

SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN : EXISTE-T-IL UN DÉFICIT IMMUNITAIRE SOUS-JACENT ?

Docteur Paul COPPO
Service d'hématologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du faubourg Saint-Antoine
75571 PARIS

Docteur Ariane VIENNE
Hôpital Européen George Pompidou
20-40 rue Leblanc
75015 PARIS

Contexte - Histoire de la maladie

Patient de 53 ans

Maladie de Crohn diagnostiquée en 1972

Résections (iléo-cocale, grêle -20 cm-), dilatations, colostomie transitoire
Salazopyrine (1984) et Entocort (2001)
Imurel (250 puis 100 mg/j) et Entocort depuis décembre 2004

Juillet 2006: installation, sur quelques semaines:

AEG pancytopenie cytolysé hépatique Cholestase... ...puis fièvre	Arrêt de l'Imurel et hospitalisation
--	--------------------------------------

Examen clinique

AEG (OMS 3) - 39,5°C - Pouls 101/min - TA 130/80 mm Hg

Ictère cutanéo-muqueux

Une adénopathie bascervicale droite de 20 mm, ferme, indolore

Hépatomégalie/splénomégalie = 0

Diarrhée (glaïres/sang = 0). Pas de douleur abdominale

Quelques OMI

Examen neurologique normal

Examens complémentaires 1.

Hb: 9,7 g/dL GB (/mm3): 2200: 2000 PNN 44 lympho.
Plaquettes: 73000/mm3 - Réticulocytes: 50000/mm3

Ionogramme sang: Na+: 122 mmol/L Urée: 3,6 mmol/L
Osm. (mOsm/L) sang: 260 - urines: 417

ASAT/ALAT: 10xN/3xN - PAL: 3xN - GGT: 2xN
Bilirubine T/C: 282/149 μmol/L

Fibrinogène: 1,3 g/L CRP: 44 mg/L

Ferritine: 22500 ng/L Triglycérides: 5,8 mmol/L

hémodcultures, ECBU, selles, RxP: négatifs/N

Sérologie EBV: IgG anti-VCA et anti-EBNA positives

PCR EBV: 5,94 log/ml (890164 copies/ml) - LMP1 déleté

Sérologies VHA, VHB, VHC, CMV, HIV 1-2: 0 ou ancien

Findings:

- Pancytopenie
- SIADH
- Cytolyse/cholestase
- SAM
- Réactivation EBV

Examens complémentaires 2.

Moelle
Hémophagocytose

Cytoponction GG
Immunoblastes LMP1+ sans critères de malignité+++ (<> réactionnels >)

Hypergammaglobulinémie polyclonale (28 g/L)
Immunofixation: absence de composant monoclonal

Traitement - Evolution

Graphs showing laboratory evolution from July 24 to October 15, 2006:

- Bilirubine (blue line): peaks at ~120 μmol/L on 01/08, then gradually declines.
- ASAT (red line): peaks at ~100 U/L on 01/08, then declines.
- Ferritine (black line): peaks at ~225,000 ng/L on 01/08, then declines.
- Natrémie (grey line): remains stable around 135 mmol/L.
- CV EBV (green line): decreases from ~1000 to ~100 IU/ml.
- γ-globulines (orange line): decreases from ~15 to ~5 g/L.

Actuellement...:
BEG, maladie de Crohn en RP
NFS normale, PCR EBV 3639 cp/ml
Bilan hépatique normal, ferritine N
γ-globulines N

Problématique...:

Maladie de Crohn sous ITT immunosupresseur

Syndrome d'activation macrophagique

Charge virale EBV élevée

lymphoprolifération polyclonale

SAM et MICI: revue de la littérature

D'après James et al., IBD 2006

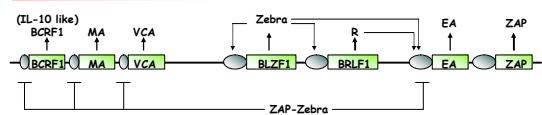
≈ 10 cas de **MICI** associées à un **SAM** dans la littérature

Fréquence d'un facteur déclenchant infectieux associé+++ 29% mortalité

EBV et lymphoproliférations

EBV et transformation

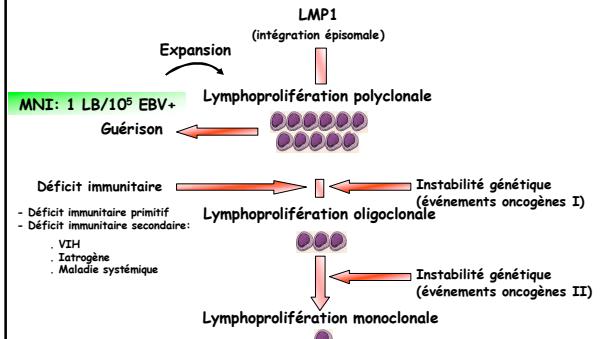
Gènes de la phase lytique:



Gènes de la phase de latence:

Latence	EBNA-1	EBNA-2	LMP-1/2	Pathologie
I	+	- (contournement)	-	Burkitt
II	+	-	+	MDH
III	+	+(d.i.)	+	MN, PTLPD X PD

Rôle transformant de LMP1

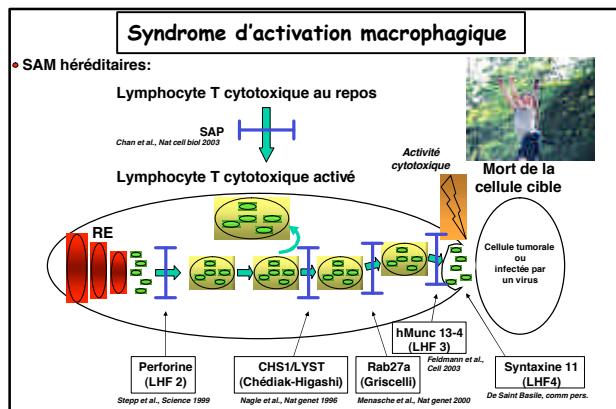


Syndrome d'activation macrophagique

Le SAM:

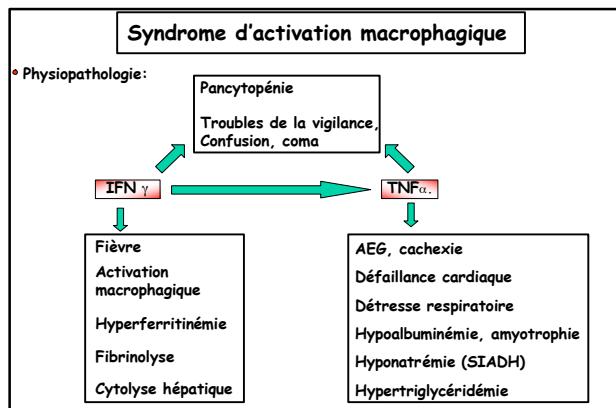
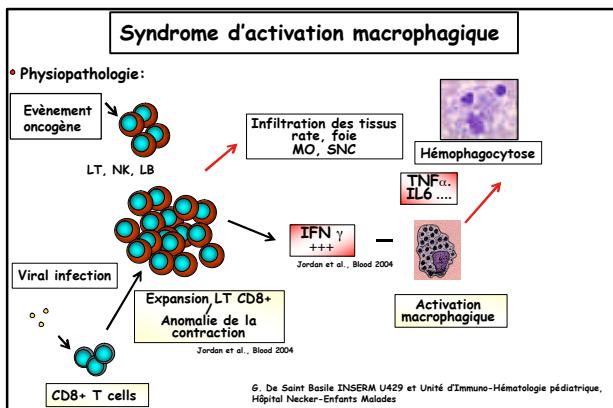
Une situation d'incapacité de l'organisme à se débarrasser d'un antigène

Syndrome d'activation macrophagique	
Clinique:	Fréquence
Fièvre	(60 à) 100 %
Organomegalie	30 à 70 %
Ictère	50 %
Rash morbilliforme	10 à 25 %
Signes neurologiques	13 %
Défaillance cardiocirculatoire	10 %
Détresse respiratoire	13 à 27 %
Manifestations digestives	35 %
Thrombopénie	80 à 90 %
Anémie	50 à 100 %
Leucopénie	50 à 78 %
Pancytopenie	74 %
Troubles de l'hémostase	50 à 70 %
Cholestase/cytolyse hépatique	60 à 100 %
Hypoalbuminémie	> 70 %
Hyperferritinémie et hypertriglycéridémie: valeur diagnostique +++	

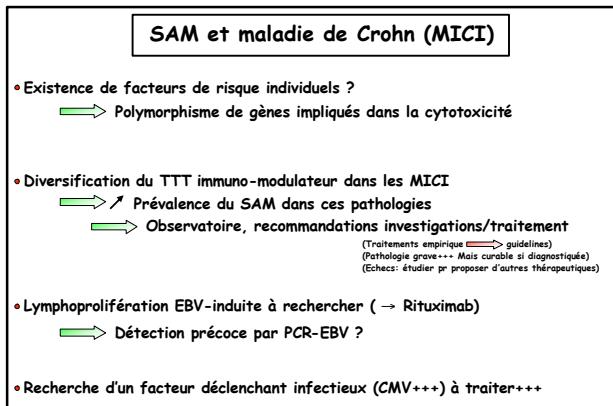
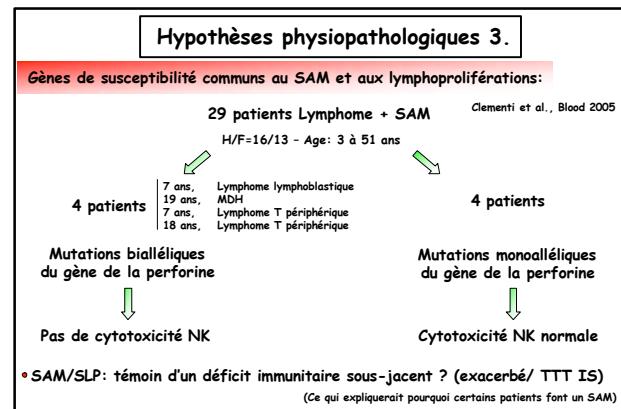
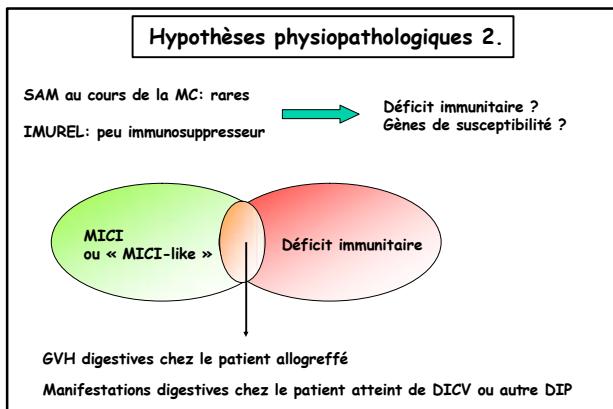
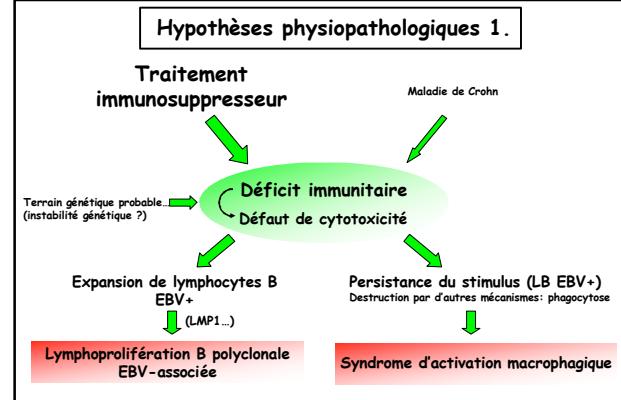


Syndrome d'activation macrophagique		
• SAM acquis:		
Infections: prédominance de germes intracellulaires+++		
Virus	Bactéries	Protozoaires, parasites et agents fongiques
HSV, EBV, CMV, VZV, HHV6, HHV8	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium</i>	Plasmodium
Parvovirus B19	<i>M. pneumoniae</i>	Leishmania
ROR	<i>C. psittaci</i> , <i>C. burnetti</i>	Toxoplasma gondii
VHA, VHB, VHC	<i>Ehrlichia canis</i>	Babésia
Adénovirus, Entérovirus	<i>Burkholderia cepacia</i>	Strongylidose
Coxackie A9	<i>B. burgdorferi</i>	
<i>M. parainfluenzae</i>	<i>C. albicans</i>	
Dengue	<i>B. fragilis</i> , <i>C. difficile</i>	
	<i>E. coli</i>	
	<i>S. typhi</i> , autres <i>GN</i>	
	<i>C. violaceum</i>	
	Tréponème	<i>H. capsulatum</i>
	<i>L. pneumophila</i>	<i>P. carinii</i>
		<i>Trichosporon</i>
		<i>Penicillium marneffei</i>
		<i>Pneumocoque, Staphylocoque</i>

Syndrome d'activation macrophagique																																			
• SAM acquis:																																			
	<table border="1"> <tr> <td>Maladies systémiques</td> <td>Hémopathies malignes</td> </tr> <tr> <td>Lupus érythémateux aigu disséminé</td><td>Maladie de Hodgkin</td> </tr> <tr> <td>Polyarthrite rhumatoïde</td><td>Lymphome T à grandes cellules/anaplasique</td> </tr> <tr> <td>Maladie de Still</td><td>Lymphome T de type lymphocytaire s/c</td> </tr> <tr> <td>Syndrome de Sjögren</td><td>Lymphome Tγγ hépato-splénique</td> </tr> <tr> <td>Connectivite mixte</td><td>Lymphome intravasculaire</td> </tr> <tr> <td>Sclérodermie</td><td>Lymphome B à grandes cellules</td> </tr> <tr> <td>Sarcodose</td><td>Lymphoprolifération à cellules NK</td> </tr> <tr> <td>Dermatomyosite</td><td>Histiocytose Langheransienne</td> </tr> <tr> <td>Maladie de Horton</td><td>Leucémie lymphoïde chronique T</td> </tr> <tr> <td>Parotite noueuse</td><td>Leucémie aiguë lymphoblastique T</td> </tr> <tr> <td>Maladie de Kawasaki</td><td>Myélome multiple</td> </tr> <tr> <td>Lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi-Fujimoto)</td><td></td> </tr> <tr> <td>Maladie de Crohn</td><td></td> </tr> <tr> <td>Rectocolite ulcéro-hémorragique</td><td></td> </tr> <tr> <td>Pyoderme gangrenosum</td><td></td> </tr> <tr> <td>Syndrome de fuite capillaire</td><td></td> </tr> </table>	Maladies systémiques	Hémopathies malignes	Lupus érythémateux aigu disséminé	Maladie de Hodgkin	Polyarthrite rhumatoïde	Lymphome T à grandes cellules/anaplasique	Maladie de Still	Lymphome T de type lymphocytaire s/c	Syndrome de Sjögren	Lymphome Tγγ hépato-splénique	Connectivite mixte	Lymphome intravasculaire	Sclérodermie	Lymphome B à grandes cellules	Sarcodose	Lymphoprolifération à cellules NK	Dermatomyosite	Histiocytose Langheransienne	Maladie de Horton	Leucémie lymphoïde chronique T	Parotite noueuse	Leucémie aiguë lymphoblastique T	Maladie de Kawasaki	Myélome multiple	Lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi-Fujimoto)		Maladie de Crohn		Rectocolite ulcéro-hémorragique		Pyoderme gangrenosum		Syndrome de fuite capillaire	
Maladies systémiques	Hémopathies malignes																																		
Lupus érythémateux aigu disséminé	Maladie de Hodgkin																																		
Polyarthrite rhumatoïde	Lymphome T à grandes cellules/anaplasique																																		
Maladie de Still	Lymphome T de type lymphocytaire s/c																																		
Syndrome de Sjögren	Lymphome Tγγ hépato-splénique																																		
Connectivite mixte	Lymphome intravasculaire																																		
Sclérodermie	Lymphome B à grandes cellules																																		
Sarcodose	Lymphoprolifération à cellules NK																																		
Dermatomyosite	Histiocytose Langheransienne																																		
Maladie de Horton	Leucémie lymphoïde chronique T																																		
Parotite noueuse	Leucémie aiguë lymphoblastique T																																		
Maladie de Kawasaki	Myélome multiple																																		
Lymphadénite histiocytaire nécrosante (maladie de Kikuchi-Fujimoto)																																			
Maladie de Crohn																																			
Rectocolite ulcéro-hémorragique																																			
Pyoderme gangrenosum																																			
Syndrome de fuite capillaire																																			



Hypothèses physiopathologiques



SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE AU COURS DE LA MALADIE DE CROHN : EXISTE T'IL UN DÉFICIT IMMUNITAIRE SOUS-JACENT ?

Docteur Ariane Vienne⁽¹⁾ ; Docteur Paul Coppo⁽²⁾

⁽¹⁾Hôpital Européen George Pompidou, Paris

⁽²⁾Hôpital Saint-Antoine, Paris

Suite complétant les diapositives

La maladie de Crohn se complique rarement d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Les mécanismes responsables de la survenue d'un SAM dans ce contexte sont mal compris, et la prise en charge reste empirique.

Nous rapportons le cas d'une patiente de 53 ans chez laquelle le diagnostic de maladie de Crohn a été porté à l'âge de 17 ans. Le traitement a comporté de la salazopyrine (20 ans), et de l'entocort (5 ans) associé à de l'azathioprine (depuis 19 mois). Quelques semaines avant l'hospitalisation, s'installe une fièvre hectique, associée à une altération de l'état général, un ictère cutanéo-conjonctival, et une pancytopenie (Hémoglobine : 9,7 g/dL, leucocytes : 2,2x10⁹/L, plaquettes : 73x10⁹/L, réticulocytes : 50x10⁹/L). L'examen clinique retrouve une adénopathie basi-cervicale droite. Les examens complémentaires montrent une hyponatrémie (122 mmol/L) correspondant à une sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique, une cytolysé hépatique (ASAT/ALAT : 10xN/3xN), une hyperbilirubinémie (282 µmol/L), une hypofibrinogénémie (1,3 g/L) avec élévation de la CRP (44 mg/L), une hyperferritinémie (22500 ng/mL), une hypertriglycéridémie (5,8 mmol/L), et une hypergammaglobulinémie polyclonale (28 g/L). Un myélogramme retrouve une moelle de richesse moyenne avec la présence de nombreux macrophages phagocytant des éléments figurés du sang. L'enquête infectieuse est négative. La sérologie EBV est positive de type IgG (IgG anti-VCA et anti-EBNA). La recherche du génome de l'EBV par technique de PCR (amplification du fragment LMP-1) est fortement positive (5,94 log/mL), suggérant une réactivation virale. Une cytoponction puis une biopsie du ganglion retrouvent un infiltrat polymorphe de lymphocytes avec une prédominance d'immunoblastes, sans critères cytologiques ou histologiques de malignité. L'immunohistochimie confirme que la lymphoprolifération est au dépend de la lignée lymphoïde B, et ne retrouve pas d'expression de marqueurs aberrants. Le diagnostic de SAM associé à une lymphoprolifération B polyclonale EBV-induite est retenu. Le traitement associe une perfusion d'anticorps monoclonal anti-CD20 (Rituximab), et des perfusions de

vépéside (150 mg/jour 3 jours). L'évolution est favorable, avec une disparition très rapide de la fièvre, une normalisation de la natrémie, et une normalisation plus progressive des cytopénies, de la ferritinémie et du taux de triglycérides, du taux d'immunoglobulines, de la cytolysé hépatique et de la cholestase. Une biopsie hépatique au décours du traitement a retrouvé un parenchyme hépatique d'aspect normal, avec un infiltrat de cellules mononucléées (lymphocytes, macrophages, plasmocytes) au niveau des espaces portes, et des signes de souffrance des cellules épithéliales des canalicules biliaires. A 15 mois de l'épisode, il n'y a aucun signe d'évolutivité du SAM. Le génome de l'EBV reste détectable (3639 copies/mL). La patiente reçoit un traitement par entocort et pentasa , permettant un contrôle satisfaisant de la maladie de Crohn.

Il existe moins de 10 cas rapportés de SAM survenant dans un contexte de maladie de Crohn. La durée moyenne d'évolution de la maladie de Crohn est de 57 mois (12-180), et tous les patients ont un traitement immunosuppresseur. Il existe dans la majorité des cas un facteur déclenchant d'origine infectieuse. La mortalité est de 29 p. cent. La rareté du SAM dans ce contexte, et sa survenue chez des patients ayant une maladie de Crohn par ailleurs classique et sous traitement conventionnel suggèrent l'existence de facteurs de prédisposition qui restent à déterminer. Chez notre patiente, l'existence d'une lymphoprolifération EBV-induite suggère l'existence d'un déficit immunitaire sous-jacent, possiblement aggravé par le traitement immunosuppresseur. De plus, la diversification des traitements immunomodulateurs dans les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin pourraient augmenter l'incidence du SAM dans ces pathologies.