

Syndrome d'activation macrophagique compliquant une pancréatite aiguë révélant un lupus érythémateux systémique

Macrophage activation syndrome as a complication of acute pancreatitis as initial manifestation systemic lupus erythematosus

Ben Salah R.¹, Chebbi D.¹, Hentati Y.², Frikha F.¹, Chabchoub I.¹, Snoussi M.¹, Mnif Z.² et Bahloul Z.¹

¹Service de Médecine interne, ²Service de Radiologie, CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

RESUME

La pancréatite aiguë et le syndrome hémophagocytaire sont rares au cours du lupus érythémateux systémique.

Nous rapportons l'observation d'une jeune femme sans antécédents notables, hospitalisée pour douleurs abdominales liées à une pancréatite aiguë qui a pu être rapportée à un lupus érythémateux systémique avec syndrome d'activation macrophagique associé.

Cette association de pancréatite avec syndrome d'activation macrophagique et lupus, bien que rapportée dans la littérature, reste exceptionnel de par le caractère inaugural de la maladie lupique. La recherche d'autres signes associés en particulier cutané et articulaire permet d'éviter les errances diagnostiques.

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 97-100
Doi : 10.30637/2019.18-041*

ABSTRACT

Acute pancreatitis and macrophage activation syndrome are rarely seen in systemic lupus erythematosus. We report the case of a young female patient without any noteworthy prior history, who was hospitalized for abdominal pain associated with acute pancreatitis possibly related to SLE with associated macrophage activation syndrome.

This association of pancreatitis with macrophage activation syndrome and lupus, although reported in the literature, its inaugural nature of lupus disease remains exceptional. The search for other associated signs, particularly cutaneous and articular, can help avoid diagnostic errors.

*Rev Med Brux 2019 ; 40 : 97-100
Doi : 10.30637/2019.18-041*

Key words : acute pancreatitis, macrophage activation syndrome, lupus erythematosus

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune aux manifestations viscérales très diverses, caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre les différents composants du noyau.

Parmi les manifestations digestives du LES, la pancréatite aiguë a été rapportée avec une fréquence variable, allant de 0,2 %¹ à 8,2 %², mais qui peut exceptionnellement amener à sa découverte.

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM), défini par l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques qui résultent d'une phagocytose anormale des éléments figurés du sang et la libération de cytokines proinflammatoires via une stimulation inappropriée des cellules macrophagiques dans la moelle osseuse et le système lymphoïde³, constitue une autre manifestation rare du LES ; seulement une quarantaine de cas de SAM associés au LES ont été rapportés⁴.

Nous rapportons ici l'observation d'une jeune

patiente hospitalisée pour un syndrome d'activation macrophagique compliquant une pancréatite aiguë et révélant un authentique LES.

OBSERVATION

Une jeune femme de 18 ans, sans antécédent particulier, était admise dans le service d'hématologie pour une pancytopenie fébrile. Un mois avant son admission, elle avait développé une fièvre persistante chiffrée (jusqu'à 39°C) associée à une asthénie. Il n'y avait pas de prise médicamenteuse récente, notamment d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou d'intoxication éthylique. Elle était asthénique avec notion d'amaigrissement non quantifié. Elle rapportait également des douleurs épigastriques accompagnées de vomissements ainsi que des arthralgies inflammatoires touchant les coudes, les poignets, les genoux ainsi que les chevilles. L'examen clinique trouvait une patiente fébrile à 39°C avec un érythème du visage en aile de papillon ; l'abdomen était sensible dans son ensemble sans défense avec présence d'une splénomégalie. A l'examen ostéo-articulaire, il y avait une limitation des 2 épaules en abduction ainsi qu'un flessus des deux coudes. La patiente avait des adénopathies cervicales centimétriques de siège sous mandibulaire et cervical moyen.

Les examens biologiques montraient une pancytopenie (leucopénie à 1.190/mm³, lymphopénie à 220/mm³, anémie normochrome normocytaire à 10 g/dL, non régénérative avec réticulocytose à 45.000/mm³, thrombopénie à 71.000/mm³), une hépatite cytolytique (ASAT : 225 U/L, ALAT : 73 U/L) avec bilirubinémie normale et des GGT : 552 UI/l. Le taux de prothrombine était à 78 %. Il existait aussi une hyperferritinémie à 1.336 ng/mL et une hypertriglycéridémie à 2,67 mmol/L. Le taux de LDH était élevé à 591 UI/L. Il n'y avait pas de syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation à 23 mm/heure, CRP à 5 mg/L).

L'électrocardiogramme, l'échographie cardiaque et la radiographie du thorax étaient sans anomalies.

L'aggravation de l'état clinique et surtout de la pancytopenie avait conduit à la réalisation d'un myélogramme qui confirmait la présence d'hémophagocytose, en mettant en évidence une moelle riche infiltrée par des macrophages activés.

Il n'y avait pas de protéinurie ni hématurie ou cylindres hématiques et l'examen cyto bactériologique des urines était stérile. Les hémocultures étaient négatives de même que les sérologies de la syphilis, des hépatites virales B et C, du cytomégalovirus (CMV), du virus Epstein-Barr (EBV), du parvovirus B19, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que la recherche du bacille de Koch dans les crachats à l'examen direct et après culture.

Il existait des anticorps antinucléaires circulants au taux de 1/1.280 avec des anticorps anti-ADN natif,

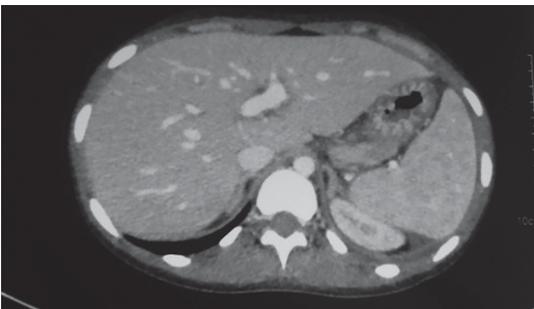
des anti-nucléosomes positifs et des anti-histones positifs. Les fractions C3 et C4 du complément étaient abaissées à 0,37 g/l (VN : 0,65 à 1,45 g/l) et 0,033 g/l (VN : 0,1 à 0,4 g/l) respectivement. Le test de Coombs direct était positif.

Devant les douleurs abdominales, les perturbations du bilan hépatique, une pancréatite a été évoquée et confirmée devant une amylasémie à 220 UI/L ($n < 82$) et lipasémie à 88 UI/L ($n < 60$) avec un pancréas tuméfié dans son ensemble sur la tomodynamométrie (TDM) abdominopelvienne (figures 1 et 2). Cette dernière a montré également une splénomégalie ainsi qu'un épanchement péritonéal de moyenne abondance. La vésicule biliaire n'était pas distendue. Les voies biliaires intra- et extra-hépatiques n'étaient pas dilatées.

Figure 1 : Scanner abdominal : pancréatite lupique.



Figure 2 : Splénomégalie, épanchement abdominal de moyenne abondance.



Le diagnostic de LES a été retenu devant la présence de 5 critères de l'ACR : l'érythème en vespertilo, l'atteinte articulaire, l'anémie hémolytique auto-immune et les AAN positifs avec des anti-DNA positifs. Ce LES est compliqué d'un syndrome d'activation macrophagique et associé à une pancréatite aiguë stade Balthazar E qui a été rattachée à la maladie lupique en l'absence d'autre étiologie trouvée.

Un régime adapté et des antalgiques associés à une corticothérapie initialement en bolus de méthylprednisolone (1 g/j pendant trois jours), puis relayée par voie orale (1 mg/kg par jour), permettaient une sédation rapide des douleurs abdominales. Une normalisation progressive des anomalies cliniques et biologiques justifiait la décroissance des corticoïdes au bout de quatre semaines et l'introduction de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) à la dose de 400 mg/jour, à visée cutanée et d'épargne cortisonique.

Tableau : Cas publiés de pancréatite aiguë et syndrome hémophagocytaire au cours du lupus érythémateux systémique.

Auteurs	Gormezano NW <i>et al.</i> ⁴	Ablewi B ⁸	Elqatni M ¹³	Abdallah M ⁹	Notre cas
Nombre de cas	6	1	1	1	1
Délai de survenue / maladie lupique	5-267 mois	concomitant	concomitant	7 ans	concomitant

DISCUSSION

Au cours du LES, la fréquence de l'atteinte digestive est estimée à près de 30 % des cas⁵. La pancréatite aiguë a été rapportée avec une fréquence variable allant de 0,7 à 4,2 %^{6,7}. Elle est probablement sous-estimée. Dans la plupart des cas publiés, la pancréatite survient chez des malades dont la maladie lupique évolue depuis longtemps, avec de multiples atteintes viscérales. Cependant, une pancréatite était la première manifestation du LES dans quelques observations seulement⁸⁻¹⁰.

Le mécanisme de l'atteinte pancréatique au cours du LES n'est pas univoque et il est souvent difficile d'en préciser la cause exacte^{6,11}. Hormis les causes communes aux pancréatites aiguës apparaissant chez les patients non lupiques (maladie hépatobiliaire, alcool, ...), plusieurs mécanismes intriqués peuvent être discutés, notamment vasculaires dans le cadre d'un syndrome des antiphospholipides, médicamenteux avec la corticothérapie longtemps incriminée, l'azathioprine et les thiazidiques plus rarement. Des états infectieux et auto-immuns ont également été impliqués¹¹.

Chez notre malade, l'absence de cause classique de pancréatite, l'association à des signes cliniques spécifiques et l'amélioration sous corticothérapie permettaient d'affirmer le diagnostic de pancréatite lupique. L'évolution de la pancréatite aiguë au cours du lupus est rarement fatale. Reynolds *et al.*¹¹ ont rapporté une série de 20 pancréatites lupiques sans aucune complication majeure. Toutefois, des formes nécrotico-hémorragiques avec décès ont déjà été observées et il semble que la mortalité soit beaucoup plus importante en l'absence de traitement immunosuppresseur que sous corticothérapie éventuellement associée à un immunosuppresseur : 61 contre 20 %¹².

Chez notre malade, la pancytopenie fébrile, l'hypertriglycéridémie et l'augmentation des LDH plasmatiques ont fait évoquer un syndrome d'activation macrophagique, confirmé par le myélogramme.

Le SAM ou hémophagocytose lymphohistiocytaire est un syndrome d'hyperinflammation potentiellement fatal lié à une stimulation anarchique du système immunitaire. Ce syndrome est lié à une hyperactivation des lymphocytes et des macrophages et se caractérise par une synthèse élevée de cytokines pro-inflammatoires : IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ dont les différentes actions expliquent les signes cliniques et biologiques¹². Il révèle de multiples étiologies. Le lupus

érythémateux systémique (LES) constitue une des étiologies dont le diagnostic peut être difficile au début vu la présence de plusieurs signes cliniques et biologiques communs aux deux pathologies. Il en constitue rarement un mode de révélation.

L'association d'un SAM et d'une pancréatite aiguë au cours du lupus est exceptionnelle. A notre connaissance, seulement 9 cas sont rapportés dans la littérature (tableau)¹³. Dans la série de Gormezano *et al.* qui a colligé 1.830 patients lupiques adultes, une pancréatite aiguë a été observée dans 20 cas, elle était associée à un SAM dans 6 cas seulement⁴. Cette complication est survenue au cours évolutif de la maladie lupique dans tous les cas (5-267 mois). Notre observation constitue le troisième cas rapporté dans la littérature ou une pancréatite aiguë en association avec un SAM était révélatrice d'une maladie lupique.

CONCLUSION

Si une dizaine d'observations de pancréatite aiguë révélant un lupus systémique à un âge adulte ont été rapportées dans la littérature⁴, l'association inaugurale à un syndrome d'activation macrophagique est exceptionnelle. La présence de symptomatologie clinique évocatrice en particulier l'éruption malaire en aile de papillon et l'atteinte articulaire a permis d'évoquer le diagnostic et d'orienter les examens complémentaires. L'évolution favorable sous corticothérapie générale est un argument contre l'origine cortico-induite des pancréatites observées au cours du lupus systémique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wang F, Wang NS, Zhao BH, Tang LQ. Acute pancreatitis as an initial symptom of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2005;1:4766-8.
2. Dhote R, Simon J, Papo T, Detournay B, Sailler L, Andre MH *et al.* Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 2003;49:633-9.
3. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Med Interne.* 2002;23:768-78.
4. Gormezano NW, Otsuzi CI, Barros DL, da Silva MA, Pereira RM, Campos LM *et al.* Macrophage activation syndrome: A severe and frequent manifestation of acute pancreatitis in 362 childhood-onset compared to 1830 adult-onset systemic lupus erythematosus patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):706-10.

5. Derk CT, DeHoratius RJ. Systemic lupus erythematosus and acute pancreatitis: a case series. *Clin Rheumatol.* 2004;23(2):147-51.
6. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol.* 2010;37(2):341-5.
7. Pascual-Ramos V, Duarte-Rojo A, Villa AR, Hernández-Cruz B, Alarcón-Segovia D, Alcocer-Varela J *et al.* Systemic lupus erythematosus as a cause and prognostic factor of acute pancreatitis. *J Rheumatol.* 2004;31(4):707-12.
8. Alblewi B, Bukhari I, Hasan M, Alzahani A, Bukhari R, Bashawri L, Shawarby M. Hemophagocytic syndrome and acute pancreatitis in acute systemic lupus erythematosus. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery.* 2014;18:35-7.
9. Abdallah M, B'chir Hamzaoui S, Bouslama K, Mestiri H, Harmel A, Ennafaa M *et al.* Pancréatite aiguë et syndrome hémophagocytaire au cours d'une poussée lupique. À propos d'une observation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:1054-6.
10. Agoumi S, Himdi B, Abidi K, Zeggwagh A, Abouqal R. Pancréatite aiguë révélatrice d'un lupus érythémateux aigu disséminé. *Rev Med Interne.* 2006;27(10):799-802.
11. Reynolds JC, Inman RD, Kimberly RP, Chuong JH, Kovacs JE, Walsh MB. Acute pancreatitis in systemic lupus erythematosus: report of twenty cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:25-32.
12. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL, Dahan D, Baer A *et al.* Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:260-7.
13. Elqatni M, Mekouar F, Sekkach Y, Elomri N, Fatihi J, Amezyane T *et al.* Haemophagocytic syndrome as a complication of acute pancreatitis during systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139(1):46-9.

Correspondance :

R. BEN SALAH
CHU Hédi Chaker
Service de Médecine interne
Route El Ain
Sfax 3089, Tunisie
E-mail : raidabensalah@yahoo.fr

Travail reçu le 2 mai 2018 ; accepté dans sa version définitive le 22 août 2018.