

## **Syndrome d'activation macrophagique compliquant une leishmaniose viscérale : à propos d'un cas**

Safaa Rifai<sup>1,2</sup>, Houda El Asri<sup>1,2</sup>, Mouna Samouche<sup>1,2</sup>, Imane Tlamçani<sup>1,2</sup>,  
Moncef Amrani Hassani<sup>1,2</sup>

1. Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire Hassan II – Fès, Maroc.
2. Faculté de médecine, de pharmacie et de médecine dentaire de l'université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc.

---

**Abstract:** *Macrophagic activation syndrome, whether of primary or secondary origin, is a rare condition with a poor prognosis. It is characterized by clinical signs that are not very specific and by a group of biological elements whose association must lead to the diagnosis.*

*We report here the case of a 21-month-old infant from Errachidia, who presented for 22 days with an isolated fever of 39°C without other associated signs. Physical examination revealed a fever of 38.8°C, hepatomegaly and splenomegaly. The biological workup showed an aregenerative pancytopenia. These abnormalities were associated with a hypertriglyceridemia, an important increase of lactate dehydrogenase (LDH). Myelogram examination revealed the presence of Leishman bodies and images of hemophagocytosis. The patient was hospitalized with administration of liposomal Amphotericin B and corticosteroid therapy in addition to the antibiotic treatment initially started. The evolution was favorable with a good clinical and biological improvement.*

**Key words:** *Visceral leishmaniasis, Macrophagic activation syndrome, Hemophagocytosis.*

**Résumé :** *Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) qu'il soit d'origine primaire ou secondaire est une pathologie rare mais de pronostic défavorable. Il se caractérise par des signes cliniques peu spécifiques et un faisceau d'éléments biologiques dont l'association doit faire évoquer le diagnostic.*

*Nous rapportons ici le cas d'un nourrisson de 21 mois originaire d'Errachidia, présentant depuis 22 jours une fièvre isolée à 39°C sans autres signes associés. L'examen physique a révélé une fièvre à 38,8°C, une hépatomégalie et une splénomégalie. Le bilan biologique a montré une pancytopenie arégénérative. Ces anomalies étaient associées à une hypertriglycéridémie, une augmentation importante de la lactate déshydrogénase (LDH). L'examen du myélogramme a révélé la présence de corps de Leishman et des images d'hémophagocytose. Le patient a été hospitalisé avec administration de l'Amphotéricine B liposomale et d'une corticothérapie en plus du traitement antibiotique initialement démarré. L'évolution a été favorable avec une bonne amélioration clinico biologique.*

**Mots clés :** *Leishmaniose viscérale, Syndrome d'activation macrophagique, Hémophagocytose.*

---

Date of Submission: 06-05-2022

Date of Acceptance: 21-05-2022

---

### **I. Introduction**

Le syndrome d'activation macrophagique, également connu sous les termes de syndrome d'hémophagocytose, ou syndrome d'activation lymphohistiocytaire est un état d'hyper-inflammation qui résulte d'une sécrétion accrue des cytokines pro-inflammatoires, responsables de l'activation inadéquate et de la prolifération de cellules issues de la lignée lymphohistiocytaire (1). Il regroupe des signes cliniques, des anomalies biologiques et des images d'hémophagocytose sur un prélèvement cytologique ou histologique. Aucun de ces signes n'est spécifique ou pathognomonique (2).

Parmi les étiologies infectieuses du syndrome d'activation macrophagique on trouve la leishmaniose.

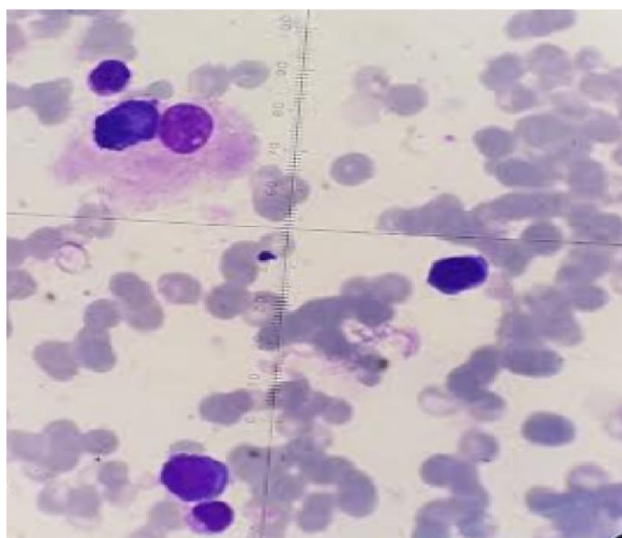
Le SAM associé à la leishmaniose viscérale (SAM-LV) présente certaines particularités. Du fait de la similitude des signes cliniques et biologiques entre leishmaniose viscérale et SAM induit, le diagnostic en est rendu difficile. Ainsi, le diagnostic de SAM peut être posé sans que la leishmaniose viscérale ne soit reconnue, entraînant un retard de traitement spécifique et l'éventuelle administration d'immunosuppresseurs avec de dramatiques conséquences (3).

## II. Observation

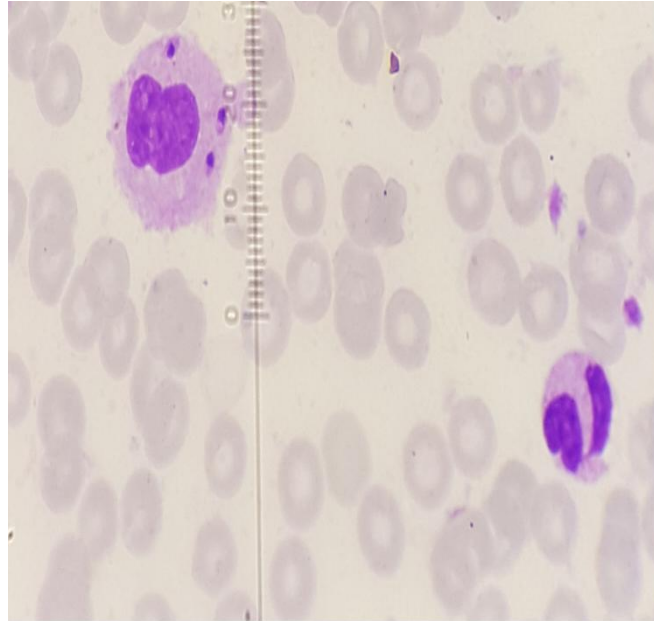
Nous rapportons le cas d'un nourrisson âgé de 21 mois, référé d'Errachidia, issu d'un mariage non consanguin cinquième d'une fratrie de six, vacciné selon le programme national d'immunisation (PNI) d'après le père, jamais hospitalisé et ne présentant pas d'infection récente. L'histoire de la maladie remonte à 22 jours avant son admission par l'apparition d'une fièvre motivant la consultation à plusieurs reprises avec prise d'un traitement symptomatique sans amélioration. Devant la persistance de la fièvre, un bilan biologique complet a été réalisé. L'association des signes cliniques et biologiques a fait suspecter un syndrome d'activation macrophagique puis il a été adressé dans un centre hospitalier universitaire pour prise en charge.

L'examen clinique à l'admission trouve un enfant conscient avec une fièvre à 38,2°C, un abdomen sensible avec une flèche hépatique à 5cm, une discrète splénomégalie et des adénopathies lenticulaires cervicales bilatérales. Les taches purpuriques et/ou les marbrures sont absentes.

Le bilan biologique révèle une pancytopenie profonde faite d'une anémie normochrome normocytaire à avec une hémoglobine à 5,4g/dL, les réticulocytes à 20000/mm<sup>3</sup>, les leucocytes à 930/mm<sup>3</sup> avec une agranulocytose à 43/mm<sup>3</sup> et une thrombopénie à 30 000/mm<sup>3</sup>. Le frottis sanguin était sans anomalies. Ces anomalies ont été associées à une cytolysé hépatique, une augmentation du taux de lactate déshydrogénase (LDH) à 3325U/L, une ferritinémie à 283µg/L et une hypertriglycéridémie à 5,85g/L avec diminution du cholestérol total à 0,98g/L, et hypofibrinogénémie à 0g/L. Un taux de prothrombine à 71%, un temps de céphaline activée allongé à 78 secondes. Un bilan infectieux a été demandé objectivant une C réactive protéine à 97mg/L les sérologies de l'hépatite B, l'hépatite C, l'hépatite A, le VIH, la syphilis et la toxoplasmose sont toutes négatives. Un premier myélogramme réalisé chez le patient six jours avant son admission dans sa ville d'origine a montré l'absence de corps de Leishman, la présence de 12% de blastes et de quelques macrophages activés. Le patient a été initialement mis sous traitement antibiotique (céphalosporine de troisième génération) mais sans amélioration clinique. Six jours après, au cours de son hospitalisation un deuxième médullogramme a été réalisé et envoyé au laboratoire d'hématologie du CHU, a montré une moelle hypocellulaire avec présence de mégacaryocytes et de 3% de blastes, de nombreuses images d'hémophagocytose et la présence de corps de Leishman sous leur forme amastigote en intra et en extracellulaire isolés et en amas (figure 1 et 2). Le diagnostic de SAM LV a été retenu. Le test rapide de la leishmaniose réalisé à partir du sérum du patient a été positif (figure 3).



**Figure 1:** Image d'hémophagocytose: macrophage phagocytant un plasmocyte grossissement (x1000)  
(Image du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès)



**Figure 2:** Forme amastigote des corps de Leishman grossissement (x1000)  
(Image du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès)



**Figure 3:** Test rapide de la leishmaniose positif

**Tableau I** : Tableau résumant les paramètres biologiques du patient

Analyse biologique	Patient	Valeurs normales
Hémoglobine	5,40 g/dl	(11,50 -15,00)
Globules blancs	930/μL	(7000-12000)
Plaquettes	30000/ μL	(150000-400000)
Réticulocytes	20000	(80000-120000)
TP	71%	70-100%
TCA	78s	(27,60-3,40s)
Triglycérides	5,85g/l	< 2g/
Ferritine	283	(20-300 μg/l)
Fibrinogène	0	2-4g/l
LDH	3325	0-248 UI/l
Bilirubine directe	143	0-2mg/l
Bilirubine totale	170	3-12 mg/l
ASAT	5883	15-60 UI/l
ALAT	3168	00-50 UI/l
Phosphatases alcalines	411	104-345 UI/l
GGT	227	3-22 UI/l
CRP	97	0-5mg/l
VIT B12	2000	197-999 ng/l
Natrémie	124	135-145

Sur le plan radiologique : la radiographie du thorax est normale et l'échographie abdominale a montré une discrète hépato splénomégalie avec un épanchement de grande abondance à contenu anéchogène.

Sur le plan thérapeutique le patient est à J6 de traitement antibiotique (céphalosporine de troisième génération, l'Amphotéricine B liposomale à dose de 4mg/kg/jour pendant 5jours puis une dose à J10 associé à une corticothérapie ont été rajoutés. L'évolution a été favorable avec une bonne amélioration clinico-biologique.

### III. Discussion

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) ou lympho-histiocytose hémophagocytaire (LHH) est une entité clinico-biologique caractérisé par un état hyperinflammatoire faisant suite à la dérégulation de la réponse immunitaire cytotoxique (4).

Il existe deux types de SAM : les SAM dits « primaires », regroupant les maladies héréditaires du système immunitaire avec activation lymphocytaire T et macrophagique. Et 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'atteintes néoplasiques, auto-immunes ou infectieuses. La première description d'un syndrome d'activation macrophagique réactionnel est attribuée à Risdall et al. en 1979 (3) (5).

Le groupe français des LHH (JANKA 2012 ; GFLHH 2007) a défini des critères diagnostiques du SAM. Le diagnostic est retenu si au moins cinq critères sur les huit sont présents (tableau II).

**Tableau II** : Critères diagnostiques du SAM selon le groupe français des LHH (JANKA 2012 ; GFLHH 2007)

Fièvre
Splénomégalie
cytopénies sur au moins 2 lignées : Hb < 9 g/dL (< 11 si enfant < 1 mois)
Plaquettes < 100 G/L
Polynucléaires neutrophiles < 1 G/L
Ferritinémie > 500 μg/L
Hypertriglycémie > 3 mmol/L et/ou hypofibrinogénémie (< 1.5 g/L)
Récepteur soluble de l'IL2 (sCD25) > 2400 U/mL
Activité NK diminuée ou absente
Hémophagocytose (moelle, rate, ganglions)

Notre patient a réuni cinq critères sur huit. Un bilan étiologique a été lancé à la recherche de l'étiologie responsable. Devant la présence de la pancytopenie profonde, l'hépatosplénomégalie et les adénopathies lenticulaires une hémopathie maligne a été initialement suspectée mais ce n'est qu'à la répétition du deuxième médullogramme que de nombreuses images d'hémophagocytose et des corps de Leishman ont été mis en évidence et le diagnostic de SAM associé à la leishmaniose a été retenu. En effet, dans une série de 56 cas d'association SAM-LV la première moelle n'a pas permis de mettre en évidence des corps de Leishman dans 64,7 % des cas et les figures d'hémophagocytose dans 36,3 % des cas (4) (6).

Le diagnostic de leishmaniose viscérale est souvent difficile à la phase précoce de la maladie et le clinicien doit s'acharner à l'établir, surtout en zone d'endémie, en répétant si besoin les examens biologiques (myélogramme avec myéloculture, sérologie), avant d'envisager un traitement immunosuppresseur (3).

La leishmaniose est une anthroprotozoose transmise par un protozoaire flagellé du genre *leishmania*. C'est un parasite intracellulaire obligatoire du système réticulo-endothélial. C'est une maladie vectorielle transmise par un insecte hématophage: le phlébotome femelle. Il existe trois formes de leishmaniose : leishmaniose cutanée, viscérale et cutanéomuqueuse. En fonction du parasite on aura une leishmaniose cutanée si parasite dermatrope ou leishmaniose viscérale si parasite viscérotrope. Au Maroc trois zones ont été précisées comme étant particulièrement exposées :

Une zone nord comprenant le pré-rif et le rif dans un axe allant de Nador à Taza en passant par El Hoceima, Tétouan, Tanger .Une zone centre et une zone sud et sud est : touchant la région d'Errachidia et Fès .

Le tableau clinique de la leishmaniose viscérale est fait classiquement de fièvre, de pâleur et de splénomégalie.

Les infections sont responsables d'environ 50 % des cas de SAM (7) (8). Dans une étude menée par Ramos Casdas et al en 2014, chez 2197 cas, l'étiologie virale du SAM d'origine infectieuse occupait la première place avec 69% des cas, les bactéries 18% des cas, les parasites 5% des cas et les causes fongiques 3%. 5% des cas n'ont pas été identifiés (9).

Le traitement de référence du SAM associé à la leishmaniose viscérale est alors l'Amphotéricine B liposomale, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses semblerait apporter un bénéfice (3). Notre patient a été traité par de l'Amphotéricine B liposomale 4mg /kg/jour pendant 5 jours puis une dose à J10 associé à une corticothérapie. L'évolution a été favorable avec une bonne amélioration clinico-biologique.

Dans une série de cas qui s'est penchée sur les LV avec SAM secondaire, la mortalité due au SAM LV était de 14%. Les marqueurs de mauvais pronostic dans le SAM secondaire sont les signes d'hémorragie, épanchement séreux, l'atteinte pulmonaire et l'atteinte du système nerveux (10).

#### IV. Conclusion

Le SAM LV présente certaines spécificités du fait de la ressemblance des signes cliniques entre les deux, cependant la leishmaniose doit toujours être évoquée même dans une zone non endémique afin de démarrer le traitement adéquat et d'éviter des conséquences désastreuses.

#### Références

- [1]. Amaddah R, al. e. Macrophage activation syndrome revealing colon carcinoma About a case. *Annales de Biologie Clinique*. 2019 Novembre-Décembre; 77.
- [2]. WELI M, al. e. Syndrome d'activation macrophagique chez l'enfant. *M. Sfax*. 20 Juin;(N°35): p. 26 - 32.
- [3]. GONZALES F, al. e. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge. *Réanimation*. (2009); 18: p. 284—29.
- [4]. [www.hematocell.fr](http://www.hematocell.fr). [Online].
- [5]. Risdall R, al. e. Virus-associated hemophagocytic syndrome: a benign histiocytic proliferation distinct from malignant histiocytosis. *Cancer*. 1979; 44: p. 993—1002.
- [6]. Mouhoub B, al. e. Visceral leishmaniasis associated with macrophage activation syndrome: Case report and literature review. *IDCases*. 2021;(26, e01247).
- [7]. Alaoui H, al. e. Pancytopenia and visceral leishmaniasis: think macrophagic activation syndrome. *Therapeutic Med*. 2016; 22(2): p. 125–9.
- [8]. Tazi S, al. e. Visceral leishmaniasis causing macrophagic activation syndrome. *Med Infect Dis*. 2019;(49(4)): p. 289–91.
- [9]. Manuel Ramos-Casals M, al. e. Adult haemophagocytic syndrome. *The lancet*. 2014; 383: p. 1503-1516.
- [10]. John G, al. e. Visceral leishmaniasis with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *BMJ Case Reports*. 2019 February; 12(2).

Safaa Rifai, et. al. "Syndrome d'activation macrophagique compliquant une leishmaniose viscérale : à propos d'un cas." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 17(3), (2022): pp. 32-36.