatoire depuis 3 semaines**
- **Eruption cutanée typique avec vespertilio**
- **ANA > 1/1280**
- **Ac Anti-DNA > 300U/L**
- **Fièvre 38°7**

Biologie:

- Rein sp
- PNN: 1100/mm^3 Lympho: 750/mm^3 plaquettes: 98000/mm^3
- ALAT, ASAT 3.5 N
- Fibrinogène 1,2g/l, TCA normal
- Haptoglobine 2,1 g/l
- CRP: 95 mg/L

LES cutanéo-articulaire

- Prednisone ½ mg/kg
- Hydroxychloroquine
- Bilan microbiologique négatif
- H36:
  - Nette amélioration clinique, 37°5C
  - ALAT 2N
  - CRP 30 mg/l
  - Plaquettes 110 000/mm3, PNN: 1250/mm
- Souhaite rentrer à domicile (WE)

H32 après sortie….

- Urgences:
  - Fièvre 40°C
  - Confusion
  - Pas de signes méningés
- Choc ☛ réanimation: antibiothérapie large spectre
- PNN 530/mm3, plaquettes 70 000, Hb 9g/dL
- ALAT: 10N
- Fibrinogène 0,8g/L
- CT : zones démyélinisation x : NPSLE ?
- PL: normale

- Triglycérides: 4mmol/L
- Ferritine: 17 000 ng/mL
- BOM

- **Diagnostic HLH (Lympohistiocytose hémophagocytaire) très probable**
  - **Dexamethasone 10mg/m²**
  - **Etoposide: 150mg/m²**

- Défaillance multiviscérale et décès à H-24 réanimation

- Médullogramme: infiltration macrophages CD163+, hémophagocytose +++

- 3 hémocultures : *Enterococcus faecium*

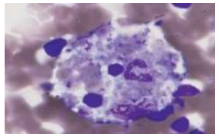
Diagnostic final:

SAM

1ère poussée de LES

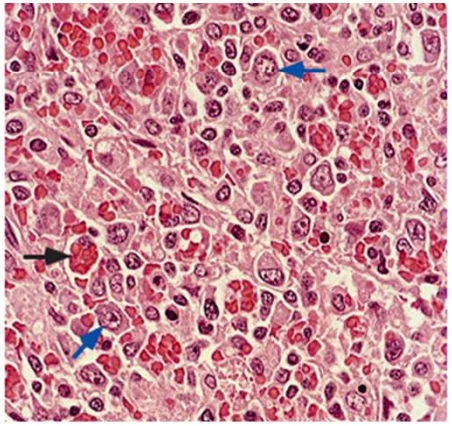
Septicémie *Enterococcus faecium*

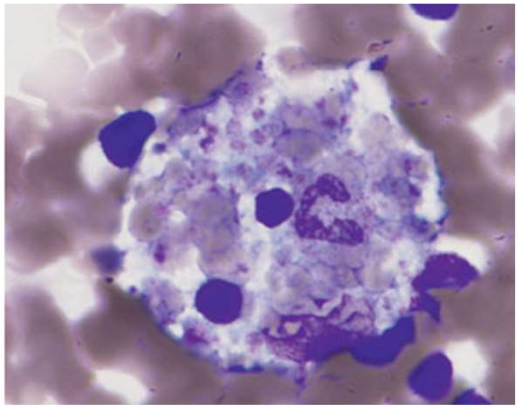
Introduction :
Syndrome d'activation lympho-histiocytaire (HLH)
(Hemophagocytic LymphoHystiocytosis)



- Syndrome caractérisé par une inflammation non contrôlée
- Maladie plutôt pédiatrique, mais peut s'observer à tout âge
- Peut être déclenché par différents événements qui rompent l'homéostasie immunitaire
  - Infections
  - Cancers et hémopathies
  - Maladies auto-immunes et inflammatoires

Hémophagocytose

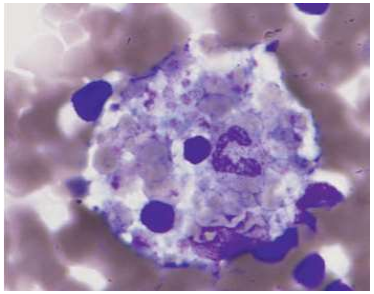




La mise en évidence d'une hémophagocytose tissulaire n'est ni indispensable au diagnostic ni spécifique

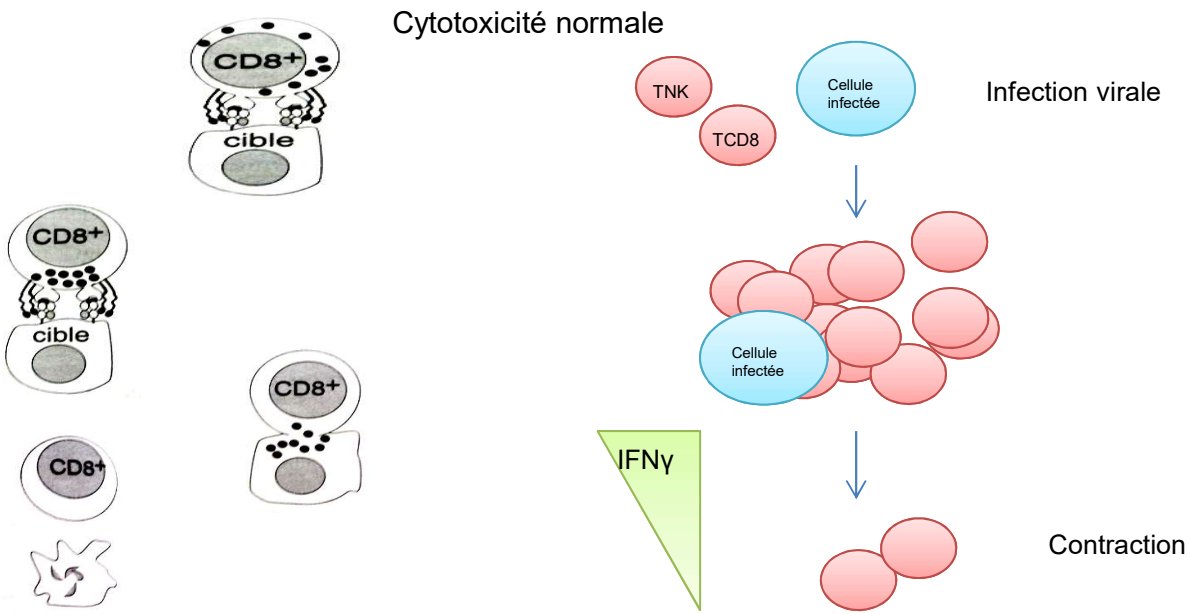
Terminologie

- **Primaire**
  - Anomalie génétique
  - Principalement pédiatrique
- **Secondaire**
  - Infections
  - Cancers
  - **Maladies auto-immunes/inflammatoires: Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM)**
  - **Mortalité globale: 41%**

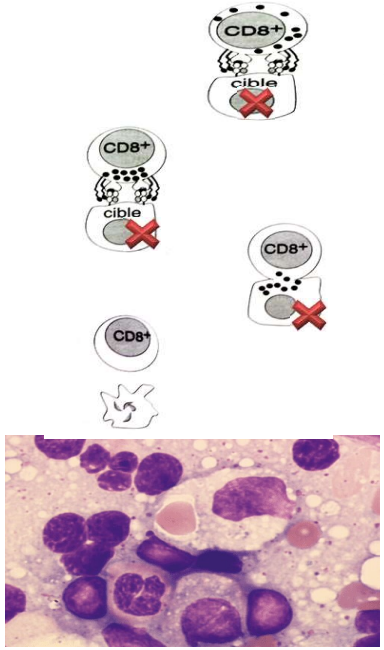


Ramos-Casal, *Lancet 2014*

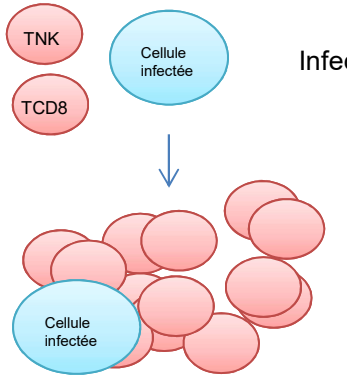
Physiopathologie



Physiopathologie

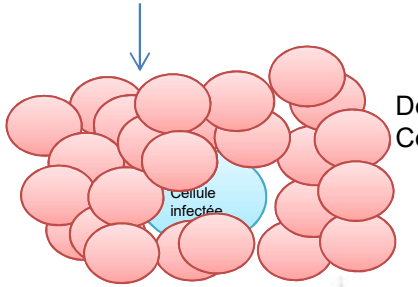


Altération de la cytotoxicité



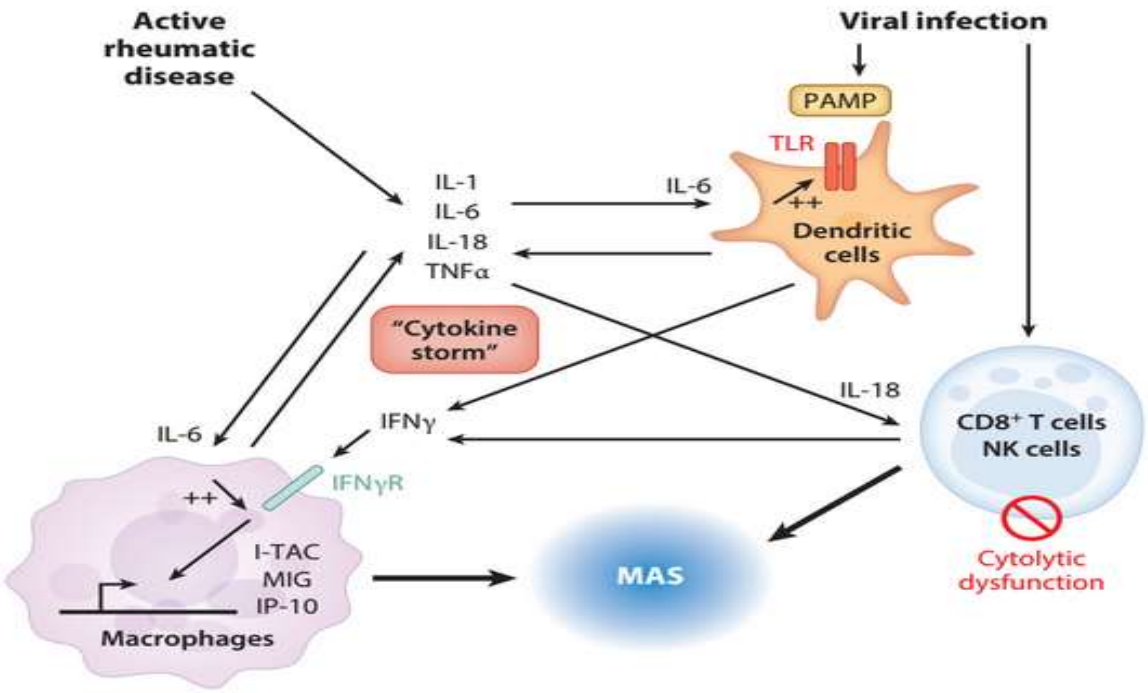
Infection virale

Expansion

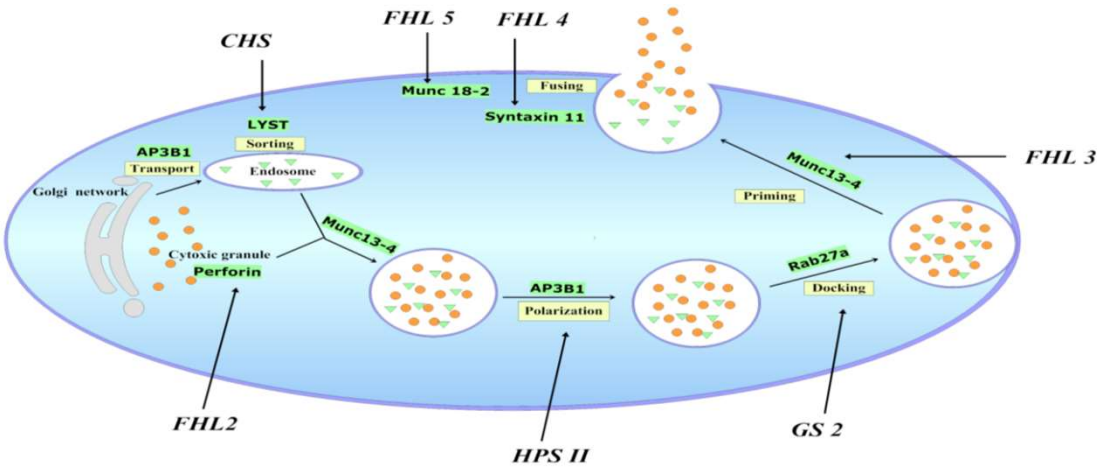


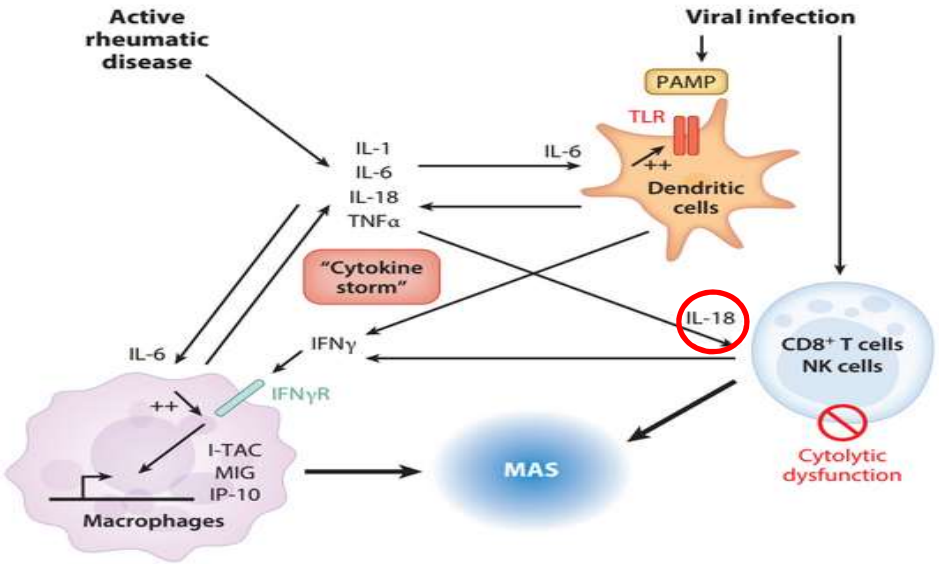
Défaut de Contraction

IFNγ


Active rheumatic disease
Viral infection
PAMP
TLR
IL-1
IL-6
IL-18
TNFα
IL-6
++
Dendritic cells
"Cytokine storm"
IL-18
IFNγ
IL-6
CD8+ T cells
NK cells
IFNγR
++
I-TAC
MIG
IP-10
Macrophages
MAS
Cytolytic dysfunction

Génétique: cytotoxicité des NK et LyTC





TLR9 stimulation répétée
Behrens, J Clin Invest 2011

SAM ds AJI: ↑ genes TLR/IL1-R
Grom, A&R 2007

Triggers

Infections

- Virus: EBV+++, CMV, parvovirus, HSV, HHV8, HIV…
- Bactéries (BG-, TB…), parasites (Leishmania), champignons

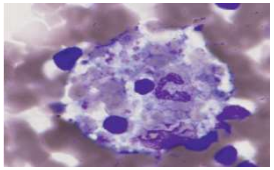
Cancers:

- Lymphoïdes, leucémies

Maladies inflammatoires:

- sAJI, Still, LES

HLH associé au LES



Complication mortelle du lupus systémique

Diagnostic difficile

Peu de données disponibles chez l'adulte

- Lambotte et al. : 15 cas
- Kumakura et al. : revue de la littérature (61 cas)

Le SAM au cours du Lupus

- Peut survenir n'importe quand
- Est en général contemporain d'une poussée lupique
- Survient plutôt à l'occasion de la première poussée
- A un meilleur pronostic que les formes génétiques
- Est en premier lieu une conséquence du traitement immunosuppresseur
- Est en général déclenché par une infection

Contents lists available at ScienceDirect

Autoimmunity Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/autrev

Review

Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients☆

Pierre-Edouard Gavand [a,*], Ilaria Serio [b], Laurent Arnaud [c], Nathalie Costedoat-Chalumeau [d], Julien Carvelli [e], Antoine Dossier [f], Olivier Hinschberger [g], Luc Mouthon [h], Véronique Le Guern [d], Anne-Sophie Korganow [a], Vincent Poindron [a], Clément Gourguechon [i], Christian Lavigne [i], François Maurier [j], Guylaine Labro [k], Marie Heymonet [l], Matthieu Artifoni [n], Amélie Brabant Viau [m], Cristophe Deligny [o], Thomas Sene [p], Louis Terriou [q], Jean Sibilia [c], Alexis Mathian [r], Coralie Bloch-Queyrat [s], Claire Larroche [t], Zahir Amoura [r,1], Thierry Martin [a,1]

Objectifs

Caractéristiques cliniques & biologiques

Identifier drapeaux rouges

Meilleur traitement

Risque de rechute

Méthodes

W x 2

- 20 centres français de médecine interne et de rhumatologie
- Âge > 18 ans
- Lupus systémique : Critères ACR 1997
- HLH : diagnostic basé sur les critères de HLH-2004 (JI Henter *Pediatr Blood Cancer. 2007*)

_Fièvre
_Splénomégalie
_Cytopénies affectant 2 lignées
_Hypertryglycéridémie (>3mmol/l) et/ou hypofibrinogènémie (<1.5 g/l)
_Hémophagocytose histologique
_Ferritine > 500 µg/l
_Diminution ou absence d'activité NK
_CD25 soluble >2400 U/ml
_ CXCL9↑

utilisez vous des critrères diagnostiques ?

- Pas de critères adultes
- Trop exigeants
- oui= car traitement spécifique lourd

L'hémophagocytose tissulaire (médullaire) wooclap

- Pas nécessaire au diagnostic
- N'est pas spécifique du HLH (SAM)
- N'est pas un bon marqueur de suivi

Jordan *et al.* Blood; 2011
Gars *et al.* Haematologica; 2018

Critères « diagnostiques »

3 / 4 cliniques **+** **1 / 4 marqueurs immunologiques**

- Fièvre
- Splénomégalie
- Cytopénies
- hépatite

- Hémophagocytose
- Ferritine ↑
- Fibrinogène ↓
- sévère defect NK

Jordan MB. *Blood; 2011*

Hscore

Score - Hôpital Saint-Antoine AP-HP (1 page)

Rechercher

Score

Known underlying immunodepression
Maximal Temperature (C)
Hepatomegaly
Splenomegaly
Lower Hemoglobin level
Lower Leucocytes count
Lower Platelets count
Higher Ferritin level (ng/ml)
Higher Triglyceride level (mmol/l)
Lower Fibrinogen level (g/l)
Higher SGOT/ASAT level (UI/L)
Hemophagocytosis features on bone marrow aspirate

Calculate

HScore	0
Probability of having HS (%)	0

L Fardet, L Galicier, O Lambotte *et col. Arthritis & Rheumatology. 2014*

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

RESO

Résultats : 89 patients adultes, 103 episodes

Données démographiques	
Sexe féminin	72 (81%)
Âge au premier épisode de HLH, médiane (interval)	32 (18-80)
Durée du suivi, médiane (en mois, interval)	42.4 (0-180)
HLH inaugural	41 (46%)
Délai entre début du LES et survenue du HLH (en mois, médiane-interval)	108 (49-177)
Récidive de HLH, nb de patients	13/89 (14.6%)
Âge médian au début du LES	25 (12-71)

Manifestations cliniques

Manifestations cliniques		
Fièvre > 38.0°C	103/103 (100%)	39.6°C (38.5-41.0)
Splénomégalie	28/103 (27.2%)	
Hépatomégalie ou adénomégalie	38/103 (36.9%)	
Eruption cutanée	44/103 (42,7%)	

Caractéristiques biologiques

Caractéristiques biologiques		Mediane, (interval)
Augmention des ASAT (N fois la normale)	90/95 (94.7%)	5.3N (1-43.3N)
LDH (N fois la normale)	84/91 (92.3%)	2.5N (1-14N)
Hyperferritinemie > 500 µg/l	97/101 (96.0%)	4717 (554-133000)
CRP > 5 mg/dl	82/97 (84.5%)	59 (1-393)
Augmentation de la PCT(> 0.25 µg/l)	41/49 (83.7%)	
Neutropénie (<1000/mm3)	46/99 (44.7%)	1091 (147-10980)
Anémie (<9g/dl)	62/103 (60.2%)	8.5 (3.0-14.3)
Thrombopénie (<100 giga/l)	56/103 (54.4%)	93 (5-571)
Hypertriglyceridémie (mg/dl)	55/94 (58.5%)	3.36 (0.57-11.8)
Hémophagocytose	52/84 (62%)	

Complications

Admission en réanimation	33/103 (32.0%)
Décès	5/103 (4.8%)
Complications cardiaques	
Myocardite	22/103 (21.4%)
Péricardite	24/103 (23.3%)
Complications pulmonaires	
Oedème lésionnel pulmonaire	15/103 (14.6%)
SDRA	6/15
Complications neurologiques	
Epilepsie	11/103 (10.7%)
Confusion ou somnolence	18/103 (17.5%)
Lésions démyelinisantes	6/103 (5.8%)
Méningite aseptique	3/103 (2.9%)

Symptômes de poussée lupique: 66%

signes cliniques	
Arthrite	37%
Rash lupique	43 %
Signes biologiques	
C3 bas	56%
Taux anti-dsDNA ↑	63 %

Infections concommitantes 39/103

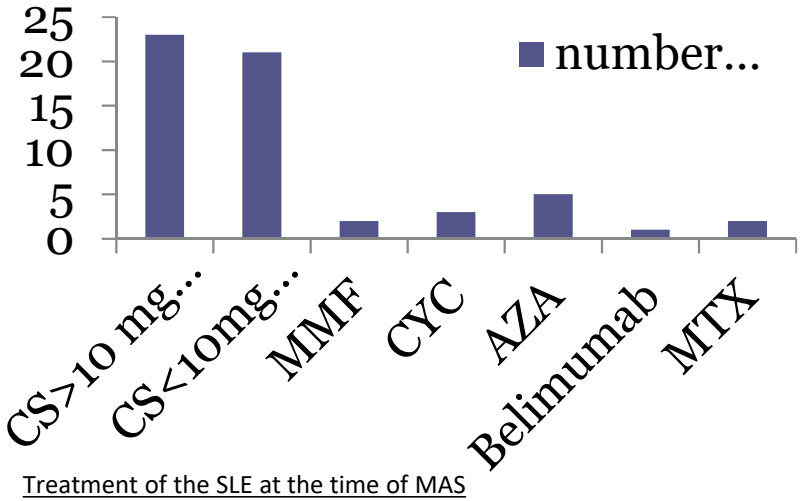
Bactériémie	16
Escherichia coli	4
Enterococcus faecium	2
Salmonella enteritis	2
Infection à *Staphylococcus aureus*	10
Mycobactériose (*Mycobacterium genvense)*	1
Virus	
Charge virale EBV > 2 log	22/73
Charge virale EBV> 3 log	9/73
Charge virale CMV > 2log	8
Charge virale CMV > 3log	4

Facteurs de risque d'admission en réanimation

Risk factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Estimate	SE	p Value	Estimate	SE	P Value
Platelet count	0,008	0,003	0,020*	0,013	0,005	0,008*
CRP	-0,008	0,003	0,010*	-0,009	0,004	0,018*
ferritine	-2,56E-05	1,28E-05	0,047*	-3,51E-05	1,83E-05	0,055
AST	-0,003	0,001	0,011*	-0,002	0,0002	0,142
Hemoglobin level	0,281	0,138	0,042*	0,106	0,180	0,556
Neutrophil count	-2,38E-05	0,000	0,855	0,000	0,001	0,059
Triglycerides	-0,105	0,105	0,320			
Fibrinogene	0,114	0,158	0,469			
Lymphocytes count	0,517	0,764	0,498			
Alkalin phosphatase	-0,001	0,001	0,434			
LDH	0,000	0,000	0,734			
PCT	-0,083	0,067	0,218			
Sodium	0,011	0,039	0,772			
Age	0,011	0,016	0,500			

Rôle de l'immunosuppression ?

La plupart des patients n'étaient pas très immunosupprimés au moment du SAM



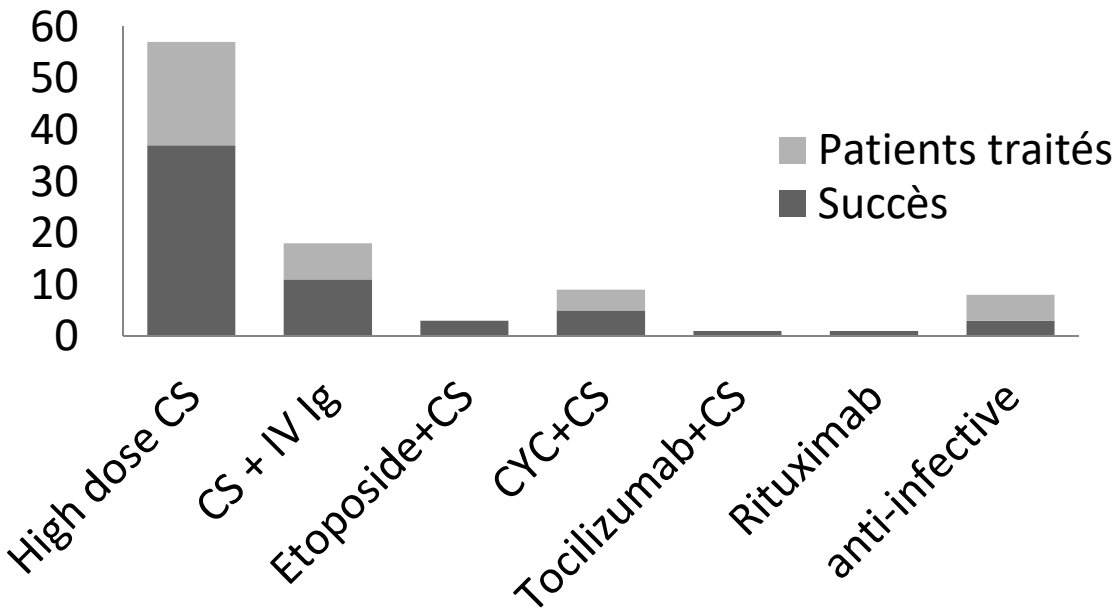
Treatment of the SLE at the time of MAS

Traitements et évolution

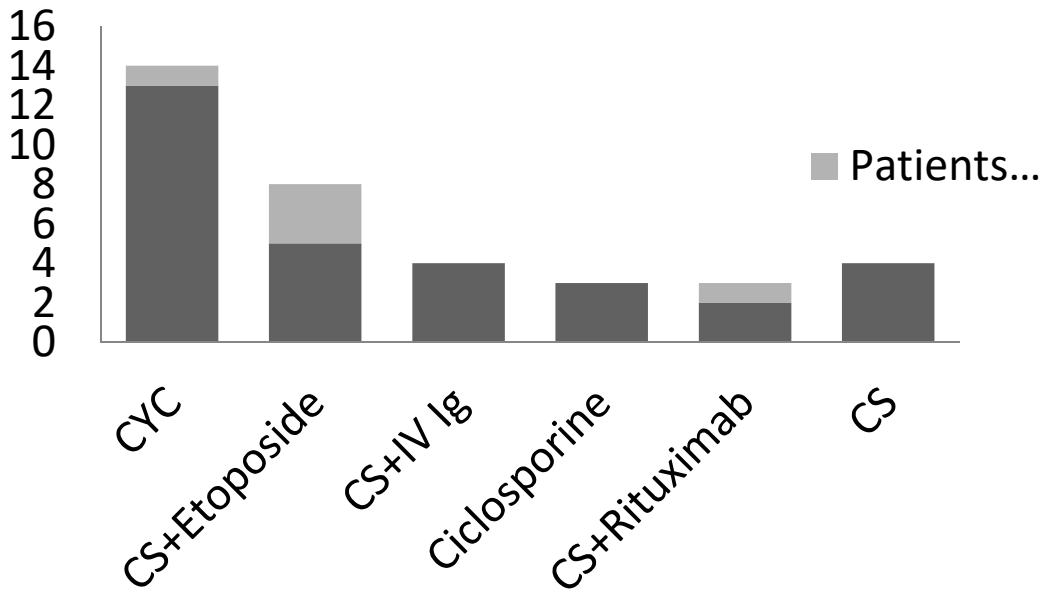
Complete remission définie par: absence de fièvre, retour à >80% niveau basal de NFS, CRP, ferritine and triglycerides

Traitement = succès si le patient est en rémission complète sans rechute >1 mois.

Traitements de première ligne



Traitements de seconde/troisième ligne (32/5 cas)



Conclusions

- **Complication sévère du LES**

- **Drapeaux rouges**

  - Fièvre élevée
  - Augmentation importante des ASAT, LDH, de la ferritine, CRP et de la procalcitonine
  - Neutropénie < 1000/mm3
  - Myocardite, épilepsie

- **Traitement**
  - Rechercher une infection
  - Corticoïdes à fortes doses : suffisants dans 2/3 des cas
  - Seconde ligne ou si signe de gravité : Etoposide, cyclophosphamide

Le SAM au cours du Lupus

- **Peut survenir n'importe quand**
- Est en général contemporain d'une poussée lupique
- Survient plutôt à l'occasion de la première poussée
- **A un meilleur pronostic que les formes génétiques**
- Est en premier lieu une conséquence du traitement immunosuppresseur
- Est en général déclenché par une infection

SAM et LES questions ouvertes

w

Prévalence réelle ?

Formes mineures ?

Lupus en poussée peut déclencher un SAM chez individu génétiquement prédisposé ?

Facteurs de susceptibilité communs aux 2 maladies ?

Génétique du SAM

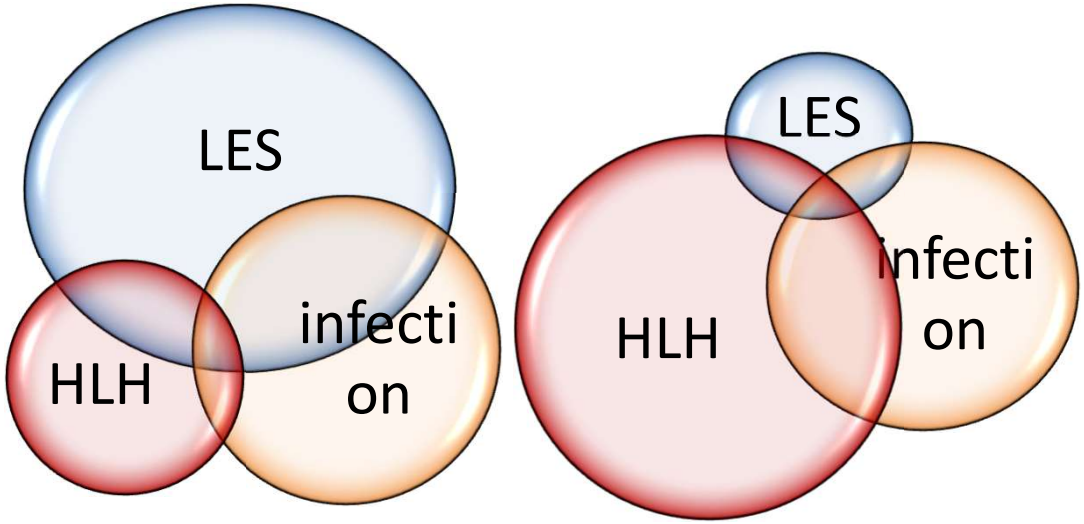
Arthritis Rheumatol. 2014 December ; 66(12): 3486–3495. doi:10.1002/art.38793.

Whole Exome Sequencing Reveals Overlap Between Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Familial Hemophagocytic Lymphohistiocytosis

Kenneth M. Kaufman[1,4], **Bolan Linghu**[5], **Joseph D. Szustakowski**[5], **Ammar Husami**[2], **Fan Yang**[5], **Kejian Zhang**[2], **Alexandra Filipovich**[3], **Ndate Fall**[1], **John B. Harley**[1,4], **N.R. Nirmala**[5], and **Alexei A. Grom**[1]

5/14 sAJI: Variants hétérozygotes de *LYST*, *MUNC13-4*, et *STXBP2* (vs 4/29 sAJI sans SAM)

LES/infection/SAM: combinaison en proportions variables



Autres maladies inflammatoires associées à HLH

- Still
- MICI
- Myopathies inflammatoires
- Sclérodermie
- Connectivite mixte
- Sjögren
- PR
- Vascularite
- Sarcoïdose

...

Fukaya, et al Rheumatology (Oxford). 2008

SAM + LES: quand démarrer traitement spécifique

HLH-94

Dexamethasone:

S1-2: 10mg/m2 par j

S3-4: 5 mg/m2 par j

S5-6: 2,5 mg/m2

S7: 1,25 mg/m2

S8: sevrage

VP16:

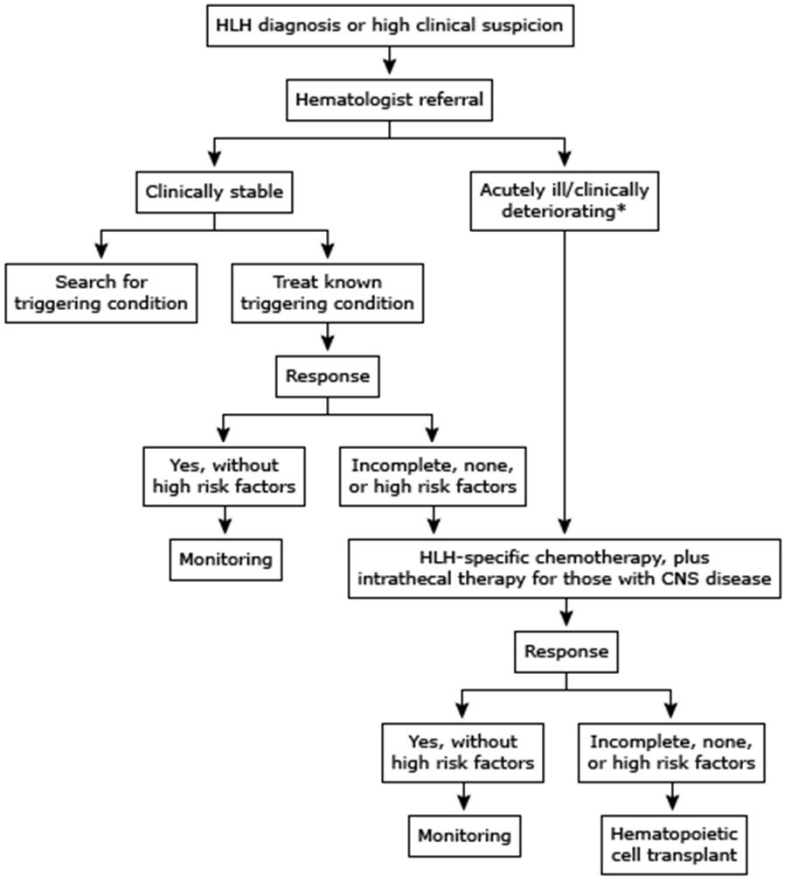
150 mg/m2 2x/sem S1-S2

1x/sem S3-8

MTX intrathécal

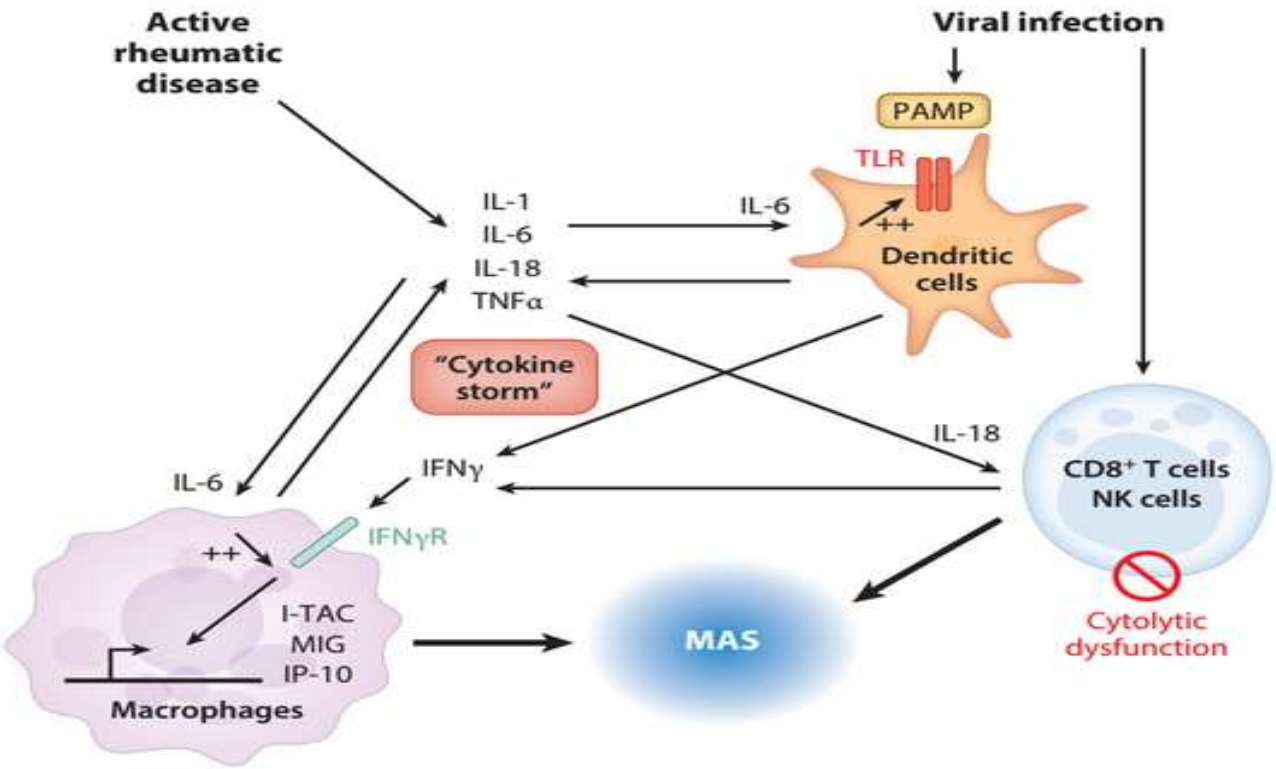
SAM + LES: quand démarrer traitement spécifique

- SAM + MAI: la majoration du traitement de la MAI peut être suffisant
- Aucune paramètre seul ne peut entrainer la décision
- Patient cliniquement stable, fièvre, hépatomégalie, Hb ≥ 12 g/dl, plaquettes > 200 000/microL, ferritine < 10 000 mcg/L, ASAT/ALAT<300u/L: stéroides peuvent suffire (Dexa)
- Toute aggravation, atteinte SNC ☛ HLH-TT
- EBV: CV > 10 000 ☛ RTX



HLH-94:
DEXA + VP-16
+/- Cylcosporine

Copyrights apply


Active rheumatic disease
Viral infection
PAMP
TLR
IL-1
IL-6
IL-18
TNFα
IL-6
++
Dendritic cells
"Cytokine storm"
IL-18
IFNγ
IL-6
CD8+ T cells
NK cells
IFNγR
++
I-TAC
MIG
IP-10
Macrophages
MAS
Cytolytic dysfunction

Traitements alternatifs

Cible de cytokines rapportée	Mécanisme thérapeutique	Exemple
IL-1	Antagoniste récepteur IL-1/IL-1	Anakinra, Canakinumab
IL-6	Ac anti-IL-6R	Tocilizumab
IL-18	Protéine de liaison IL-18	Non disponible
CD28	Ig-CTLA4	Abatacept
JAK1/2	JAK Inhibiteur	Tofacitnib
Cible de cytokines théorique	**Mécanisme proposé**	**Exemple**
IL-10	Protéine recombinante IL-10	Non disponible
IL-33	Ac monoclonal anti-IL-33-R	Non disponible
IFNy	Ac monoclonal anti-IFNy	Emapalumab

- Anakinra
  - Miettunen *et al;* Rheumatology (Oxford) 2011
  - Rajasekaran S *et al;* Pediatr Crit Care Med. 2014
  - + IgIV (adultes): Wohlfarth P et al; J Intensive Care Med. 2017

Emapalumab

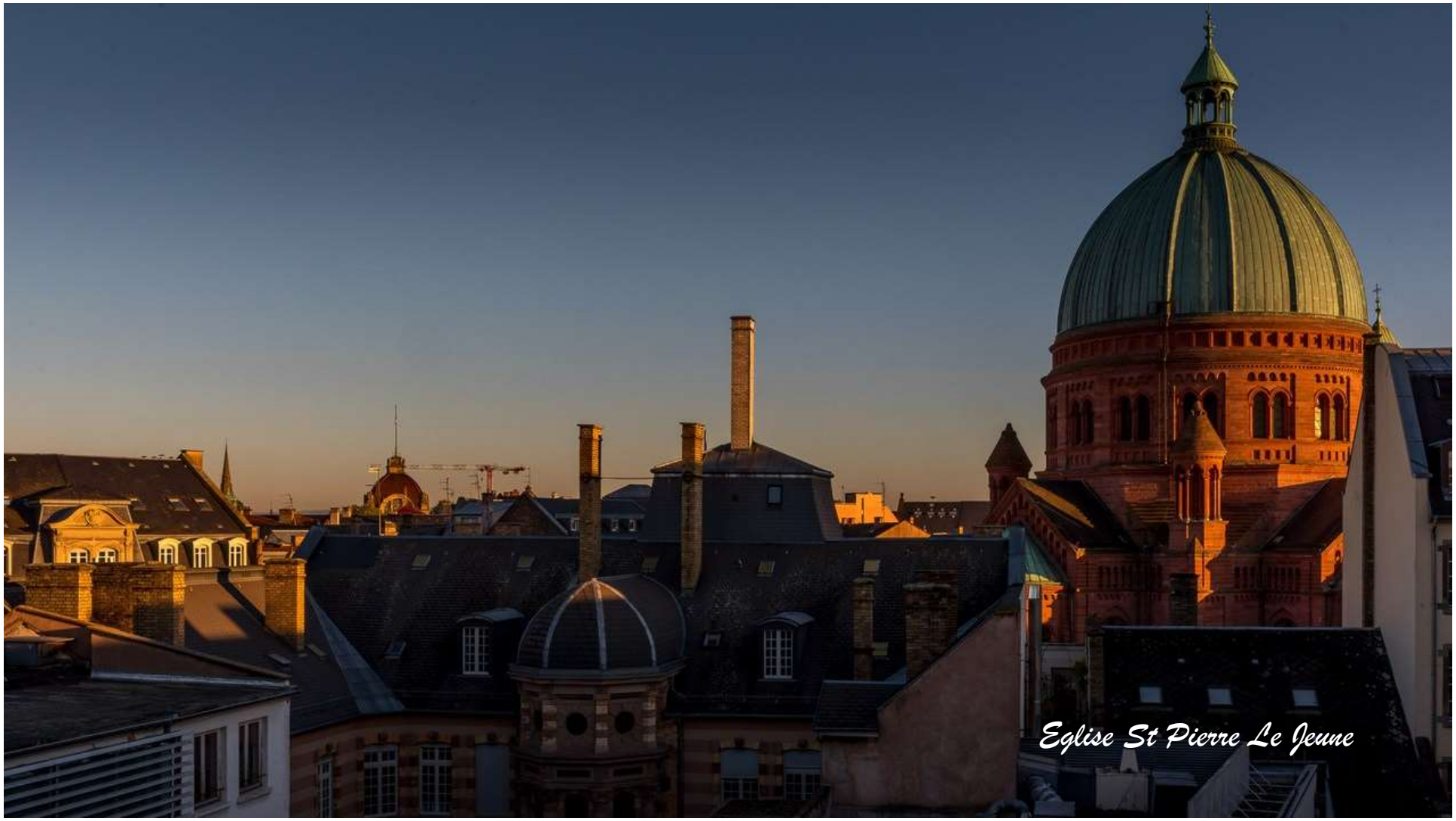
- Blocage IFNγ efficace dans plusieurs modèles animaux
- Efficace et autorisé dans le HLH pédiatrique (Gamifant)

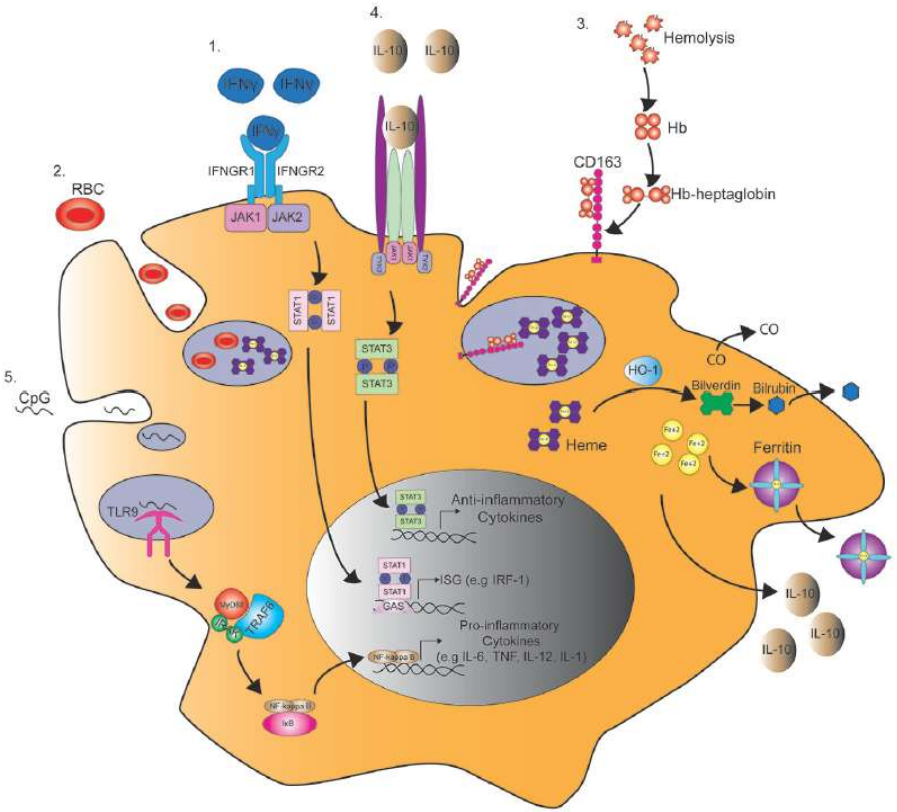
  Locatelli et al NEJM 2020
- Semble efficace dans le SAM compliquant une sAJI.

  De Benedetti ACR 2021

Conclusions

- **Complication sévère du LES** → savoir y penser
- **Drapeaux rouges**
  - Fièvre élevée
  - Augmentation importante des ASAT, LDH, de la ferritine, CRP et de la procalcitonine
  - Myocardite, épilepsie
- **Traitements**
  - Rechercher une infection
  - Corticoïdes à fortes doses : suffisant dans 2/3 des cas
  - Seconde ligne ou si signe de gravité : Etoposide, cyclophosphamide


Eglise St Pierre Le Jeune



D'après C Crayne *et al* Frontiers Immuno 2019