

Syndrome d'activation macrophagique pédiatrique : caractéristiques et pronostic

Pediatric Macrophage Activation Syndrome : Clinical Features and Prognosis

Zmantar. I ^(1,2), Daya. A ^(1,2), Kechaiech. O ⁽²⁾, Thabet. F ^(1,2), Chouchane. S ^(1,2)

⁽¹⁾ Service de pédiatrie, Hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir, 5000, Monastir

⁽²⁾ Université de Monastir, Faculté de médecine de Monastir, 5000, Monastir

RESUME

Problématique : Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une urgence pédiatrique rare et grave, relevant du spectre des hémophagocytoses lympho-histiocytaires secondaires. Son diagnostic est difficile en raison de manifestations cliniques non spécifiques, souvent confondues avec un sepsis sévère, et il reste associé à une mortalité élevée, en particulier dans les pays à ressources limitées.

Objectifs : Analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, étiologiques et thérapeutiques du SAM chez l'enfant, et identifier les facteurs associés à une évolution défavorable.

Méthodes : Étude observationnelle, rétrospective descriptive et analytique incluant 40 enfants hospitalisés pour SAM entre 2010 et 2025. Le diagnostic reposait principalement sur les critères HLH-2004. Les données cliniques, biologiques, étiologiques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies. Une analyse univariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs pronostiques.

Résultats : L'âge médian au diagnostic était de 28 mois, avec une prédominance des enfants de moins de quatre ans. Les étiologies infectieuses représentaient 50 % des cas, dominées par les infections virales et la leishmaniose viscérale. La mortalité globale était de 42,5 %. Les facteurs significativement associés à une évolution défavorable étaient un âge plus jeune, une fièvre prolongée, une hyperferritinémie $\geq 500 \mu\text{g/L}$, une hypofibrinogénémie $\leq 1,5 \text{ g/L}$, un taux de prothrombine $< 50 \%$, ainsi qu'une élévation de la GGT et des phosphatases alcalines.

Conclusion : Le SAM pédiatrique reste associé à une mortalité élevée. L'identification précoce de marqueurs biologiques simples permettrait d'améliorer la stratification du risque et la prise en charge.

Mots clés : syndrome d'activation macrophagique; lympho-histiocytose hémophagocytaire ; enfant ; facteurs pronostiques.

ABSTRACT

Background : Macrophage activation syndrome (MAS) is a rare but life-threatening pediatric emergency belonging to the spectrum of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. Diagnosis is challenging because of nonspecific clinical features often mimicking severe sepsis, and mortality remains high, particularly in resource-limited settings.

Objectives : To describe the epidemiological, clinical, biological, etiological and therapeutic characteristics of pediatric MAS and to identify factors associated with poor outcomes in a Tunisian tertiary care center.

Methods : A retrospective descriptive and analytical study was conducted including 40 children hospitalized for MAS between 2010 and 2025. Diagnosis was mainly based on HLH-2004 criteria. Clinical, laboratory, etiological, therapeutic and outcome data were collected. Univariate analysis was performed to identify prognostic factors.

Results : Median age at diagnosis was 28 months, with a predominance of children under four years of age. Infectious causes accounted for 50% of cases, mainly viral infections and visceral leishmaniasis. Overall mortality reached 42.5%. Factors significantly associated with unfavorable outcomes included younger age, prolonged fever, ferritin levels $\geq 500 \mu\text{g/L}$, fibrinogen $\leq 1.5 \text{ g/L}$, prothrombin time $< 50\%$, and elevated gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase levels.

Auteur Correspondant :

Doctor Zmantar Ines

Email: ineszmantar@yahoo.fr

Conclusion : Pediatric MAS remains a severe condition with high mortality. Early identification of simple and accessible biological prognostic markers may improve risk stratification and optimize therapeutic management.

Keywords : macrophage activation syndrome; hemophagocytic lymphohistiocytosis; children; prognosis.

INTRODUCTION

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est une complication inflammatoire systémique sévère, appartenant au spectre des hémophagocytoses lympho-histiocytaires secondaires. Il résulte d'une activation excessive et incontrôlée du système immunitaire, impliquant principalement les macrophages et les lymphocytes T cytotoxiques, conduisant à une hyperproduction de cytokines pro-inflammatoires. Cette « tempête cytokinique » est responsable d'un tableau clinique grave associant fièvre persistante, cytopénies, atteinte hépatique, troubles de la coagulation et défaillance multiviscérale. Le SAM constitue une urgence diagnostique et thérapeutique, dont l'évolution peut être rapidement fatale en l'absence de prise en charge adaptée [1,2]. Les infections virales bactériennes, parasitaires et fongiques peuvent être en cause, en particulier dans les pays à forte endémie infectieuse. Cette diversité étiologique contribue à la variabilité des présentations cliniques et complique le diagnostic précoce [1,3]. La prévalence exacte du SAM reste difficile à établir à l'échelle mondiale, en raison de l'hétérogénéité des critères diagnostiques et de la sous-reconnaissance de la maladie. Chez l'enfant, l'incidence de la HLH secondaire est estimée entre 1 et 2 cas pour 100 000 enfants par an, avec une mortalité variant de 20 à 40 % selon les séries, pouvant dépasser 50 % dans les formes associées aux hémopathies malignes ou diagnostiquées tardivement [1,3]. Dans les pays du Maghreb, et en particulier en Tunisie, les données épidémiologiques concernant le SAM pédiatrique sont rares. La majorité des informations disponibles provient de séries hospitalières limitées ou de rapports de cas isolés, ne permettant pas d'estimer avec précision l'incidence réelle ni les caractéristiques évolutives de cette pathologie [1,3]. Le diagnostic du SAM demeure un défi majeur, en effet les manifestations initiales sont souvent non spécifiques et peuvent mimer un sepsis sévère ou un choc septique. Les critères diagnostiques internationaux, tels que les critères HLH-2004 ou le HScore, bien que largement utilisés, présentent certaines limites chez l'enfant et dans les contextes à ressources limitées. L'absence de marqueurs spécifiques facilement accessibles contribue au retard diagnostique, qui reste l'un des principaux facteurs de mauvais pronostic [4].

Malgré les avancées thérapeutiques, le SAM demeure associé à une morbidité et une mortalité élevées [1,2,5]. Dans ce contexte, l'étude du SAM revêt un intérêt majeur, en particulier dans les pays à ressources limitées où les données locales sont insuffisantes. Une meilleure connaissance des profils cliniques, biologiques, étiologiques et évolutifs du SAM permettrait d'améliorer la reconnaissance précoce de cette pathologie et d'optimiser sa prise en charge. Le présent travail s'inscrit dans cette perspective et a pour objectif d'analyser les caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques du SAM de l'enfant dans notre contexte, et à déterminer les facteurs prédictifs de morbi-mortalité.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective descriptive et analytique, menée au sein du service de pédiatrie de l'hôpital Fattouma Bourguiba Monastir sur une période de 15 ans allant du 1er janvier 2010 au 30 juin 2025. Ont été inclus dans l'étude tous les patients âgés de moins de 18 ans, hospitalisés durant la période d'étude, chez lesquels le diagnostic de SAM a été retenu.

Les patients étaient inclus s'ils répondaient à au moins un des critères suivants : **aligner les phrases**

- Diagnostic de SAM retenu sur la base des critères « HLH-2004 : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis 2004 » [4] (présence d'au moins 5 critères sur 8) ;
- Diagnostic de SAM confirmé par un diagnostic moléculaire en faveur d'une HLH primaire ;

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients âgés de 18 ans ou plus ;
- Les dossiers médicaux incomplets ne permettant pas l'analyse des données cliniques et biologiques essentielles ;
- Les suspicions de SAM sans arguments clinico-biologiques suffisants pour la confirmation.

Données recueillies

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux hospitaliers, des comptes rendus biologiques et des registres d'hospitalisation. Les variables étudiées comprenaient : **aligner**

- **Données épidémiologiques :** âge au diagnostic, sexe, antécédents personnels et familiaux ;
- **Données cliniques :** signes fonctionnels et physiques à l'admission (fièvre, hépatosplénomégalie, manifestations neurologiques, hémorragiques ou respiratoires), délai diagnostique ;
- **Données biologiques :** numération formule sanguine, ferritinémie, triglycérides, fibrinogène, transaminases, bilirubine, paramètres de coagulation, protéine C-réactive (CRP) ;
- **Données étiologiques :** infection associée documentée ou suspectée, maladie inflammatoire systémique, hémopathie maligne ou immunodéficience ;
- **Données thérapeutiques :** traitements administrés (corticothérapie, immunosuppresseurs, étoposide, antibiothérapie, antiviraux), délai de mise en route du traitement ;
- **Données évolutives :** complications, durée d'hospitalisation, évolution favorable, rechute ou décès.

Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS de Windows version 23. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médiane avec intervalles, selon leur distribution. Les variables qualitatives étaient présentées en effectifs et pourcentages. Une analyse comparative a été réalisée afin d'identifier les facteurs associés à une évolution défavorable. Le seuil de significativité statistique était fixé à $p < 0,05$.

RESULTATS

Au total, 40 patients ont été inclus durant la période d'étude allant du 1er janvier 2010 au 30 juin 2025. La population étudiée comprenait 19 garçons (47,5%) et 21 filles (52,5%), avec un sex ratio de 0,9. L'âge au diagnostic variait de 2mois à 14 ans avec un âge médian de 28mois. La population était majoritairement constituée de nourrissons et de jeunes enfants de moins de 4 ans (n=26, 65%). Une consanguinité parentale a été retrouvée chez 8 patients (20 %). Les principales manifestations cliniques et biologiques observées au moment du diagnostic, ainsi que le nombre de critères HLH-2004 retenus chez les patients, sont résumés dans le Tableau 1 (Tableau 1).

Tableau 1 : Manifestations cliniques, biologiques et critères diagnostiques HLH-2004 au diagnostic du syndrome d'activation macrophagique chez nos patients (N = 40)

Domaine	Paramètre	n (%)
Clinique		
Signes fonctionnels	Fièvre	40 (100)
	Fièvre prolongée	29 (72,5)
	Fièvre aiguë	11 (27,5)
	Vomissements	5 (12,5)
	Diarrhées	4 (10)
	Douleurs abdominales	2 (5)
	Toux	2 (5)
	Convulsions	2 (5)
Signes physiques	Altération de l'état général	10 (25)
Examen cutané	Pâleur cutanéomuqueuse	6 (15)
	Érythème généralisé	4 (10)
	Chéilite	3 (7,5)
	Lésions ecchymotiques	1 (2,5)
	Desquamation péri-unguéale	1 (2,5)
Examen cardio-vasculaire	Tachycardie	9 (22,5)
	Souffle systolique	5 (12,5)
	Hypoperfusion périphérique	1 (2,5)
Examen respiratoire	Polypnée	6 (15)
	Cyanose avec désaturation	5 (12,5)
	Signes de lutte respiratoire	5 (12,5)
Examen neurologique	Somnolence	4(10)
	Hypotonie	4(10)
Examen abdominal	Splénomégalie	34 (85)
	Hépatomégalie	24 (60)
Biologie		
Hémoglobine	Anémie (< 9 g/dl)	28 (70)
Plaquettes	Thrombopénie (< 100 000/mm ³)	24 (60)
Leucocytes	Leucopénie	18 (45)
Polynucléaires neutrophiles	Neutropénie (< 1 000/mm ³)	16 (40)
Cytopénies	Bicytopénie	22 (55)
	Pancytopénie	10 (25)
Inflammation / métabolisme	Hyperferritinémie ≥ 500 µg/L	32 (80)
	Hypertriglycéridémie	32 (80)
	CRP* élevée	30 (75)
Hémostase	VS* accélérée	37 (92,5)
	Hypofibrinogénémie ≤ 1,5 g/L	13 (32,5)
Foie	Taux de prothrombine <50%	6 (15)
	Cytolyse hépatique	30 (75)
	Hyperbilirubinémie conjuguée	22 (64,7)
Moelle osseuse	Hémophagocytose	28 / 30 (93)
Critères HLH-2004		
	≥ 5 critères	37 (92,5)
	<5 critères	3 (7,5)

*CRP= Protéine C-réactive, VS=Vitesse de sédimentation

Etiologies du syndrome d'activation macrophagique

Parmi les 40 patients inclus, une étiologie a été identifiée chez 30 enfants (75 %), tandis que le diagnostic d'un SAM idiopathique a été retenu chez 10 enfants (25 %).

Les étiologies infectieuses représentaient la principale cause, retrouvée chez 20 enfants (50 %). Il s'agissait d'une leishmaniose viscérale dans 6 cas (15 %) et d'infections virales dans 9 cas (22,5 %). Les virus identifiés étaient l'Epstein Barr Virus (EBV) (n=4), le Cytomégalovirus (CMV) (n=1), le virus Herpès simplex (HSV) (n=1), le parvovirus B19 (n=1), le virus de la rougeole (n=1) et l'adénovirus (n=1). Des infections bactériennes ont été retrouvées chez 4 enfants (10 %), dues à *Chlamydia trachomatis* (n=1) et *Enterobacter cloacae* (n=3), dont un cas documenté par hémoculture positive. Une infection fongique à *Candida albicans* a été identifiée chez un patient (2,5 %).

Les étiologies inflammatoires ou iatrogènes ont été retenues chez 4 enfants (10 %), incluant un lupus érythémateux disséminé, deux cas de maladie de Kawasaki et un syndrome « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » (DRESS).

Une origine tumorale a été retrouvée chez 2 enfants (5 %), correspondant à un lymphome de Hodgkin et un lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+, confirmés par biopsie ganglionnaire.

Enfin, un SAM primitif a été diagnostiqué chez 4 enfants (10 %), comprenant trois cas de lympho-histiocytose hémophagocytaire (HLH) familiale et un cas de syndrome de Chédiak-Higashi.

Traitement

Un traitement immunosuppresseur intensif selon le protocole HLH-2004 (dexaméthasone, étoposide et ciclosporine) a été administré chez deux patients (5 %), dont un enfant présentant un SAM primitif et un enfant atteint d'un syndrome de Wiskott-Aldrich.

Les mesures de support hématologique ont été largement utilisées. Une transfusion de concentrés de globules rouges a été réalisée chez 16 enfants (40 %), tandis qu'une transfusion de concentrés plaquettaires a été administrée chez 9 enfants (22,5 %). Un traitement antibiotique, probabiliste ou adapté aux données microbiologiques, a été prescrit chez 16 patients (40 %).

Dans les cas de leishmaniose viscérale, un traitement par N-méthyl-glucantime (Glucantime®) a été administré chez trois patients (7,5 %), correspondant au traitement de référence en Tunisie avant l'introduction de l'amphotéricine B liposomale en 2019. Un patient a pu bénéficier de l'amphotéricine B liposomale, tandis que deux autres cas se sont compliqués d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et sont décédés avant l'instauration d'un traitement étiologique spécifique.

Un traitement antiviral a été instauré chez deux enfants (5 %) par ganciclovir à la dose de 6 mg/kg toutes les 12 heures. Des immunoglobulines poly-

valentes intraveineuses ont été administrées chez 17 patients (42,5 %), sous forme de deux cures à la dose de 1 g/kg/jour.

Enfin, une corticothérapie par bolus de méthylprednisolone à la dose de 30 mg/kg/jour pendant 3 jours a été prescrite chez 8 enfants (20 %).

Évolution

La durée d'hospitalisation avait une médiane de 19,5 jours, avec des extrêmes allant de 1 à 70 jours ; la durée minimale d'un jour correspondait à une évolution rapidement défavorable vers le décès. Au cours de l'évolution, 17 patients (42,5 %) sont décédés.

Le tableau 2 résume l'évolution clinique et le devenir des patients atteints de SAM au cours de l'hospitalisation (Tableau 2).

Tableau 2 : Évolution et devenir des patients atteints de syndrome d'activation macrophagique selon l'étiologie (N = 40)

Étiologie	Guérison n=20	Récidive n=3	Décès n=17
Leishmaniose viscérale	1	0	3
Infection virale	5	1 (EBV*)	3
Infection bactérienne	4	0	0
Infection fongique (Candida)	1	0	0
Lupus érythémateux systémique	0	0	1
Maladie de Kawasaki	2	0	0
Syndrome de DRESS*	1	0	0
Hémopathies malignes	0	0	2
SAM* primitif	0	2	2
SAM* idiopathique	6	0	6

*EBV= Epstein-Barr virus, DRESS= Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
SAM= Syndrome d'activation macrophagique

Facteurs associés à la morbi-mortalité

Afin d'identifier les facteurs associés à un mauvais pronostic du SAM, les patients ont été répartis en deux groupes selon l'évolution clinique. Le groupe 1 regroupait les patients ayant évolué favorablement vers la guérison (n = 20 ; 50 %), tandis que le groupe 2 incluait les patients ayant présenté une évolution défavorable, définie par la survenue d'une récurrence ou du décès (n = 20 ; 50%).

L'analyse univariée a montré qu'un âge plus jeune (p=0,012), une fièvre prolongée (p=0,031), un taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT) supérieur à 40 UI/L (p=0,001), un taux de phosphatases alcalines (PAL) ≥ 150 UI/L (p=0,001), une ferritinémie ≥ 500 µg/L (p=0,044), un temps de prothrombine < 50 % (p=0,020) et un taux de fibrinogène ≤ 1,5 g/L (p=0,041) étaient significativement associés à un mauvais pronostic (Tableau 3).

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs de mauvais pronostic chez les patients atteints de syndrome d'activation macrophagique

Facteurs associés	Groupe 1 n=20(%)	Groupe 2 n=20(%)	p	OR* [IC à 95 %]
Examen physique				
Âge médian (mois)	41,5 (4,2–168)	10,5 (2–108)	0,012	OR* non applicable
Sexe				
- Masculin	9(45)	10(50)	1,000	
- Féminin	11(55)	10(50)		
Fièvre				
- Aigüe	9(45)	2(10)	0,031	7,36
- Prolongée	11(55)	18(90)		[1,33 – 40,6]
Splénomégalie				
- Oui	18(90)	16(80)	0,661	
- Non	2(10)	4(20)		
Hépatomégalie				
- Oui	11(55)	13(65)	0,748	
- Non	9(45)	7(35)		
Étiologie				
SAM*				
- Primitif	0(0)	4(20)	0,103	
- Secondaire	14(70)	12(60)		
Biologie				
Hémoglobine				
- < 9 g/dL	11(55)	17(85)	0,251	
- ≥ 9 g/dL	6(45)	3(15)		
Globules blancs				
- < 4 000/mm ³	9(45)	9(45)	1,000	
- ≥ 4 000/mm ³	11(55)	11(55)		
PNN*				
- < 1 000/mm ³	7(35)	9(45)	0,748	
- ≥ 1 000/mm ³	13(65)	11(55)		
Plaquettes				
- < 100 000/mm ³	10(50)	14(70)	0,333	
- ≥ 100 000/mm ³	10(50)	6(30)		
Temps de prothrombine				
- < 50%	0(0)	6(30)	0,020	18,2
- ≥ 50%	20(100)	14(70)		[1,97 – 341]
Fibrinogène				
- ≤ 1,5 g/L	3(15)	10(50)	0,041	5,67
- > 1,5 g/L	17(85)	10(50)		[1,23 – 26,1]
Natrémie				
- Hyponatrémie	11(55)	11(55)	1,000	
- Normale	9(45)	9(45)		
Ferritinémie				
- < 500 µg/L	7(35)	1(5)	0,044	10,95
- ≥ 500 µg/L	13(65)	19(95)		[1,20 – 99,7]
Triglycérides				
- < 3 mmol/L	4(20)	4(20)	1,000	
- ≥ 3 mmol/L	16(80)	16(80)		
ASAT*				
- < 40 UI/L	8(40)	2(10)	0,058	
- ≥ 40 UI/L	12(60)	18(90)		
ALAT*				
- < 40 UI/L	8(40)	2(10)	0,058	
- ≥ 40 UI/L	12(60)	18(90)		
Bilirubine totale				
- < 17 µmol/L	12(60)	6(30)	0,098	
- ≥ 17 µmol/L	8(40)	14(70)		
GGT*				
- < 40 UI/L	11(55)	1(5)	0,001	22,1
- ≥ 40 UI/L	9(45)	19(95)		[2,4 – 203]
PAL*				
- < 150 UI/L	11(55)	1(5)	0,001	22,1
- ≥ 150 UI/L	9(45)	19(95)		[2,4 – 203]
LDH*				
- < 200 UI/L	7(35)	3(15)	0,27	
- ≥ 200 UI/L	13(65)	17(85)		

si possible remplacer la couleur rouge des chiffre en noir

changer la couleur bleu du mot triglyceride en noir

* OR= Odds ratio, SAM= Syndrome d'activation macrophagique, PNN= Polynucléaires neutrophiles, ASAT= aspartate aminotransférase, ALAT= alanine aminotransférase, GGT= gamma glutamyl-transférase, PAL= phosphates alcalines, LDH= lactate déshydrogénase

DISCUSSION

Nos résultats confirment la gravité du SAM pédiatrique, avec une mortalité élevée de 42,5 %, et la prédominance des formes survenant chez le nourrisson et le jeune enfant, majoritairement d'origine infectieuse [1–3]. L'âge médian au diagnostic était inférieur à 4 ans dans 65 % des cas, en accord avec la littérature, qui rapporte une incidence accrue au cours des premières années de vie, tant pour les formes secondaires que primitives [6–8]. Cette distribution pourrait s'expliquer par l'immaturité immunitaire favorisant une réponse inflammatoire incontrôlée [6]. La légère prédominance féminine observée ne semble pas influencer le pronostic [9,10].

La consanguinité parentale retrouvée chez 20 % des patients constitue une proportion élevée par rapport aux séries occidentales et reflète les particularités démographiques locales et suggère un poids non négligeable des facteurs génétiques prédisposants [6,8,11]. La consanguinité est bien décrite comme un facteur favorisant la révélation de formes primitives de HLH, mais elle peut également intervenir dans certaines formes secondaires survenant sur un terrain d'immunodéficience constitutionnelle [6,12].

Sur le plan clinique, la fièvre était constante chez tous les patients, confirmant son rôle de signe cardinal du SAM et son intégration dans les critères diagnostiques HLH-2004 [4]. L'association fréquente d'une splénomégalie (85 %) et d'une hépatomégalie (60 %) traduit l'activation macrophagique diffuse et l'infiltration des organes hématopoïétiques [1,7]. Les adénopathies doivent évoquer en priorité une étiologie infectieuse ou hématologique sous-jacente [12,13].

Les manifestations neurologiques concernaient environ un quart des patients. Bien qu'elles ne fassent pas partie des critères HLH-2004, leur présence est largement reconnue comme un facteur de gravité et de mauvais pronostic [14,15]. Elles peuvent résulter d'une infiltration histiocytaire du système nerveux central ou d'une encéphalopathie inflammatoire liée à la tempête cytokinique [6].

Les atteintes respiratoires et digestives observées reflétaient la sévérité de l'atteinte systémique et la fréquence des défaillances multiviscérales associées au SAM [1,9]. Les manifestations cutanéomuqueuses étaient polymorphes et non spécifiques, comme rapporté dans d'autres séries, et traduisent principalement les troubles de l'hémostase et l'activation immunitaire systémique [5,9].

Sur le plan biologique, notre étude confirme la fréquence élevée des anomalies caractéristiques du SAM. Les cytopénies multiples, dominées par l'anémie et la thrombopénie, reflètent l'inhibition de l'hématopoïèse et l'hémophagocytose médullaire liées à l'activation macrophagique [3,7]. Une neutropénie sévère était observée chez 40 % des patients, constituant un facteur aggravant majeur en raison

du risque d'infections graves [14,16].

L'hyperferritinémie, observée chez 80 % des enfants, constitue un marqueur central du SAM, reflétant l'intensité de l'inflammation et de la tempête cytokinique [1,17]. Une ferritinémie $\geq 500 \mu\text{g/L}$ était significativement associée à une évolution défavorable, en accord avec la littérature [14,18,19]. L'hypertriglycéridémie, également retrouvée chez 80 % des patients, s'explique par l'inhibition de la lipoprotéine lipase induite par les cytokines pro-inflammatoires [4,16]. Comme rapporté par plusieurs études [15,18,20], l'hypofibrinogénémie et la diminution du taux de prothrombine étaient fortement associées à un mauvais pronostic dans notre série. Ces anomalies reflètent une atteinte hépatique sévère et une consommation accrue des facteurs de coagulation [5,20].

L'atteinte hépatique était fréquente, avec une cytolyse chez 75 % des patients et une cholestase biologique chez plus de 80 %. L'élévation de la GGT et de la PAL était associée à une évolution défavorable, constituant un élément original de notre travail. Peu d'études pédiatriques ont spécifiquement évalué la valeur pronostique des marqueurs de cholestase dans le SAM, alors que ceux-ci pourraient refléter une atteinte hépatique plus profonde et prolongée [17,21].

L'hémophagocytose médullaire était retrouvée chez la majorité des patients ayant bénéficié d'un myélogramme. Toutefois, ce signe n'est ni constant ni spécifique et peut être absent aux stades précoces de la maladie [7,16]. Son absence ne doit donc en aucun cas retarder la prise en charge lorsqu'un SAM est cliniquement suspecté. Dans notre série, plus de 90 % des patients remplissaient au moins cinq critères HLH-2004, confirmant la pertinence de ces critères en pédiatrie, malgré leurs limites reconnues [4,22].

Dans notre série, les étiologies infectieuses représentaient la moitié des cas, dominées par les infections virales et la leishmaniose viscérale, reflétant les spécificités épidémiologiques régionales et contrastant avec les séries européennes ou nord-américaines souvent dominées par l'EBV [23,24]. Le CMV constitue un déclencheur reconnu de SAM, notamment chez l'immunodéprimé, avec des formes parfois sévères nécessitant un traitement antiviral associé au contrôle de l'hyperinflammation [25]. La distinction entre répllication virale et maladie à CMV reste essentielle ; les définitions standardisées de Ljungman et al. facilitent le diagnostic et l'orientation thérapeutique [26]. La mortalité élevée observée chez les patients atteints de leishmaniose viscérale compliquée de SAM souligne la gravité de cette association [27,28]. Le retard diagnostique et l'accès limité à l'amphotéricine B liposomale avant 2019 ont probablement contribué aux issues défavorables observées.

Les SAM primitifs représentaient 10 % de notre cohorte et étaient associés à un taux élevé de récurrence et de décès. Ces formes génétiques nécessitent

une prise en charge spécialisée et précoce, incluant un traitement intensif de l'hyperinflammation et, à terme, une greffe de cellules souches hématopoïétiques [8,12]. La survenue d'un SAM chez un enfant atteint d'un syndrome de Wiskott-Aldrich illustre le rôle des immunodéficiences primitives comme terrain favorisant, le SAM étant alors déclenché par une infection intercurrente [12].

La prise en charge reposait principalement sur les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et le traitement étiologique lorsqu'il était identifié. Le protocole HLH-2004 n'a été utilisé que chez deux patients, traduisant une stratégie individualisée adaptée à la sévérité et aux contraintes liées à l'étoposide [4,29]. Certaines formes secondaires peuvent évoluer favorablement sous immunomodulation seule si la cause déclenchante est rapidement contrôlée [2,19,29]. Toutefois, la mortalité élevée observée souligne la nécessité d'une stratification précoce du risque pour guider l'intensification thérapeutique. Le taux de mortalité de 42,5 % était comparable aux séries issues de pays à ressources limitées, mais supérieur à celui rapporté dans les centres spécialisés des pays à haut revenu [14,19]. L'analyse univariée a identifié plusieurs facteurs associés à un mauvais pronostic – hyperferritinémie, hypofibrinogénémie, taux de prothrombine bas, élévation des GGT et des PAL – traduisant la sévérité de l'atteinte inflammatoire et hépatique. Ces paramètres simples et accessibles pourraient constituer des marqueurs utiles pour orienter la prise en charge initiale [13,15,19,30].

Notre étude présente certaines limites, notamment son caractère rétrospectif, la taille limitée de l'échantillon et l'absence d'explorations immunologiques et génétiques systématiques. Toutefois, elle apporte des données originales sur le SAM pédiatrique dans un contexte nord-africain et met en évidence des facteurs pronostiques biologiques simples, facilement accessibles en pratique quotidienne.

CONCLUSION

Dans notre série, les étiologies infectieuses dominaient largement, avec une place importante des infections virales et de la leishmaniose viscérale, reflétant les spécificités épidémiologiques régionales du SAM. Les formes primitives (10 %) et idiopathiques étaient associées à une évolution particulièrement sévère et à une mortalité élevée.

La prise en charge reposait sur une approche globale associant traitement symptomatique, immunomodulation et traitement étiologique lorsque possible, avec un recours limité au protocole HLH-2004, dans une stratégie individualisée tenant compte de la sévérité et des contraintes locales. L'évolution restait défavorable chez près de la moitié des patients.

Plusieurs paramètres biologiques simples – hyperferritinémie $\geq 500 \mu\text{g/L}$, hypofibrinogénémie $\leq 1,5 \text{ g/L}$, taux de prothrombine $< 50 \%$, élévation des GGT et des PAL – étaient associés à un mauvais

pronostic et pourraient constituer des marqueurs utiles pour identifier précocement les patients à haut risque.

Le SAM pédiatrique demeure ainsi une urgence diagnostique et thérapeutique à forte mortalité. Une reconnaissance précoce, une identification rapide de l'étiologie et une prise en charge multidisciplinaire adaptée sont essentielles pour améliorer le pronostic. Des études multicentriques prospectives sont nécessaires pour optimiser les stratégies diagnostiques et thérapeutiques.

Considérations éthiques

L'étude a été conduite dans le respect des principes éthiques. Les données ont été recueillies de manière anonyme et confidentielle. En raison du caractère rétrospectif de l'étude, le consentement éclairé individuel n'était pas requis.

REFERENCES :

- [1] Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol.* 24 janv 2018;13:27-49
- [2] Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs.* févr 2020;22(1):29-44.
- [3] Benevenuta C, Mussinatto I, Orsi C, Timeus FS. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children (Review). *Exp Ther Med.* sept 2023;26(3):423.
- [4] Benevenuta C, Mussinatto I, Orsi C, Timeus FS. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children (Review). *Exp Ther Med.* sept 2023;26(3):423.
- [5] Valade S, Mariotte E, Azoulay E. Coagulation Disorders in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis/Macrophage Activation Syndrome. *Crit Care Clin.* avr 2020;36(2):415-26.
- [6] Griffin G, Sheno S, Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: An update on pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* août 2020;34(4):101515.
- [7] Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med.* 1 avr 2022;146(4):507-19.
- [8] Meeths M, Horne A, Sabel M, Bryceson YT, Henter JI. Incidence and clinical presentation of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Sweden. *Pediatric Blood & Cancer.* 2015;62(2):346-52.
- [9] Machowicz R, Janka G, Wiktor-Jedrzejczak W. Similar but not the same: Differential diagnosis of HLH and sepsis. *Crit Rev Oncol Hematol.* juin 2017;114:1-12.
- [10] Kuron D, Voran JC, von Samson-Himmelstjerna FA, Baldus C, Kunzendorf U, Schulte K, et al. Epidemiology of haemophagocytic lymphohistiocytosis at the population level in Germany. *Br J Haematol.* avr 2023;201(2):285-9.
- [11] Boukhris I, Rachdi I, Chérif E, Azzabi S, Ben Hassine L, Kéchaou I, et al. [Syndrome d'activation macrophagique: une série de 11 cas tunisiens]. *Tunis Med.* nov 2014;92(11):663-8.
- [12] Lehmborg K, Nichols KE, Henter JI, Girschikofsky M, Greenwood T, Jordan M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with malignancies. *Haematologica.* août 2015;100(8):997-1004.
- [13] Huang Z, Jia Y, Zuo Y, Wu J, Lu A, Zhang L. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: a 10-year experience of a single pediatric hematology center. *Hematology.* déc 2020;25(1):389-99.
- [14] Zhou YH, Han XR, Xia FQ, Poonit ND, Liu L. Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* janv 2022;44(1):e217-22.
- [15] Zhou YH, Han XR, Xia FQ, Poonit ND, Liu L. Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* janv 2022;44(1):e217-22.
- [16] Bursa D, Bednarska A, Pihowicz A, Paciorek M, Horban A. Analysis of the occurrence of hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) features in patients with sepsis: a prospective study. *Sci Rep.* 18 mai 2021;11(1):10529.
- [17] Otrrock ZK, Hock KG, Riley SB, de Witte T, Eby CS, Scott MG. Elevated serum ferritin is not specific for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Hematol.* oct 2017;96(10):1667-72.
- [18] Trottestam H, Berglöf E, Horne A, Onelöv E, Beutel K, Lehmborg K, et al. Risk factors for early death in children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr.* mars 2012;101(3):313-8.
- [19] Pan H, Wang G, Guan E, Song L, Song A, Liu X, et al. Treatment outcomes and prognostic factors for non-malignancy associated secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *BMC Pediatr.* 9 juin 2020;20:288.
- [20] Koscieljew S, Morris E, Wight J. Coagulopathy is an under-recognised complication of acquired HLH. *BMJ Case Rep.* 11 janv 2023;16(1):e251860.

- [21] Eloiseily EMA, Minoia F, Crayne CB, Beukelman T, Ravelli A, Cron RQ. Ferritin to Erythrocyte Sedimentation Rate Ratio: Simple Measure to Identify Macrophage Activation Syndrome in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol.* août 2019;1(6):345-9.
- [22] Shakoory B, Geerlinks A, Wilejto M, Kernan K, Hines M, Romano M, et al. The 2022 EULAR/ACR points to consider at the early stages of diagnosis and management of suspected haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS). *Ann Rheum Dis.* oct 2023;82(10):1271-85.
- [23] Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. How Viruses Contribute to the Pathogenesis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front Immunol.* 2017;8:1102.
- [24] El-Mallawany NK, McClain KL. Checkmate for EBV-HLH. *Blood.* 12 mars 2020;135(11):782-4.
- [25] Chevalier K, Schmidt J, Coppo P, Galicier L, Noël N, Lambotte O. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Cytomegalovirus Infection: 5 Cases and a Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 13 janv 2023;76(2):351-8.
- [26] Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 1 janv 2017;64(1):87-91.
- [27] Mouhoub B, Bensalah M, Berhili A, Azghar A, El Malki J, El Mezgueldi I, et al. Visceral leishmaniasis associated with macrophage activation syndrome: Case report and literature review. *ID-Cases.* 10 août 2021;26:e01247.
- [28] Blázquez-Gamero D, Domínguez-Pinilla N, Chicharro C, Negreira S, Galán P, Pérez-Gorriacho B, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children with Visceral Leishmaniasis. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* juin 2015;34(6):667.
- [29] Song Y, Wang Y, Wang Z. Requirement for etoposide in the initial treatment Epstein-Barr virus-associated lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* sept 2019;186(5):717-23.
- [30] Zhang Z, Liu J, Wang J, Wang Y. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated to *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Case Report. *Front Immunol.* 2021;12:684805.