

Lymphome malin non hodgkinien secondaire à un traitement par azathioprine au cours d'une hépatite chronique auto-immune (deuxième cas de la littérature)

Non Hodgkin's lymphoma secondary treatment with azathioprine in a chronic hepatitis autoimmune (second case of literature)

M. ACHARKI, F.Z. AJANA, M. BENZAOUZ, A. ESSAID, N. AMRANI
CHU de Rabat, Maroc

■ Résumé

Les traitements immunosuppresseurs sont associés à une augmentation du risque de survenue de Lymphomes Malins Non Hodgkiniens (LMNH), en particulier chez les patients traités par azathioprine pour Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), greffe d'organes, polyarthrite rhumatoïde. En revanche, nous ne disposons pas de données concernant la survenue LMNH sous azathioprine pour hépatite chronique auto-immune.

Les auteurs rapportent le cas d'un patient traité par prednisolone et azathioprine, pendant 2 mois, suivis d'un relais par azathioprine seul en traitement d'entretien. L'évolution était favorable. Trois ans après, le patient a présenté un lymphome malin non hodgkinien ganglionnaire.

À notre connaissance, cette observation illustre le deuxième cas de la littérature.

Mots-clés

Lymphome malin non hodgkinien, Azathioprine, Hépatite auto-immune

■ Abstract

Immunosuppressive treatments are associated with an increased risk of non-Hodgkin's lymphoma (LMNH), especially in patients treated with azathioprine for chronic inflammatory disease of the intestine (IBD), organ transplantation, rheumatoid arthritis. However, we do not have data on the occurrence LMNH under azathioprine for chronic hepatitis autoimmune.

The authors report a case of patient receiving prednisolone and azathioprine for 2 months followed by a single relay azathioprine

as maintenance treatment. The evolution was favourable. Three year later, the patient presented a malignant non-Hodgkin lymphoma ganglionnaire.

In our knowledge, this observation is the second case reported in the literature.

Key words

Non-Hodgkin's lymphoma, Chronic autoimmune hepatitis, Azathioprin

■ Introduction

Les traitements immunosuppresseurs sont associés à une augmentation du risque de survenue de lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), en particulier chez les patients traités par azathioprine pour Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), greffe d'organes, polyarthrite rhumatoïde [1,2]. En revanche, nous ne disposons pas de données concernant la survenue LMNH sous azathioprine pour hépatite chronique auto-immune [1].

Nous présentons ici le deuxième cas de la littérature, après celui rapporté par l'équipe du service d'Hépatogastroentérologie du CHU d'Angers, et publié en février 2008 [1].

■ Observation

Il s'agit d'un homme âgé de 59 ans aux antécédents de coliques néphrétiques, tabagique chronique à raison de 2 cigarettes par jour pendant 30 ans, sans prise médicamenteuse.

Il était suivi, depuis avril 2000, pour hépatite chronique auto-immune diagnostiquée selon les critères internationaux (cytolyse avec ALAT à 3,5N, hyperimmunoglobulinémie G à 2,5 N, présence d'Ac anti muscle lisse anti actine 1/80, Ac anti nucléaire 1/80 et l'absence Ac anti mitochondrie). La biopsie du foie mettait en évidence la présence d'une nécrose parcellaire, un infiltrat lymphoplasmocytaire et un aspect de rosettes sans lésion des canaux biliaires, concluant à un aspect compatible avec une hépatite auto-immune. Les sérologies VHC, VHB et HIV étaient négatives. Un traitement combiné par prednisolone 30 mg/j et azathioprine 50 mg/j pendant 2 mois fut entrepris, suivi d'un relais par azathioprine seul à la dose de 50 mg/j en traitement d'entretien. Dès le troisième mois, on notait une normalisation des transaminases et, dès la première année de traitement, une disparition des auto-anticorps.

En août 2003, le patient accusait un essoufflement avec pâleur dans un contexte d'apyrexie avec un léger fléchissement de l'état général sans perte de poids. L'examen clinique retrouvait un indice de performance OMS 1, une splénomégalie à deux travers de doigts sans adénopathie superficielle palpable.

Sur le plan biologique, on retrouvait une anémie normochrome, normocytaire à 5,9 g/dl d'hémoglobine, arégénérative (réticulocytes 25 000/mm³), avec leucopénie à 2 800 éléments/mm³, lymphopénie à 500 éléments /mm³, et thrombopénie 82 000 éléments /mm³. Un syndrome inflammatoire était également noté avec VS = 140 mm à la 1^{ère} heure, CRP 48, Fibrinogène 8,32 g/l, LDH 222 UI/ml. Devant ce tableau de pancytopenie arégénérative, nous avons réalisé, en premier lieu, une ponction sternale et une biopsie ostéomédullaire qui ne révélaient pas d'atteinte médullaire.

L'échographie abdominale retrouvait une hépatomégalie homogène associée à une splénomégalie homogène et à de multiples adénopathies cœliomésentériques, et des hiles hépatique et splénique.

Le scanner thoracoabdominopelvien (Fig. 2a, 2b) confirmait la présence d'adénomégalies médiastinales et abdominales profondes compatibles avec une origine lymphomateuse.

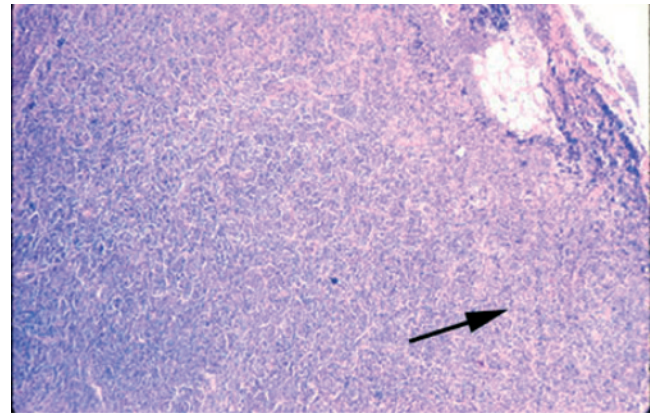


Figure 1. MO : Infiltration lymphomateuse ganglionnaire.



Figure 2a. Coupe scannographique : adénopathies médiastinales.

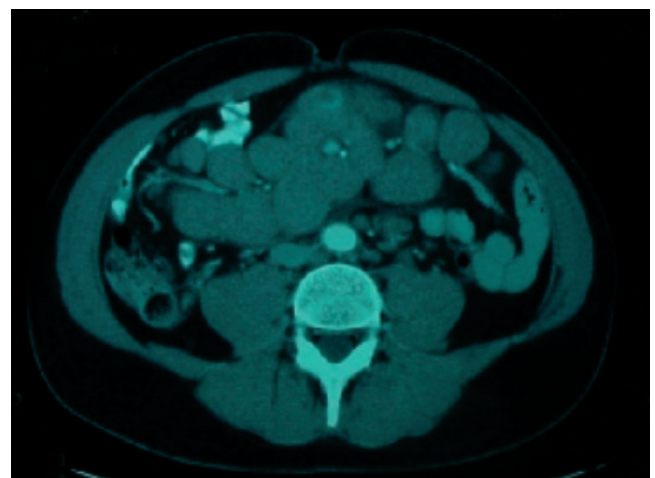


Figure 2b. Coupe scannographique : adénopathies abdominales.

L'étude histologique sur biopsies sous échographie des adénopathies objectivait un lymphome malin non hodgkinien indolent à petites cellules sans expression phénotypique particulière (Fig. 1). Les immunomarquages par l'Ac anti CD5, Ac anti CD10 et Ac anti CD23 étaient négatifs.

L'examen ORL était normal de même que la Ferritine C3 et C4. Devant ce lymphome ganglionnaire malin indolent à petites cellules sans expression phénotypique particulière de stade III, une polychimiothérapie par six cures de CHOP était décidée, associée à l'arrêt de l'azathioprine.

L'évolution était favorable par une rémission complète du LMNH et une stabilité hépatique sans traitement de l'hépatite auto-immune, avec un recul de 5 ans.

■ Discussion

Suite à la publication du premier cas de LMNH au décours d'un traitement par azathioprine pour hépatite auto-immune [1], nous avons voulu rapporter ce deuxième cas de littérature afin de renforcer les arguments d'imputabilité de l'azathioprine dans la survenue du LMNH au décours d'un traitement de l'hépatite chronique auto-immune.

Notre patient avait présenté un lymphome ganglionnaire de faible malignité stade III apparu après un traitement d'une durée de 3 ans par azathioprine (50 mg/j) pour hépatite auto-immune documentée. Ces données sont similaires au premier cas rapporté [1] et comparables aux autres cas de LMNH rapportés chez des patients avec maladie inflammatoire chronique de l'intestin [3,4], polyarthrite rhumatoïde [5] ou des transplantés d'organes [6].

L'émergence du lymphome malin non hodgkinien dans notre cas peut être rattaché à l'immunosuppression induite par un traitement au long cours par azathioprine.

L'analyse du degré de responsabilité de l'azathioprine dans la survenue du lymphome chez ce patient traité pour hépatite auto-immune retrouve des critères d'imputabilité :

- chronologiques, à savoir le délai d'apparition du lymphome qui est de 3 ans, compatible avec la survenue d'un LMNH [1,2] ;
- et étiologiques, à savoir l'existence d'un seul traitement administré pendant 3 ans (azathioprine), et l'absence connue

d'autres facteurs étiologiques, responsables de l'émergence du lymphome ;

- à cela s'ajoutent des critères d'imputabilités extrinsèques, à savoir : l'existence d'un premier cas similaire déjà rapporté avec prise d'azathioprine pour la même indication (hépatite auto-immune) [1] et pour d'autres indications (MICI, PR et greffe d'organes) [4-6].

Par ailleurs, on peut se poser la question du rôle de l'hépatite auto-immune dans l'émergence du lymphome malin non hodgkinien, à notre connaissance jamais encore décrit.

■ Conclusion

Cette observation exceptionnelle pourrait venir conforter l'hypothèse du rôle étiologique de l'azathioprine dans l'émergence de certains LMNH, et doit nous faire peser nos indications de traitement immunosuppresseur en prenant en compte le rapport bénéfice-risque, notamment quant au risque de LMNH.

■ Références

1. Sawadogo A, Boursier J, Cales P, Oberti F, Schmidt A. Lymphome malin non hodgkinien au cours d'une hépatite chronique auto-immune traitée par azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32:143-5
2. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term Neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994. May 21; 343(8908):1249-52
3. Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, Granada I, Junc_ J, Batlle M, Mill_ F, Feliu E. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma* 2003 Mar; 44(3):531-3
4. Farrell RJ, Ang Y, Kileen P, O'Briain DS, Kelleher D, Keeling PW, Weir DG. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low. *Gut* 2000 Oct; 47(4):514-9
5. Klein HP. Occurrence of highly malignant non Hodgkin's lymphoma in correlation with immurel therapy and later MTX therapy of chronic polyarthritis. *Z Rheumatol* 1992 Sep-Oct; 51-(5):256-9
6. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005 Nov 15; 80 (9):1233-43