

Leucémie Aiguë Myéloïde Secondaire A Un Traitement Par Thiopurine Pour Une Maladie De Crohn

L.Grihe, H.Meyiz, L.Elaoufi, H.Ouaya, I.Mellouki

Service De Gastroentérologie, CHU Mohamed VI, Université Abdelmalek Esaadi, Tanger Maroc

Résumé

La prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin constitue une part importante du travail de gastroentérologue. Les objectifs thérapeutiques sont l'induction et le maintien de la rémission clinique, bien que l'obtention d'une cicatrisation muqueuse semble de plus en plus incontournable. Les thiopurines sont recommandées en première intention par les sociétés savantes pour maintenir la rémission dans les MICI. Cependant, ces traitements sont associés à une majoration du risque de survenue de cancers cutanés, de maladies lymphoprolifératives, mais également de néoplasies myéloïdes (NM). Le risque de NM n'était pas augmenté chez les patients en cours de traitement par thiopurines pour leur alors qu'une exposition passée aux thiopurines augmentait le risque de survenue d'une néoplasie myéloïde. Ce risque devrait être pris en compte lors de la prescription de tels traitements pour une MICI. On présente à travers cette observation le cas d'une patiente suivie pour une maladie de Crohn iléocolique sous immunosuppresseur, ayant eu une leucémie aiguë myéloïde.

Conclusion : les patients atteints de MICI qui ont eu une exposition passée aux thiopurines ont un risque augmenté de près de 7 fois de développer une NM. Ceci devrait être pris en compte au moment de la prescription de ces thérapeutiques en cas de MICI.

Date of Submission: 17-11-2024

Date of Acceptance: 27-11-2024

I. Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont caractérisées par une inflammation intestinale chronique dont l'étiologie précise est à ce jour incomplètement élucidée. La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les principales MICI. Malgré de récentes avancées thérapeutiques, les thiopurines, représentées par l'azathioprine (AZA) et le 6-

Mercaptopurine (6-MP), restent recommandées en première intention pour le traitement d'entretien des MICI (1-2), en raison de leurs propriétés immunosuppressives. Cependant, ces molécules ont des effets mutagènes et carcinogènes potentiels, à la fois en lien avec la dose totale administrée et la durée de traitement (3). Des données récentes de la littérature ont montré une augmentation du risque de cancers cutanés non mélaniques (4) et de maladies lymphoprolifératives (MLP) (5) chez les patients traités par thiopurines pour leur maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Les néoplasies myéloïdes (NM) sont un groupe hétérogène de pathologies malignes touchant les cellules myéloïdes, dont le pronostic est souvent sombre malgré l'engagement de thérapeutiques spécifiques (6). Parmi les néoplasies myéloïdes, les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont définies comme une prolifération clonale hétérogène de cellules progénitrices hématopoïétiques ayant perdu la capacité de se différencier normalement, pouvant conduire à des infections létales, des saignements ou des infiltrations d'organes (7). Dans les MICI, Askling et al. ont montré une augmentation du risque de LAM de 1,8 fois parmi les patients atteints de RCH, mais sans évaluation de l'impact des thiopurines sur ce risque (8). Il existe des cas rapportés dans la littérature de leucémie aiguë myéloïde chez des patients traités par thiopurines pour leur MICI (9,10), mais aucune étude n'a évalué de manière prospective le lien entre AZA/6-MP et NM en cas de MICI.

Nous rapportons le cas d'une patiente suivie pour une maladie de Crohn iléocolique sous immunosuppresseur, ayant eu une leucémie aiguë myéloïde.

II. Observation

Madame F, âgée de 28 ans, suivie pour une maladie de Crohn iléocolique avec lésions ano-périnéales sur des critères cliniques : diarrhée chronique glairo-sanglantes avec altération de l'état général, biologique : calprotectine fécale supérieure à 1000, endoscopique : iléocolite ulcérée, histologique : atteinte compatible avec une MICI type maladie de Crohn, radiologique : épaissement de la dernière anse iléale, circonférentiel, régulier, étendu sur 60 mm et du colon descendant. Elle a été mise initialement sous azathioprine 2mg/kg par

jour, avec une bonne évolution clinique et biologique. Une année plus tard, elle a présenté une poussée, avec apparition d'une fistule anale, une IRM pelvienne a été faite ayant objectivé une fistule péri-anale sus l'évatorienne avec un orifice interne à 11h à trajet transphictérien, antérieur, avec orifice externe au niveau paravulvaire à droite, la mise en place de cétone a été faite. Une combothérapie a été débutée à base d'adalimumab +azathioprine 2mg/kg/jour. Une année plus tard, la patiente a présenté un syndrome hémorragique (gingivorragie, ménométrorragie), la numération formule sanguine a objectivé une bicytopenie avec une hémoglobine à 5 normochrome normocytaire arégénérative, thrombopénie, hospitalisée en réanimation, transfusée de culots globulaires et de culots plaquettaires. Un myélogramme a été fait ayant objectivé une leucémie aiguë myéloïde, hospitalisée par la suite en hématologie pour introduction d'une polychimiothérapie à base d'antracycline, doxorubicine, cytarabine ayant reçu 3 cures de chimiothérapie avec bonne évolution clinique et biologique. Sur le plan digestif, la combothérapie a été arrêté avec une surveillance clinique et biologique étroite.

III. Discussion

Malgré les progrès thérapeutiques récents, les thiopurines : azathioprine (AZA) et 6-mercaptopurine(6-MP) restent le traitement de première intention des maladies inflammatoires de l'intestin (1,11). Dans un centre de référence français chez des patients atteints de la maladie de Crohn (MC), les probabilités cumulatives de recevoir de l'AZA 1 an et 5 ans après le diagnostic étaient respectivement de 40 % et 71 % (12). Dans une étude de cohorte prospective regroupant 11432 patients atteints de MICI dans 21 centres du Royaume-Uni, la thiopurine a été utilisée chez 16 % et 26 % des patients atteints de colite ulcéreuse (13). Ces médicaments ont un potentiel mutagène et cancérigène lié à la fois à la dose totale et à la durée du traitement (14). Des études récentes ont mis en évidence un risque accru de troubles lymphoprolifératifs et de cancers de la peau autres que le mélanome chez les patients atteints de MICI qui reçoivent des thiopurines (15,16). Dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé publiée en 2008, les néoplasmes myéloïdes englobent les néoplasmes myéloprolifératifs, les néoplasmes myéloïdes associés à une éosinophilie et à des anomalies du récepteur A du facteur de croissance dérivé des plaquettes, du récepteur B du facteur de croissance dérivé des plaquettes et du récepteur C du facteur de croissance dérivé des plaquettes, ou du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes, les néoplasmes myélodysplasiques/myéloprolifératives, les syndromes myélodysplasiques (SMD), la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et les leucémies aiguës de lignée ambiguë(17). Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Askling et al (18) ont montré un risque accru de LMA de 1,8 fois chez les patients atteints de rectocolite hémorragique par rapport à la population générale, mais ils n'ont pas pu analyser l'impact du traitement immunosuppresseur sur ce risque. Une étude prospective française a évalué l'influence des thiopurines sur le risque de désordre myéloïde dans une cohorte nationale de patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Nos résultats montrent que les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sous thiopurines au moment de l'inclusion dans l'étude et ceux qui n'avaient jamais reçu ces médicaments n'avaient pas un risque accru de désordre myéloïde. En revanche, l'exposition antérieure aux thiopurines multiplie par 7 le risque de désordre myéloïde chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. La première description d'une leucémie aiguë myéloïde secondaire chez des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin a été publiée en 1980, avec 5 cas parmi 400 patients atteints de rectocolite hémorragique traités sur une période de 8 ans (19). Il s'en est suivi un certain nombre de rapports de cas et de séries de cas de leucémie aiguë myéloïde chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (20,21) en particulier chez ceux qui reçoivent des thiopurines (22,23). L'impact réel des thiopurines sur le risque de désordre myéloïde est mal connu. Dans une vaste étude suédoise portant sur 47 679 patients atteints de maladie inflammatoires chroniques de l'intestin, le risque de leucémie aiguë myéloïde était plus élevé chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, mais les auteurs n'ont pas spécifiquement évalué le rôle des thiopurines (18). Dans une autre étude basée sur la population, incluant 550 patients (380 atteints de la maladie de Crohn et 170 de la rectocolite hémorragique) traités par 6-mercaptopurine entre 1969 et 1997 dans un centre de référence américain, 1 cas de leucémie est survenu chez un patient atteint de maladie de Crohn. L'incidence était de 11 pour 100 000 patients-années (24), contre 3,7 pour 100 000 patients-années dans la population générale(25). Le lien entre les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin et recevant des thiopurines et la survenue de désordre myéloïde est complexe, associant un processus inflammatoire chronique et la toxicité du traitement. En effet, la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase/Akt (protéine kinase B)/cible mammalienne de la rapamycine, impliquée dans la pathogenèse des MICI,(26)est également fréquemment activée dans la leucémie aiguë myéloïde(27). La voie de la protéine kinase activée par les mitogènes est également impliquée dans la leucémie aiguë myéloïde (28) et les MICI (29). D'autre part, les thiopurines endommagent l'ADN, en incorporant des nucléotides de 6-thioguanine dans les leucocytes de l'ADN (30). Les nucléotides de 6-thioguanine, plus réactifs que les bases canoniques de l'ADN, subissent une méthylation de l'ADN, cytotoxique par un mécanisme qui dépend du système de par un mécanisme qui dépend du système de réparation des

mésappariements (31).

IV. Conclusion

Les patients atteints de MICI qui ont été exposés aux thiopurines dans le passé présentent un risque accru de développer un désordre myéloïde par rapport à la population générale, même si le risque absolu pour un patient individuel n'est que de 1/10 000 et doit être mis en balance avec les avantages connus des thiopurines dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Références

- [1] Dignass A, Lindsay Jo, Sturm A, Windsor A, Colombel Jf, Allez M. Second European Evidence-Based Consensus On The Diagnosis And Management Of Ulcerative Colitis Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2012;6(10):991-1030
- [2] Kornbluth A, Sachar Db. Ulcerative Colitis Practice Guidelines In Adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):501-23.
- [3] Nguyen T, Vacek Pm, O'Neill P, Colletti Rb, Finette Ba. Mutagenicity And Potential Carcinogenicity Of Thiopurine Treatment In Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Cancer Res* 2009;69(17):7004-12
- [4] Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier Am, Chevaux Jb, Simon T. Increased Risk For Nonmelanoma Skin Cancers In Patients Who Receive Thiopurines For Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;141(5):1621-28.
- [5] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier Am, Colombel Jf, Lemann M, Cosnes J. Lymphoproliferative Disorders In Patients Receiving Thiopurines For Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Cohort Study. *Lancet* 2009;374(9701):1617-25.
- [6] Vardiman Jw, Thiele J, Arber Da, Brunning Rd, Borowitz Mj, Porwit A. The 2008 Revision Of The World Health Organization (Who) Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia: Rationale And Important Changes. *Blood* 2009;114(5):937-51.
- [7] Estey E, Dohner H. Acute Myeloid Leukaemia. *Lancet* 2006;368(9550):1894-907.
- [8] Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlen P, Bjorkholm M, Lofberg R. Risk Of Haematopoietic Cancer In Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2005;54(5):617-22.
- [9] Das Kk, Nishino Ht, Chan At. Treatment-Associated Acute Myeloid Leukemia In A Patient With Crohn's Disease On 6-Mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(9):1454-6
- [10] Piccin A, Cortelazzo S, Rovigatti U, Bourke B, Smith Op. Immunosuppressive Treatments In Crohn's Disease Induce Myelodysplasia And Leukaemia. *Am J Hematol* 2010;85(8):634
- [11] Kornbluth A, Sachar Db. Ulcerative Colitis Practice Guidelines In Adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
- [12] Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Et Al. Impact Of Azathioprine And Tumour Necrosis Factor Antagonists On The Need For Surgery In Newly Diagnosed Crohn's Disease. *Gut* 2011;60:930-936.
- [13] Bardhan Kd, Simmonds N, Royston C, Et Al. A United Kingdom Inflammatory Bowel Disease Database: Making The Effort Worthwhile. *J Crohns Colitis* 2010;4:405-412.
- [14] Nguyen T, Vacek Pm, O'Neill P, Et Al. Mutagenicity And Potential Carcinogenicity Of Thiopurine Treatment In Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Cancer Res* 2009;69:7004-7012.
- [15] Beaugerie L, Brousse N, Bouvier Am, Et Al. Lymphoproliferative Disorders In Patients Receiving Thiopurines For Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Cohort Study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
- [16] Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Et Al. Increased Risk For Nonmelanoma Skin Cancers In Patients Who Receive Thiopurines For Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-1628.
- [17] Vardiman Jw, Thiele J, Arber Da, Et Al. The 2008 Revision Of The World Health Organization (Who) Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia: Rationale And Important Changes. *Blood* 2009;114:937-951.
- [18] Askling J, Brandt L, Lapidus A, Et Al. Risk Of Haematopoietic Cancer In Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2005;54:617-622.
- [19] Fabry Tl, Sachar Db, Janowitz Hd. Acute Myelogenous Leukemia In Patients With Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 1980;2:225-227.
- [20] Ramadan Sm, Fouad Tm, Summa V, Et Al. Acute Myeloid Leukemia Developing In Patients With Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2012;97:805-817.
- [21] Hanauer Sb, Wong Kk, Frank Ph, Et Al. Acute Leukemia Following Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 1982;27:545-548
- [22] Das Kk, Nishino Ht, Chan At. Treatment-Associated Acute Myeloid Leukemia In A Patient With Crohn's Disease On 6-Mercaptopurine. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1454-1456.
- [23] Kallel L, Naijaa N, Fekih M, Et Al. Acute Myeloid Leukemia After One Month Of Azathioprine Therapy In A Crohn's Disease Patient. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:660.
- [24] Korelitz Bi, Mirsky Fj, Fleisher Mr, Et Al. Malignant Neoplasms Subsequent To Treatment Of Inflammatory Bowel Disease With 6-Mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3248-3253.
- [25] Surveillance, Epidemiology, And End Results Program. Available At: [Http://Seer.Cancer.Gov/Scr-An](http://seer.cancer.gov/scr-an). Accessed 2010
- [26] Wei J, Feng J. Signaling Pathways Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010;4:105-117.
- [27] Martelli Am, Tazzari Pl, Evangelisti C, Et Al. Targeting The Phosphatidylinositol 3- Kinase/Akt/Mammalian Target Of Rapamycin Module For Acute Myelogenous Leukemia Therapy: From Bench To Bedside. *Curr Med Chem* 2007;14:2009-2023.
- [28] Geest Cr, Coffey Pj. Mapk Signaling Pathways In The Regulation Of Hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2009;86:237-250.
- [29] Coskun M, Olsen J, Seidelin Jb, Et Al. Map Kinases In Inflammatory Bowel Disease. *Clin Chim Acta* 2011;412:513-520.
- [30] Warren Dj, Andersen A, Slordal L. Quantitation Of 6-Thioguanine Residues In Peripheral Blood Leukocyte Dna Obtained From Patients Receiving 6-Mercaptopurine-Based Maintenance Therapy. *Cancer Res* 1995;55:1670-1674.
- [31] Karran P, Attard N. Thiopurines In Current Medical Practice: Molecular Mechanisms And Contributions To Therapy-Related Cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:24-36.