

**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

Patiente de 53 ans

Maladie de Crohn diagnostiquée en 1972

Résections (léo-coecale, 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  
pancytopénie  
cytolyse 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 cutanéomuqueux

Une adénopathie basicervicale droite de 20 mm, ferme, indolore

Hépatomégalie/splénomégalie = 0

Diarrhée (glaires/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

hémocultures, ECBU, selles, RxP: négatifs/N

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

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

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

Pancytopénie

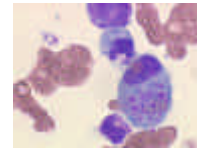
SIADH

Cytolyse/cholestase

SAM

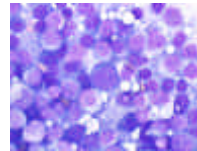
Réactivation EBV

### Examens complémentaires 2.



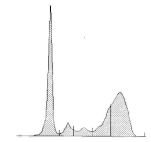
Moelle

Hémophagocytose



Cytopnection  
GG

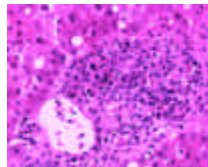
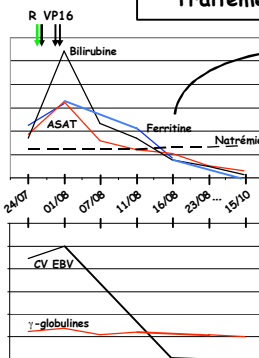
Immunoblastes  
LMP1+  
sans critères de  
malignité+++  
(« réactionnels »)



Hypergammaglobulinémie  
polyclonale (28 g/L)

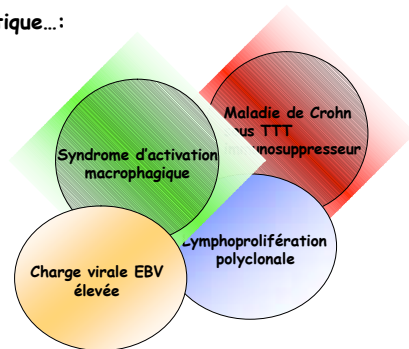
Immunofixation: absence de  
composant monoclonal

### Traitement - Evolution



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

### Problématique...:



## 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

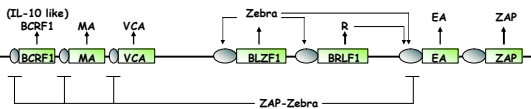
Fréquence d'un facteur déclenchant infectieux associé+++ 29% mortalité

Case	Sexe	Age	Site	Pathogen	Response	Outcome
1	M	35	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
2	F	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
3	M	40	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
4	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
5	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
6	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
7	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
8	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
9	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived
10	M	45	Small intestine	Yersinia enterocolitica	Resolution	Survived

## EBV et lymphoproliférations

### EBV et transformation

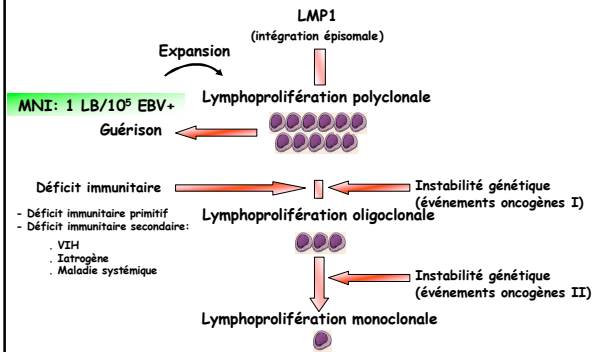
Gènes de la phase lytique:



Gènes de la phase de latence:

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

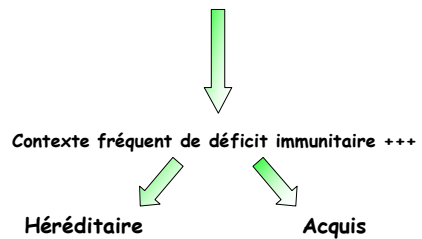
### Rôle transformant de LMP1



## 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 %
Organomégalie	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 %
Pancytopénie	74 %
Troubles de l'hémostase	50 à 70 %
Cholestase/cytolyse hépatique	60 à 100 %
Hypoalbuminémie	> 70 %

**Hyperferritinémie et hypertriglycéridémie: valeur diagnostique +++**

Risdall et al., Cancer 1979  
Reiner et al., Medicine 1988  
Albert et al., NRMH 1992  
Wong et al., Am J Med 1992  
Smith et al., Arch Dermatol 1992  
Tiab et al., Ann Med Interne 1996  
Sailler et al., Rev Med Interne 1997  
Tsuda et al., Int J Hematol 1997  
Kahe et al., Eur J Haematol 1997

### Syndrome d'activation macrophagique

• SAM héréditaires:

**Lymphocyte T cytotoxique au repos** → **Lymphocyte T cytotoxique activé** → **Mort de la cellule cible**

Chan et al., Nat cell bio 2003  
Stapp et al., Science 1999  
Nagle et al., Nat genet 1996  
Menscha et al., Nat genet 2000  
Feldmann et al., Cell 2002  
De Saint Basile, comm pers.

### Syndrome d'activation macrophagique

• SAM acquis:

**Infections: prédominance de germes intracellulaires+++**

Virus	Bactéries	Protozoaires, parasites et agents fongiques
HSV, EBV, CMV, VZV, HHV6, HHV8	M. tuberculosis, M. avium	Plasmodium Leishmania
Parvovirus B19 ROR	M. pneumoniae C. psittaci, C. burnetii Rickettsiose	Toxoplasma gondii Babésia Strongyloïdose
VHA, VHB, VHC	Ehrlichia canis Burkholderia cepacia Brucellose, B. burgdorferi	C. albicans A. fumigatus C. neoformans
Adénovirus, Entérovirus	B. fragilis, C. difficile E. coli	H. capsulatum P. carinii
Coxsackie A9 M. parainfluenzae	S. typhi, autres BGN C. violaceum	Trichosporum
Dengue	Tréponème	Penicillium marneffei
	L. pneumophila	
	Pneumocoque, Staphylocoque	

### Syndrome d'activation macrophagique

• SAM acquis:

Maladies systémiques	Hémopathies malignes
Lupus érythémateux aigu disséminé Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Still Syndrome de Sjögren Connectivite mixte Sclérodémie Sarcoidose Dermatomyosite	Maladie de Hodgkin Lymphome T à grandes cellules/anaplasique Lymphome T de type panniculite s/c Lymphome T <sub>H</sub> hépato-splénique Lymphome intravasculaire Lymphome B à grandes cellules
Maladie de Horton Panartérite noueuse Maladie de Kawasaki	Lymphoprolifération à cellules NK Histiocytose langerhansienne
Lymphadénite histiocyttaire nécrosante (maladie de Kikuchi-Fujimoto)	Leucémie lymphoïde chronique T Leucémie aiguë lymphoblastique T
Maladie de Crohn Rectocolite ulcéro-hémorragique	Myélome multiple Leucémie aiguë myéloïde (en particulier monoblastique)
Pyoderma gangrenosum	Hypersensibilité aux piqûres de moustique Tumeurs solides (ADNK gastrique, colique)
Syndrome de fuite capillaire	

### Syndrome d'activation macrophagique

• Physiopathologie:

**Evènement oncogène** / **Viral infection** → **Expansion LT CD8+ / Anomalie de la contraction** → **Infiltration des tissus rate, foie MO, SNC** → **Hémophagocytose** → **Activation macrophagique**

Jordan et al., Blood 2004  
6. De Saint Basile INSERM U429 et Unité d'Immuno-Hématologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades

### Syndrome d'activation macrophagique

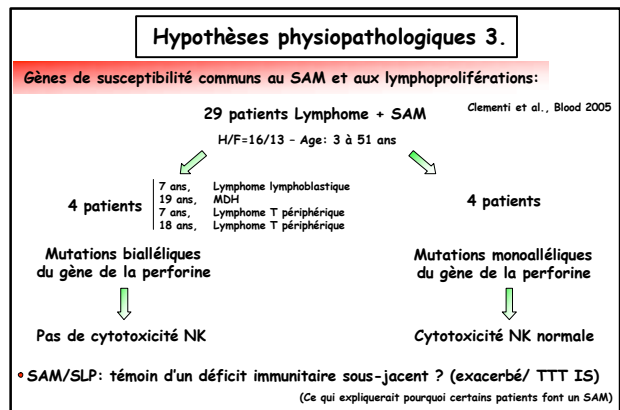
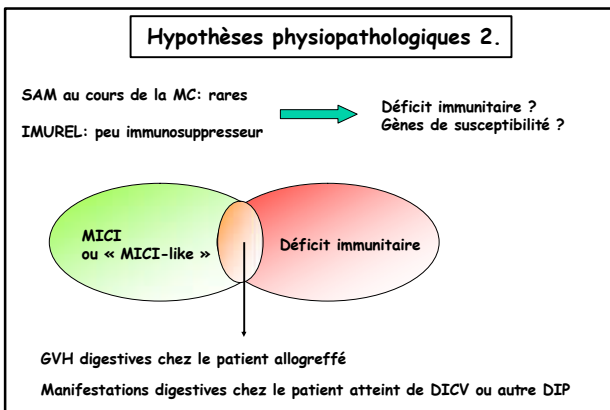
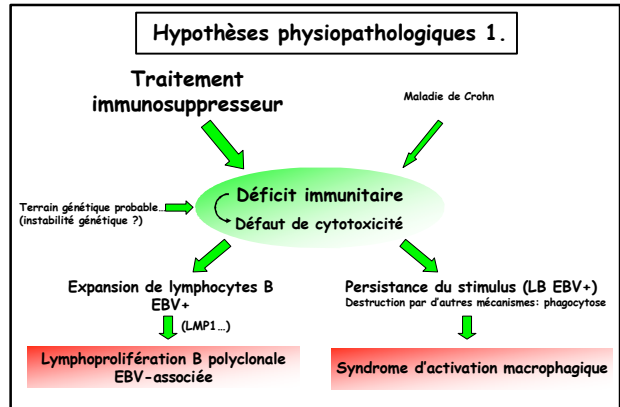
• Physiopathologie:

**IFN $\gamma$**  → **Pancytopénie / Troubles de la vigilance, Confusion, coma**

**TNF $\alpha$**  → **Fièvre, Activation macrophagique, Hyperferritinémie, Fibrinolyse, Cytolyse hépatique**

**TNF $\alpha$**  → **AEG, cachexie, Défaillance cardiaque, Détresse respiratoire, Hypoalbuminémie, amyotrophie, Hyponatrémie (SIADH), Hypertriglycéridémie**

# Hypothèses physiopathologiques



- ### SAM et maladie de Crohn (MICI)
- Existence de facteurs de risque individuels ?
    - Polymorphisme de gènes impliqués dans la cytotoxicité
  - Diversification du TTT immuno-modulateur dans les MICI
    - Prévalence du SAM dans ces pathologies
    - Observatoire, recommandations investigations/traitement
    - (Traitements empirique → guidelines)  
(Pathologie grave+++ Mais curable si diagnostiquée)  
(Echecs: étudier pr proposer d'autres thérapeutiques)
  - Lymphoprolifération EBV-induite à rechercher (→ Rituximab)
    - Détection précoce par PCR-EBV ?
  - Recherche d'un facteur déclenchant infectieux (CMV+++ ) à traiter+++

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

Docteur Ariane Vienne<sup>(1)</sup> ; Docteur Paul Coppo<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Hôpital Européen George Pompidou, Paris

<sup>(2)</sup>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 cutané-conjonctival, et une pancytopenie (Hémoglobine : 9,7 g/dL, leucocytes :  $2,2 \times 10^9/L$ , plaquettes :  $73 \times 10^9/L$ , réticulocytes :  $50 \times 10^9/L$ ). 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 cytolyse hépatique (ASAT/ALAT :  $10 \times N/3 \times N$ ), une hyperbilirubinémie (282  $\mu\text{mol/L}$ ), une hypofibrinogénémié (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 cytolyse 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.