

LYMPHOHISTIOCYTOSE HÉMOPHAGOCYTAIRE SUR RÉACTIVATION DE L'EPSTEIN-BARR VIRUS

VAN SEVEREN C (1), JASPERS A (2), WEBER T (1), GUSTIN M (1)

RÉSUMÉ : Nous présentons le cas d'une patiente âgée de 43 ans se présentant aux urgences pour altération de l'état général et pour dyspnée. Cette patiente est sous immunosuppresseurs dans le cadre d'une maladie de Behçet et va développer un lymphome ainsi qu'une lymphohistiocytose hémophagocytaire suite à une réactivation de l'Epstein-Barr Virus (EBV). Ce cas clinique permet de présenter une brève revue de littérature sur la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH).

MOTS-CLÉS : *Lymphome - Lymphohistiocytose hémophagocytaire - EBV - Immunosuppression*

HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS ON EPSTEIN-BARR VIRUS REACTIVATION

SUMMARY : We describe the case of a 43-years-old female patient admitted in the emergency department for impairment of general condition and dyspnea. This patient is on immunosuppressive medication for Behçet's disease and will develop a lymphoma and hemophagocytic lymphohistiocytosis following Epstein-Barr virus (EBV) reactivation. This clinical case introduces a brief literature review about hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH).

KEYWORDS : *Lymphoma - Hemophagocytic lymphohistiocytosis - EBV - Immunosuppression*

INTRODUCTION

La lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) est une maladie rare qui se présente par une association de signes et de symptômes, tels que de la fièvre, une hépatosplénomégalie et une pancytopenie. Cette pathologie est provoquée par une dérégulation du système immunitaire et se caractérise, notamment, par une hyperactivation des macrophages (1). La LHH peut être d'origine primaire ou secondaire. Un diagnostic précoce est primordial car, sans une prise en charge rapide, la LHH est souvent fatale (2). Nous présentons un cas de LHH secondaire, touchant une patiente immunodéprimée.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Madame X., âgée de 43 ans, se présente aux urgences pour altération de l'état général, avec fièvre, sudations nocturnes, douleur thoracique précordiale et dyspnée majeure (stade IV selon la classification NYHA). Dans ses antécédents, on note une maladie de Behçet d'expression cutanéomuqueuse et articulaire. Cette pathologie a initialement été traitée par colchicine et méthylprednisolone. Cependant, une cortico-dépendance s'est développée dans un contexte de polyarthralgie et un traitement par azathioprine a été instauré depuis 2011. La patiente est actuellement sous azathioprine 50 mg 1 fois par jour. Notons également, parmi les antécédents,

des épisodes de tachycardie supraventriculaire, une bicuspidie aortique et une coarctation de l'aorte ayant été opérée pendant l'enfance.

À l'admission, elle est apyrétique, la pression artérielle est à 120/60 mmHg et la saturation à 98 % sous 1 litre d'oxygène. L'examen clinique révèle, à l'auscultation pulmonaire, une hypoventilation de tout l'hémichamp gauche. L'examen de la sphère cardiaque et abdominale est sans particularité. La biologie met en évidence une lymphopénie isolée (800 lymphocytes/mm³, N : 4.490-12.680/mm³), un syndrome inflammatoire avec une CRP à 135 mg/l (N : < 5 mg/l), des enzymes cardiaques dans les normes ainsi que des fonctions rénale et hépatique correctes. La radiographie thoracique (**Figure 1**) montre une opacité de tout le poumon gauche épargnant l'apex.

L'angioscanner thoracique confirme un épanchement pleural gauche abondant avec un aspect collabé du poumon sous-jacent. À ce stade, le diagnostic différentiel se pose donc entre une pneumonie accompagnée d'un épanchement parapneumonique, une tuberculose ou un processus néoplasique. Dans ce contexte, le traitement par azathioprine est mis en attente. La patiente est couverte empiriquement par amoxicilline/acide clavulanique et clarithromycine. Une ponction pleurale sous contrôle échographique est réalisée : le liquide pleural est de type exsudatif et à prédominance lymphocytaire. Les cultures ainsi que la cytologie du liquide pleural reviennent négatives. Les diverses analyses microbiologiques réalisées (hémocultures, expectorations, Ag urinaires à pneumocoque et légionnelle, sérologies des germes atypiques *Chlamydia* et *Mycoplasma pneumoniae*) sont négatives. La bronchofibroscopie montre un collapsus de l'arbre bronchique gauche. L'examen

(1) Service de Pneumo-Oncologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Service d'Hématologie clinique, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

Figure 1. Radiographie thoracique montrant une opacité pulmonaire gauche épargnant l'apex, sans shift médiastinal.

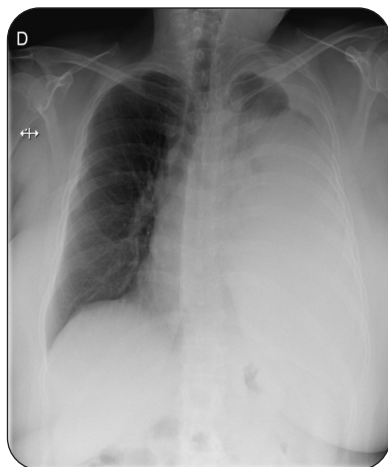


Figure 2. Scanner thoracique montrant la persistance d'un épanchement pleural gauche significatif avec épaississement nodulaire diffus de la plèvre (flèche bleue et flèche verte). Drain thoracique (flèche rouge) gauche en place. Discret épanchement pleural droit (flèche orange).

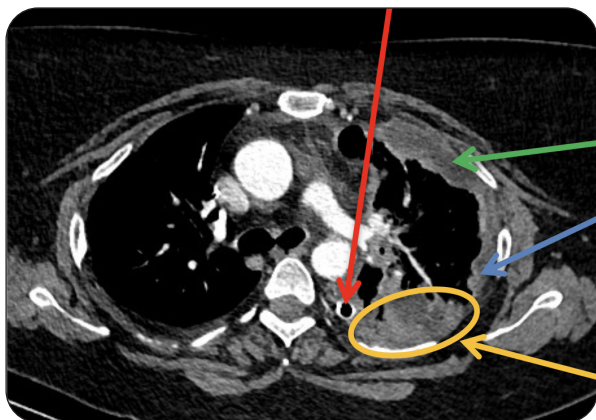
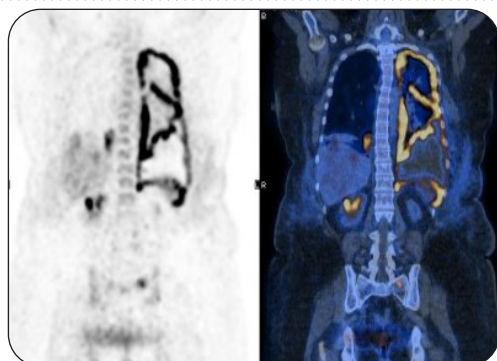


Figure 3. Pet-scaner montrant une hyperfixation pleurale gauche intense diffuse, un foyer intensément hyperfixant pulmonaire postéro-basal droit ainsi que de multiples foyers hyperfixants hépatiques et osseux (notamment au niveau de l'aileron sacré gauche).



est cependant écourté au vu de l'apparition brutale d'une tachycardie supraventriculaire.

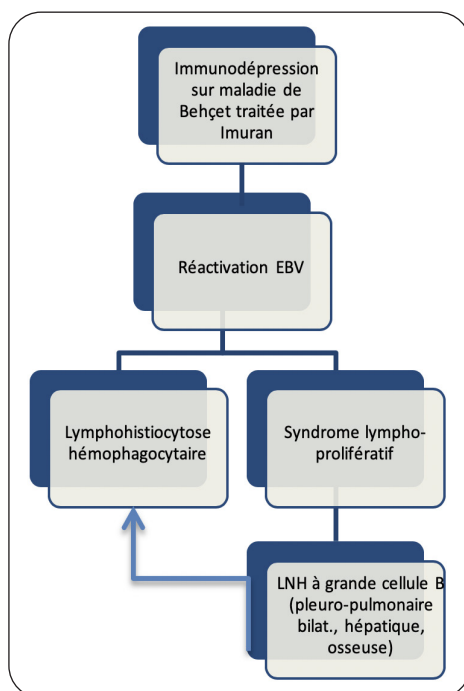
Les analyses des aspirations bronchiques se révèlent non contributives. La thoracoscopie permet d'extraire plus de deux litres de liquide séro-hémorragique sous tension. La plèvre pariétale apparaît diffusément épaissie, inflammatoire. Des biopsies pleurales sont donc réalisées. Au cours de cette mise au point, l'état clinique de la patiente ne fait que s'aggraver de jour en jour. Malgré une antibiothérapie bien conduite, les pics fébriles persistent. Le spectre antibiotique est donc élargi et remplacé par du pipéracilline-tazobactam puis par de l'amikacine et du méropénem. Le scanner thoracique de suivi (Figure 2) montre la persistance d'un épanchement pleural gauche ainsi qu'un épaississement nodulaire diffus de la plèvre.

Le PET-scanner (Figure 3) objective de nombreuses lésions hypermétaboliques pulmonaires bilatérales, hépatiques, osseuses, ainsi qu'un foyer du col utérin.

Les premières analyses anatomopathologiques apparaissant peu contributives (prélèvements inflammatoires), des examens immunohistochimiques complémentaires ont alors été programmés. Biologiquement, de nouvelles anomalies apparaissent avec une atteinte des trois lignées hématopoïétiques, une perturbation des tests hépatiques (cytolyse et cholestase), une majoration des LDH ainsi que des triglycérides. La ponction de moelle osseuse objectivera des signes d'hémophagocytose. L'ensemble de ces examens complémentaires permettront d'arriver au diagnostic de réactivation du virus EBV sur terrain d'immunosuppression, avec, pour conséquence, le développement d'un syndrome lympho-prolifératif ainsi que l'apparition d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) secondaire (Figure 4).

La patiente est, dans un premier temps, traitée par rituximab pour lutter contre la prolifération des lymphocytes, favorisée par la réactivation de l'EBV, et par étoposide et dexaméthasone pour la LHH. Des relectures tardives des prélèvements réalisés en thoracoscopie permettront d'affiner le diagnostic et de conclure à un lymphome non hodgkinien diffus à grandes cellules B de stade IV. Après 4 semaines de traitement, le pet-scaner reste malheureusement pathologique. Dès lors, la patiente bénéficie d'un traitement par 4 cures d'immuno-chimiothérapie de type R (rituximab)-ACVBP (doxorubicine = adriablastine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisolone) accompagnées d'un traitement prophylactique intrathécal de méthotrexate, suivi de deux cures

Figure 4. Tableau résumant le raisonnement de ce cas clinique.



de méthotrexate hautes doses IV en prophylaxie méningée. En raison d'une réponse métabolique partielle après 4 cures, la patiente reçoit enfin une chimiothérapie d'intensification, suivie d'une autogreffe. A 15 mois de la greffe, elle est toujours en vie, sans récurrence de son lymphome, ni de sa LHH.

DISCUSSION

LA LYMPHOHISTIOCYTOSE HÉMOPHAGOCYTAIRE (LHH)

DÉFINITION

La LHH se définit comme une activation pathologique du système immunitaire avec une hyperactivité des cellules macrophagiques et une diminution des fonctions cytotoxiques des cellules T et des cellules NK («natural killer») (1). Cette activation est responsable d'une phagocytose anormale des éléments figurés du sang ainsi que de la libération de cytokines pro-inflammatoires, elles-mêmes responsables d'un état inflammatoire extrême. Lorsque la LHH se développe en association avec des pathologies rhumatismales, on parle de syndrome d'activation macrophagique (SAM) (2).

Ce syndrome se définit également comme une association entre des signes cliniques, biologiques et cytologiques. D'un point de vue cli-

nique, ce syndrome peut provoquer la présence d'un état fébrile, d'une hépato-splénomégalie, d'adénopathies, mais il peut également être responsable d'une atteinte pulmonaire, neurologique ou cutanée. D'un point de vue biologique, on peut noter l'apparition aléatoire d'une anémie, d'une thrombopénie, d'une leucopénie, d'une diminution du fibrinogène, d'une majoration des triglycérides et de la ferritine, d'une hyponatrémie, d'une cholestase ou d'une cytolysé ainsi que d'une majoration des LDH. Sur le plan cytologique, l'analyse de la ponction de moelle peut mettre en évidence la présence d'une hémophagocytose. La présence de celle-ci n'est cependant pas nécessaire pour poser le diagnostic de LHH car elle n'est ni sensible, ni spécifique (2, 3). Le diagnostic de la LHH ne doit jamais être confirmé ou exclu sur base de la présence ou de l'absence d'une hémophagocytose (4). Effectivement, seulement 70 % des patients présentant une LHH présentent des signes d'hémophagocytose au niveau de la moelle osseuse (3).

CAUSES

L'origine de la LHH peut être soit primaire, soit secondaire.

Les formes de LHH primaires concernent principalement la population infantile. Elles comprennent les formes familiales et les causes génétiques (4). Il s'agit généralement de maladies héréditaires récessives (2). Certaines mutations génétiques ont pu être mises en évidence et celles-ci provoquent une altération de la fonction cytotoxique des cellules «natural killers» ou des lymphocytes T (2) ainsi qu'une altération de la fonction apoptotique (5). Ces mutations amènent à une réponse inflammatoire incontrôlée avec la production d'importants taux d'INF- γ . Cette haute production d'INF- γ est, elle-même, responsable de l'activation des cellules macrophagiques qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires et être responsables des lésions tissulaires et des défaillances organiques (2). Sans transplantation de cellules souches hématopoïétiques, le risque de récurrence de ce syndrome est important (4).

Les formes de LHH secondaires touchent préférentiellement les adultes. Les différentes causes de LHH secondaires sont les suivantes (2) :

- *infectieuse* : virale (EBV, CMV,...), bactérienne, parasitaire, fongique,
- *néoplasique* : lymphome, leucémie,...
- *auto-immunitaire et pathologie rhumatismale* : arthrite juvénile idiopathique, lupus érythémateux disséminé,...
- *idiopathiques*.

De diverses études ou «séries de cas», il ressort que les causes de LHH secondaires les plus fréquentes sont les causes néoplasiques puis infectieuses (2). Parmi les causes néoplasiques, les maladies hématologiques - en particulier les lymphomes non hodgkiniens - sont les plus fréquemment associées à la LHH (3). Il faut noter que, bien souvent, la LHH se développe sur un terrain d'immunosuppression (HIV, traitement immunosuppresseur) (2).

INCIDENCE

L'incidence de cette pathologie est inconnue dans la population adulte. Cependant, une majoration du nombre de cas sur ces 10 dernières années a pu être observée (2). L'incidence est mieux connue dans la population pédiatrique où celle-ci est de 1-225/300.000 naissances (2).

DIAGNOSTIC

Il n'existe actuellement pas de critères universels permettant de poser le diagnostic de LHH dans la population adulte (2). Le diagnostic est malheureusement souvent tardif car ce syndrome est rare, que les symptômes sont non spécifiques et que les présentations cliniques en sont variables (4).

Le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies mortelles est également difficile à poser (septicémie, hémopathie maligne,...) (3). Cependant, contrairement à un état inflammatoire aigu où l'on observe une majoration du taux de neutrophiles, de plaquettes et de fibrinogène, nous avons une chute paradoxale de ces éléments dans la LHH (4).

Certains marqueurs peuvent être utiles pour ce diagnostic différentiel. Ils permettent également d'évaluer l'activité de la maladie et la réponse au traitement (2) :

- sCD25 (chaîne α du récepteur à l'IL-2). C'est le marqueur de l'inflammation le plus fiable. Cependant, le dosage n'est pas disponible dans toutes les institutions (4);
- ferritine : un taux élevé, mais non spécifique, est retrouvé chez la majorité des patients (2). Ce dosage a l'avantage d'être facilement disponible. D'autres articles rapportent qu'un taux fort élevé ($> 10.000 \mu\text{g/l}$) est très sensible et très spécifique pour le diagnostic d'une LHH (4).

Depuis peu, il existe des critères standardisés pour le diagnostic de la LHH. Il s'agit du HScore (Tableau I), proposé par Fardet et coll. (6), permettant d'évaluer le risque individuel de présenter une LHH.

TRAITEMENT

Il est indispensable de chercher et de traiter le ou les facteurs déclenchants de la LHH (4). Généralement, si le patient est stable et qu'il n'est pas sévèrement malade, on peut essayer de ne traiter que la cause sous-jacente dans un premier temps (avec ou sans corticoïdes associés) (4).

Le traitement standard de la LHH repose sur l'utilisation de corticoïdes et d'étoposide, qui est un inhibiteur de topoisomérase 2, entraînant une rupture des doubles brins d'ADN (2), et qui est un inducteur d'apoptose (5). L'étoposide touche sélectivement les lymphocytes T activés, ce qui mène à une diminution de l'état inflammatoire et à une amélioration de la survie (2). Son efficacité apparaît en 24-48 heures et dépasse les risques d'aggravation de cytopénies ou de réactivation de leucémie (7). L'utilisation d'étoposide en première ligne de traitement est associée à de meilleurs résultats en termes de survie (7).

Le premier protocole de traitement ayant été proposé et servant actuellement toujours de référence est le «HLH-94 protocol». Celui-ci propose un traitement d'induction de 8 semaines par étoposide (150 mg/m^2 deux fois par semaine pendant 2 semaines, puis à raison d'une fois par semaine) et dexaméthasone (10 mg/m^2 pendant 2 semaines, puis 5 mg/m^2 pendant 2 semaines, puis $2,5 \text{ mg/m}^2$ pendant 2 semaines puis $1,25 \text{ mg/m}^2$ pendant 2 semaines pour terminer par une semaine avec un traitement dégressif) (5). Le principal but de cette thérapie d'induction est de supprimer l'inflammation majeure (4) et d'aboutir à une rémission clinique (5).

A la fin des 8 semaines de traitement d'induction, les patients atteints d'une forme familiale de LHH ou d'une forme réfractaire doivent pour-

Tableau I. Tableau reprenant les variables étudiées dans le HScore permettant d'évaluer le risque de LHH. (Ce score est disponible via le lien suivant : <http://saintantoine.aphp.fr/score/>).

Immunosuppression sous-jacente
Fièvre ($^{\circ}\text{C}$)
Organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie)
Cytopénie (anémie, leucopénie, thrombopénie)
Majoration du taux de ferritine (ng/ml)
Majoration du taux de triglycérides (mmol/l)
Diminution du taux de fibrinogène (g/l)
Majoration des TGO/TGP (UI/l)
Signe d'hémophagocytose à la ponction de moëlle

suivre le traitement (phase de «continuation») afin de rester en vie pour pouvoir bénéficier d'une transplantation de cellules souches (5). Cette phase de continuation consiste en l'utilisation de dexaméthasone, d'étoposide et de cyclosporine A (5). Par contre, si les patients sont atteints d'une forme non familiale, le traitement est stoppé après la phase d'induction et celui-ci n'est repris qu'en cas de réactivation (5).

Il existe trois indications pour réaliser une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (4) :

- forme familiale ou génétique,
- maladie progressive/réfractaire ou rechute malgré thérapie intensive,
- atteinte du système nerveux central.

Si un patient présente une prédisposition, une forme récurrente, une rechute ou bien l'absence de facteur précipitant bien défini, il devra généralement bénéficier d'une transplantation de cellules souches (2).

En cas de symptômes neurologiques, le traitement devra être complété par une injection intrathécale de méthotrexate. Environ 50 % des patients traités par le protocole HLH-94 présentent une résolution complète de leur maladie, 30 % une résolution partielle et 20 % meurent avant la transplantation (4). Les patients subissant un traitement pour leur LHH sont à haut risque d'infection et doivent recevoir une prophylaxie pour le *Pneumocystis jirovecii* et les infections fongiques (2). La réponse au traitement est déterminée par une évolution positive des signes cliniques et biologiques (2). Pour vérifier la progression de la maladie, il est possible de suivre l'évolution des taux de ferritine (2).

SUIVI

S'il n'existe pas de complications médicales après le traitement, un suivi mensuel est conseillé la première année, avec, par la suite, un suivi annuel (4).

PRONOSTIC

Malheureusement, quel que soit le traitement envisagé, le pronostic de ce syndrome reste sombre. Un diagnostic rapide est essentiel car il a été démontré que l'administration précoce d'un traitement améliorerait la survie (7).

Dans le cadre des formes de LHH primaires, l'absence de traitement est fatale, la survie moyenne étant de 1 ou 2 mois (5). En cas de traitement, la probabilité de survie à 3 ans est estimée à 51 % (± 20 %) (5). Dans le cadre des LHH secondaires liées à une néoplasie hémalogique, le taux de mortalité précoce (c'est-à-

dire à un mois après le diagnostic) est de 20 % (3). A noter que si la LHH est associée à une néoplasie hématologique, le pronostic est plus défavorable que si celle-ci est associée à une infection sous-jacente (3). L'âge avancé, le lymphome, la thrombopénie et des taux élevés de TGO et de LDH sont des facteurs de mauvais pronostic (7).

LE LIEN ENTRE LHH ET LYMPHOME

Les patients cancéreux ont souvent simultanément une infection bactérienne, virale ou fongique pouvant servir de déclencheur au développement du LHH (4).

Dans le cas de notre patiente, la LHH a pu être provoquée par la réaction du virus EBV dans le contexte d'immunosuppression. Cependant, le lymphome non hodgkinien, favorisé par l'immunosuppression et la lymphoprolifération due à l'EBV, a probablement renforcé l'intensité de la LHH.

Le rapport sIL-2R/ferritine peut être utilisé comme un marqueur pour diagnostiquer les lymphomes associés à la LHH (8). En effet, il a été montré que le taux de sIL-2R était significativement plus haut dans les lymphomes associés à la LHH tandis que le taux de ferritine était plus élevé dans les maladies bénignes associées à la LHH (8). L'hyperferritinémie reflète l'activation macrophagique tandis que les taux élevés de sIL-2R reflètent l'activation des cellules T (8). Un rapport élevé de sIL-2R/ferritine suggère fortement la présence d'une maladie lymphomateuse sous-jacente (8).

Dans les causes secondaires de LHH, les lymphomes associés à la LHH comptent pour 40 % des causes de LHH secondaires (8). Il s'agit plus fréquemment des lymphomes T ou dérivés des cellules NK. Ils peuvent également être liés à des lymphomes B, mais cela est moins fréquent (1).

LE LIEN ENTRE LHH ET EBV

L'EBV est l'infection la plus fréquente associée à la LHH (4). Cette association entre la LHH et l'EBV peut donner des tableaux cliniques fort différents allant d'une inflammation qui se résout spontanément, à une maladie sévère nécessitant la transfusion de cellules souches (4). La survie est améliorée en cas d'utilisation d'étoposide dans le traitement. Le rituximab, en éliminant les cellules B infectées par l'EBV, peut également être bénéfique (4).

CONCLUSION

La LHH est un syndrome rare, peu connu, mais cependant fatal si aucun traitement n'est instauré. Un diagnostic ainsi qu'une prise en charge rapide sont essentiels pour assurer la survie du patient.

Cet article permet également de souligner que les patients immunodéprimés sont à risque de développer une LHH et/ou des maladies lymphomateuses. Il faut se poser la question d'un tableau de LHH chez un patient présentant une fièvre inexpliquée ainsi qu'une altération de ses tests biologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie, hypertriglycémie et hyperferritinémie). Les traitements actuels ainsi que la transplantation de cellule souches ont permis d'améliorer le pronostic de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. O'Brien MM, Lee-Kim Y, George TI, et al. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia presenting with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**50**:381-3.
2. Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015;**125**:2908-14.
3. Rivière S, Galicier L, Coppo P, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adults : a retrospective analysis of 162 patients. *Am J Med* 2014;**127**:1118-25.
4. Jordan BM, Allen CE, Weitzman S, et al. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2011;**118**:4041-52.
5. Henter JI, Samuelsson-Horne A, Arico M, et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002;**100**:2367-73.
6. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the Hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;**66**:2613-20.
7. Arca M, Fardet L, Galicier L, et al. Prognostic factors of early death in a cohort of 162 adult haemophagocytic syndrome : impact of triggering disease and early treatment with etoposide. *Br J Haematol* 2015;**168**:63-8.
8. Tsuji T, Hirano T, Yamasaki H, et al. A high sIL-2R/ferritin ratio is a useful marker for the diagnosis of lymphoma-associated hemophagocytic syndrome. *Ann Hematol* 2014;**93**:821-6.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr C. Van Severen, Service de Pneumo-Oncologie, CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.
Email : chloevs92@gmail.com