

Risque de lymphomes au cours des traitements par immunosuppresseurs et anti-TNF dans les maladies inflammatoires

Laurent Beaugerie
Pôle digestif
Hôpital Saint-Antoine
Paris

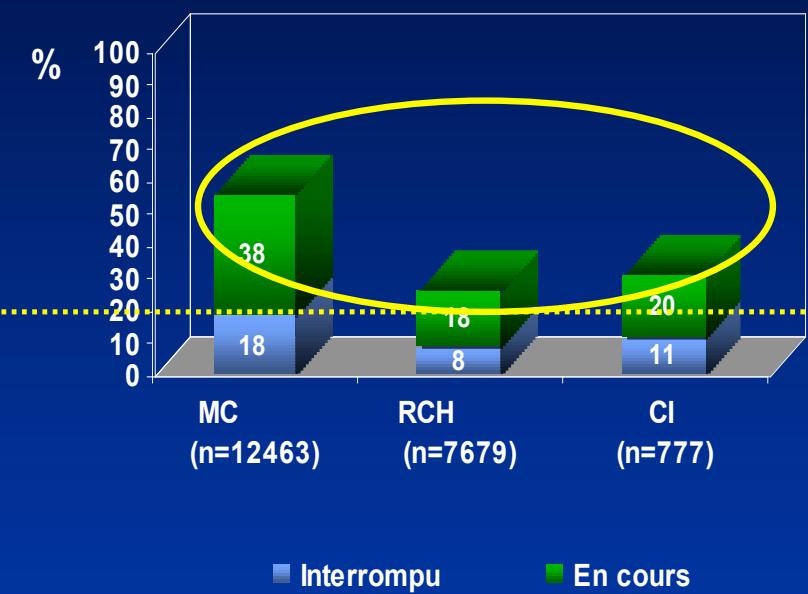


Traitement de fond des MICI Diffusion des immunomodulateurs

- Nouveaux objectifs : qualité et projet de vie proches de la normale
 - Objectif de cicatrisation muqueuse
 - Traitements précoce chez la majorité des patients
- Modalités
 - 1ère ligne : AZA
 - (2ème ligne : MTX)
 - 3ème ligne : Anti-TNF (+ AZA ou MTX)
 - Pas de limite de durée *a priori* pour une ligne

Cohorte CESAME

Utilisation des immunosupresseurs



THIOPURINES



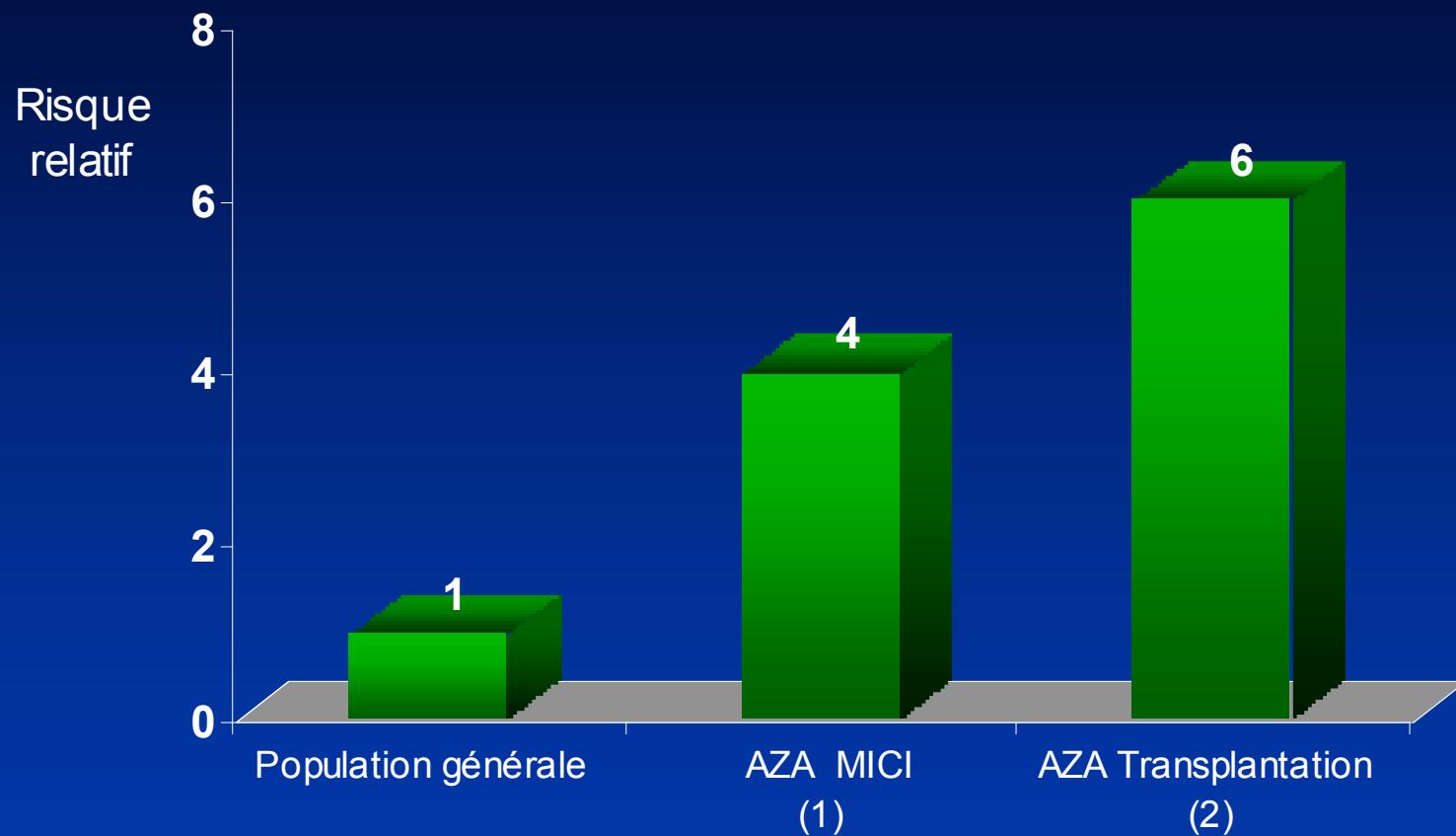
ANTI-TNF

AZA et cancers

Les questions

- Quel est l'excès de risque de lymphome lié à l'AZA au cours des MICI ?
- Dit-on la vérité aux patients sur le risque cumulé brut de lymphome ?
- Le risque de lymphome est-il constant au cours du temps ?
- La survenue d'un lymphome au cours d'un traitement par AZA sera-t-elle un jour prévisible et évitable ?
- Quid des risques des autres cancers ?

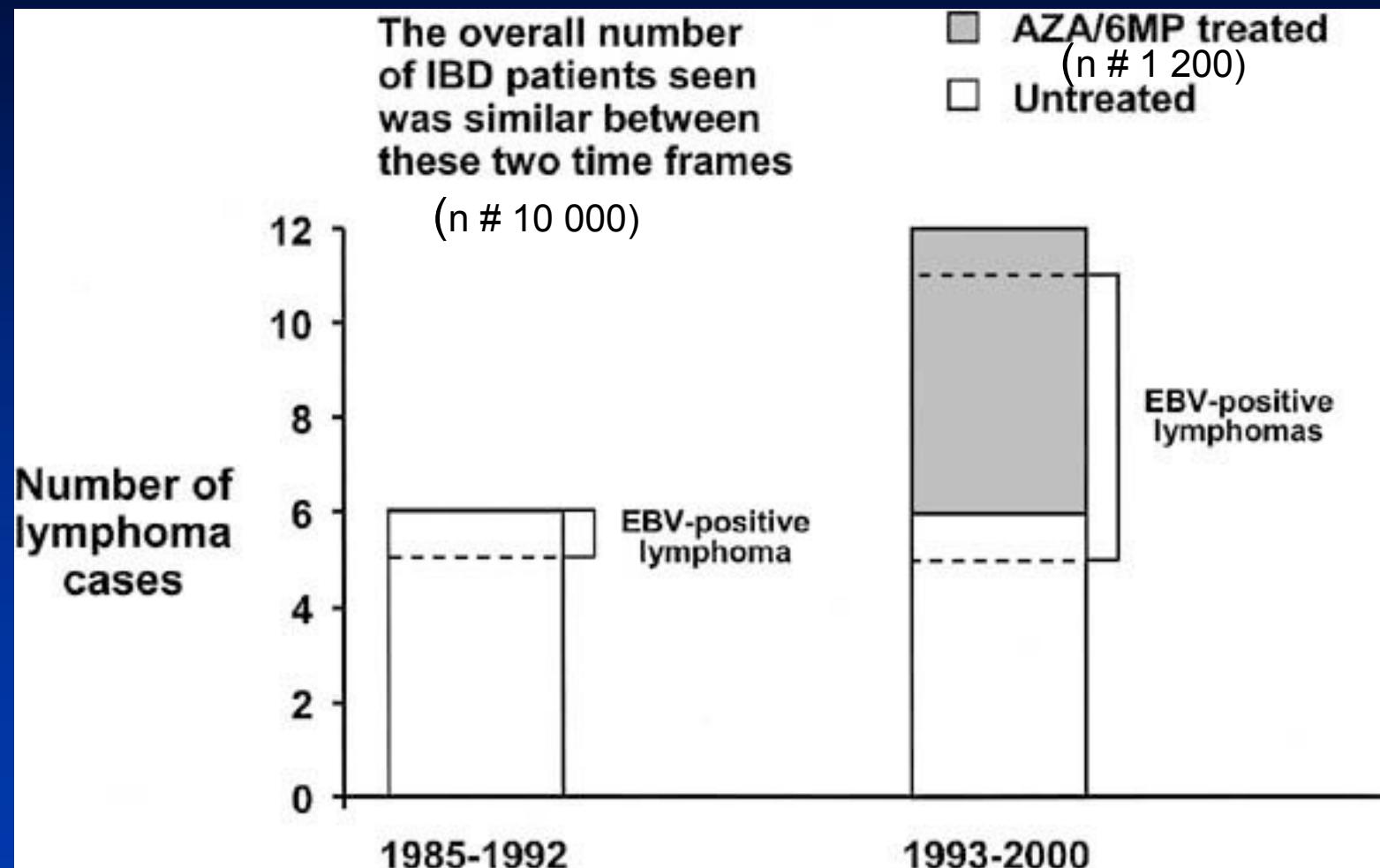
Risque de lymphome et Azathioprine (AZA)



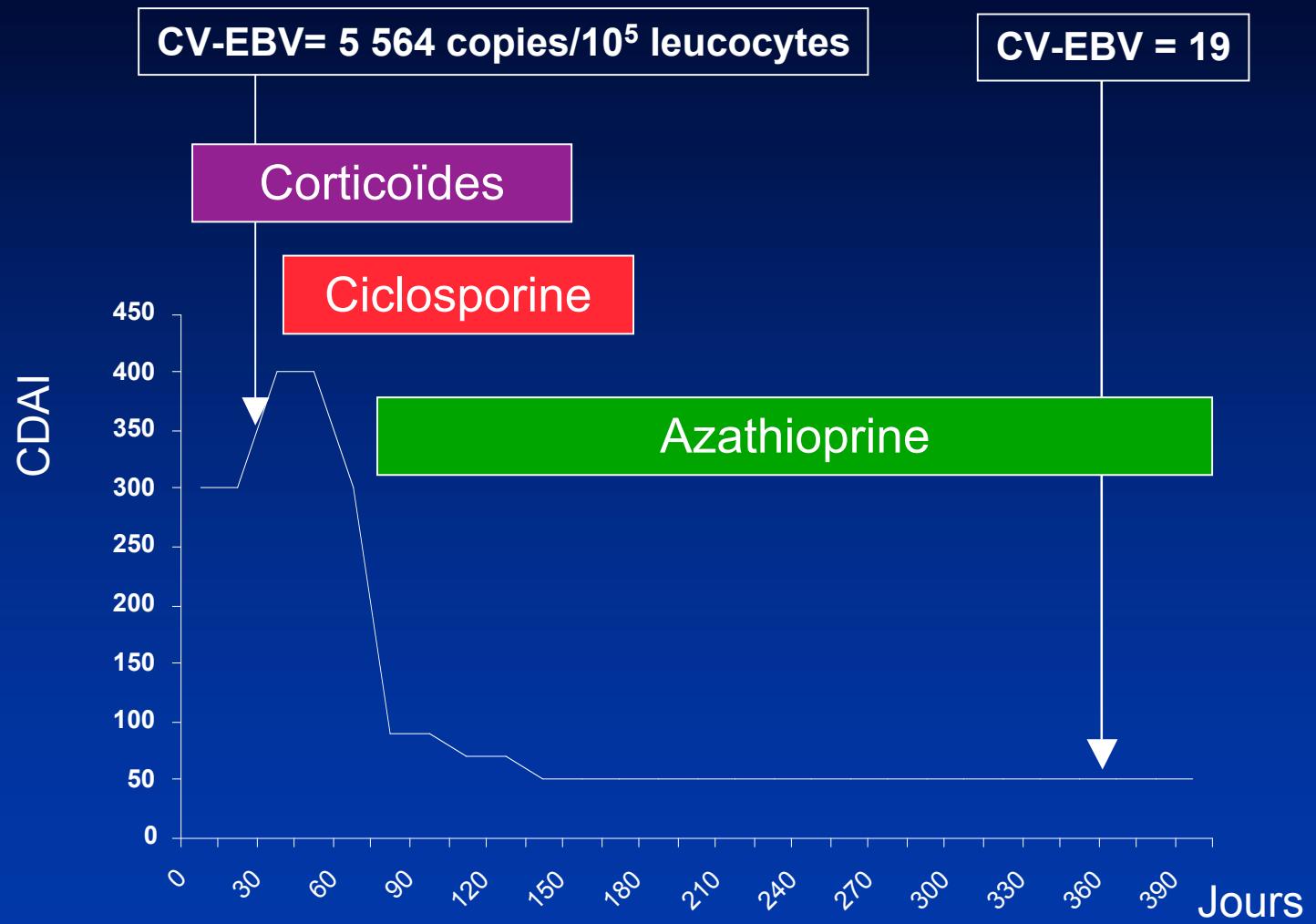
(1) Kandiel A et al., Gut 2005;54:1121-5.

(2) Adami J et al., Br J Cancer 2003;89:1121-7.

Maladie de Crohn, Thiopurines et lymphomes

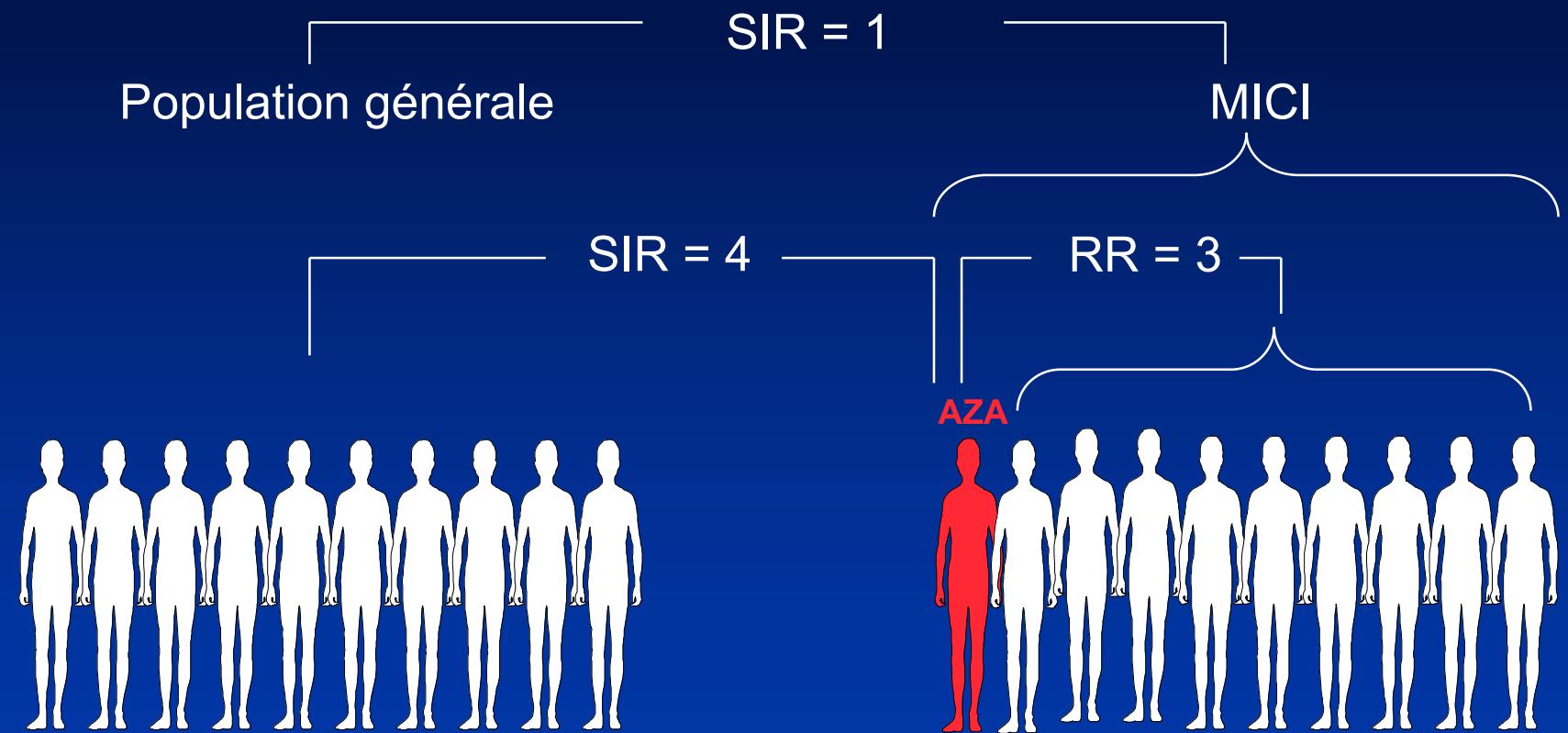


Dayharsh GA et al., Gastroenterology 2002;122:72-7



Reijasse D et al., Inflamm Bowel Dis 2004;10: 85-90

Risque de lymphome, thiopurines et MICI

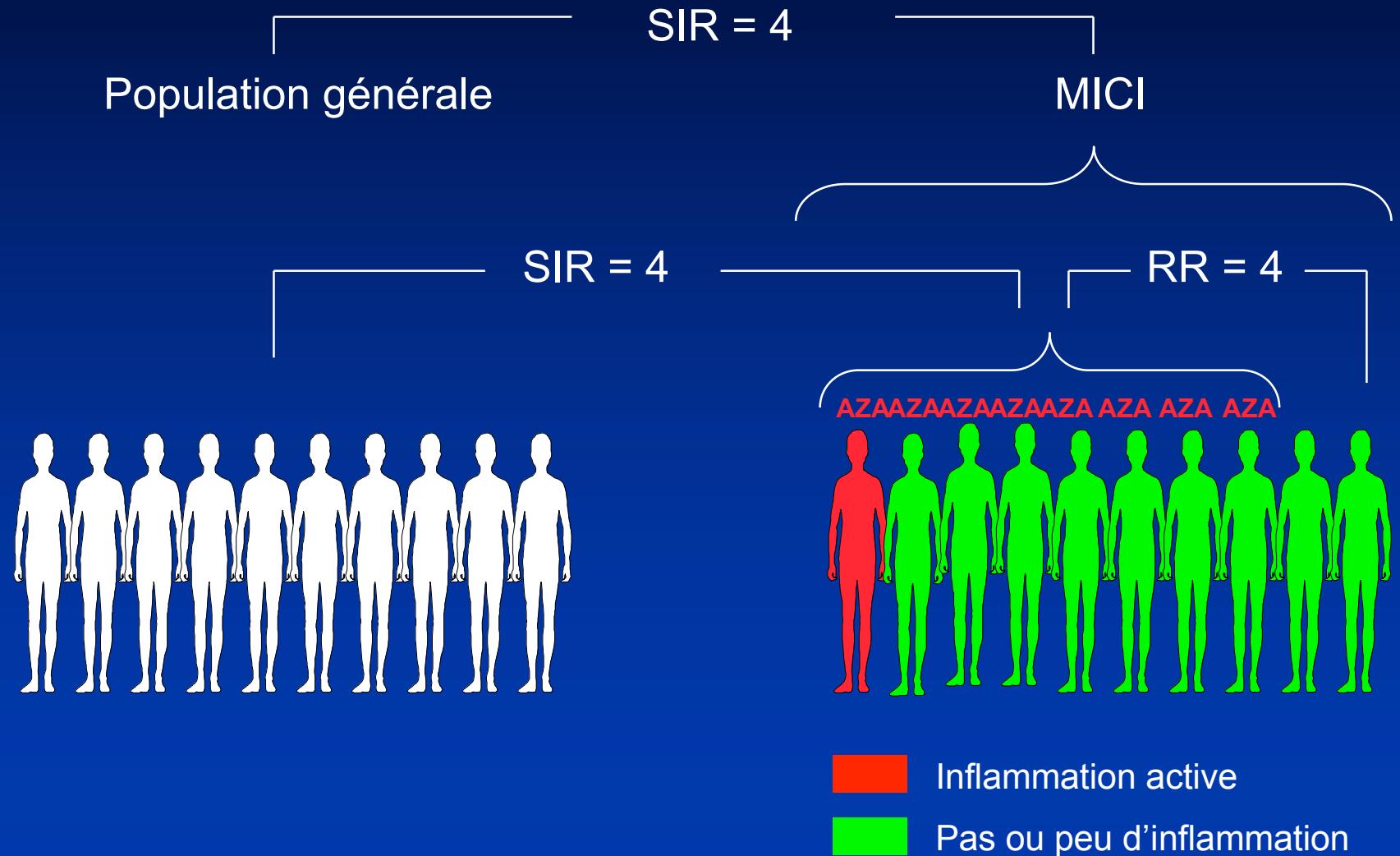


*Kaniel A et al., Gut 2005;54:1121-5
4000 pts, dont 1500 en population*

Risque de lymphome, thiopurines et MICI

Quelle évolution attendre ?

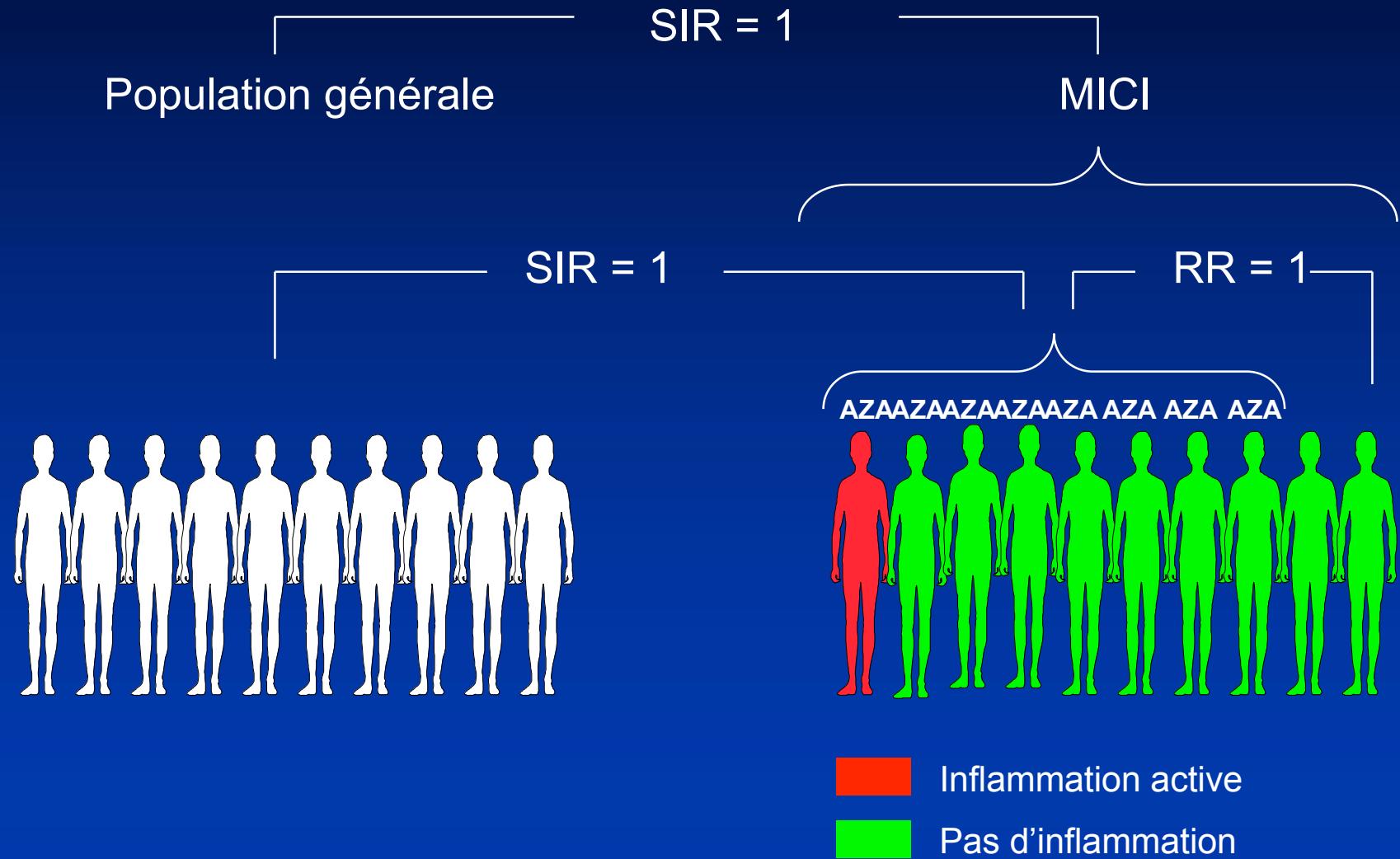
Première hypothèse : AZA per se = facteur de risque majeur



Risque de lymphome, thiopurines et MICI

Quelle évolution attendre ?

Deuxième hypothèse : inflammation = facteur de risque majeur



EPSTEIN-BARR VIRUS IN B-CELL LYMPHOMAS ASSOCIATED WITH CHRONIC SUPPURATIVE INFLAMMATION

CHRISTIANE COPIE-BERGMAN¹, GERALD NIEDOBITEK^{2,3}, DAVID C. MANGHAM², JANICK SELVES⁴, KHALID BALOCH⁵, TIM C. DISS¹, DANIEL N. KNOWLES⁶, GEORGES DELSOL⁴ AND PETER G. ISAACSON^{1*}

¹*Department of Histopathology, UCL Medical School, University Street, London, U.K.*

²*Department of Pathology, University of Birmingham, Birmingham, U.K.*

³*Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, Birmingham, U.K.*

⁴*Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Purpan, Toulouse, France*

⁵*Bone Tumour Service, Royal Orthopaedic Hospital, Birmingham, U.K.*

⁶*Cornell University Medical College, The New York Hospital, New York, NY, U.S.A.*

SUMMARY

Chronic antigenic stimulation is considered to play an important role in neoplastic lymphoid transformation. This paper describes three cases of non-Hodgkin lymphomas (NHLs) associated with long-standing chronic suppuration. Two were primary bone lymphomas associated with long-standing chronic osteomyelitis and one was a primary skin lymphoma associated with chronic venous ulcers with a latent period of 13 years. All were diffuse large B-cell lymphomas, with plasmacytoid differentiation in two cases. Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNAs were demonstrated in virtually all tumour cells in all cases by *in situ* hybridization. Immunohistochemistry revealed EBV-encoded latent membrane protein (LMP)-1 expression in one case and BZLF1 protein expression in all three cases, whilst the EBV-encoded nuclear antigen (EBNA)-2 was not detected. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) sequences were absent in two cases studied. Our cases show similarities with pyothorax-associated pleural lymphomas reported mainly from Japan and recently from France, which are invariably associated with EBV. These findings suggest a causal effect of EBV in the development of this type of lymphoma complicating long-standing chronic suppuration. Localized immunodepression induced by chronic inflammation or immunosuppressive cytokines may favour the clonal proliferation of EBV-infected B cells. © 1997 John Wiley & Sons, Ltd.

J. Pathol. 183: 287–292, 1997.

No. of Figures: 1. No. of Tables: 4. No. of References: 32.

Cohorte CESAME Cancers incidents

| | attendus | signalés |
|-------------------------------|----------|----------|
| CCR | 9,2 | 17 |
| Hodgkin | 0,6 | 1 |
| LNH | 2,9 | 11* |
| Adénocarcinome intestin grêle | 0,1 | 5 |

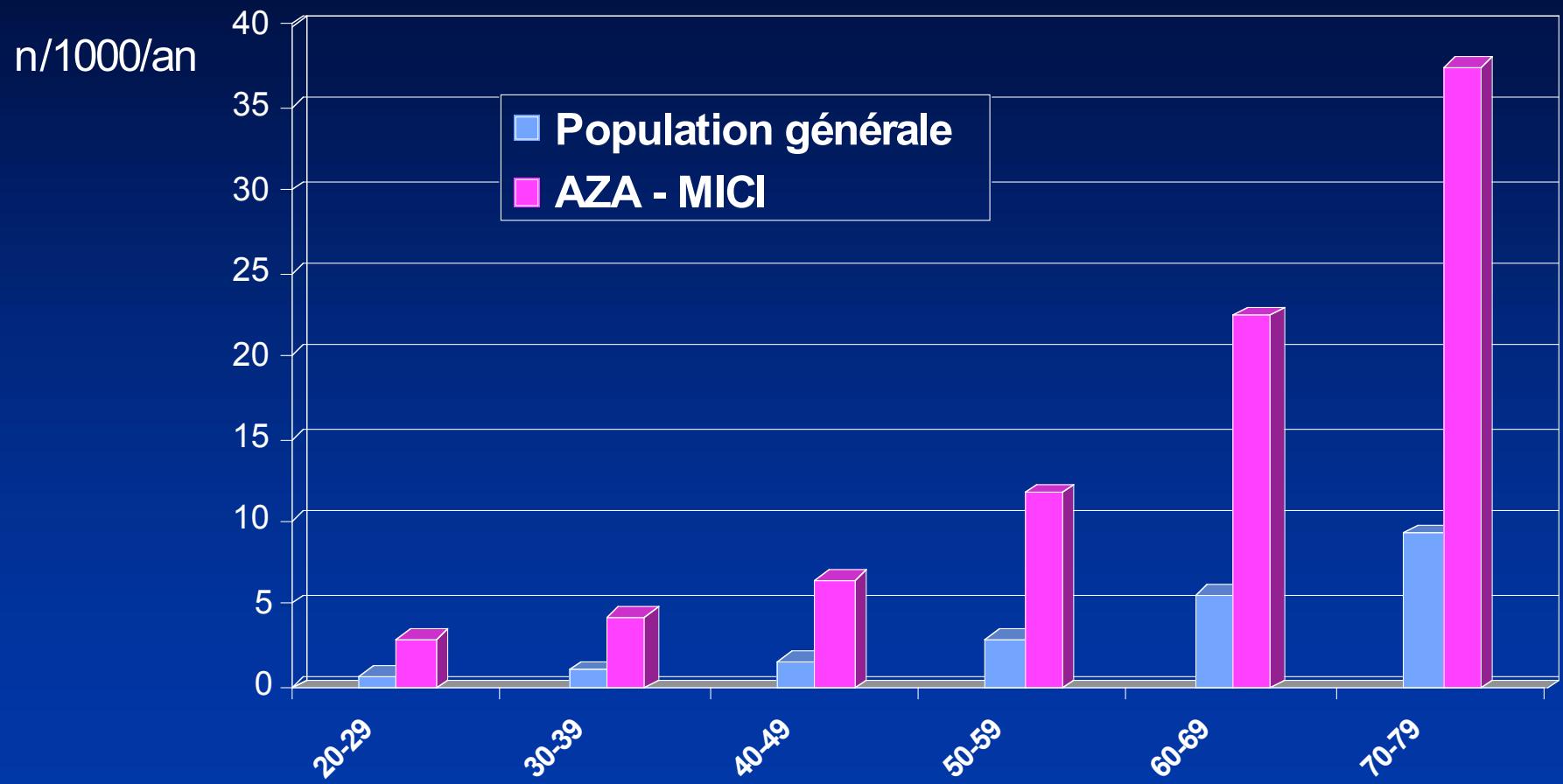
AZA : en cours (7) , interrompu (1), jamais utilisé (3)
3 atteintes intestinales (1 grêle, 2 côlon)

AZA et cancers

Les questions

- Quel est l'excès de risque de lymphome lié à l'AZA au cours des MICI ?
- Dit-on la vérité aux patients sur le risque cumulé brut de lymphome ?
- Le risque de lymphome est-il constant au cours du temps ?
- La survenue d'un lymphome au cours d'un traitement par AZA sera-t-elle un jour prévisible et évitable ?
- Quid des risques des autres cancers ?

Incidence des lymphomes selon l'âge

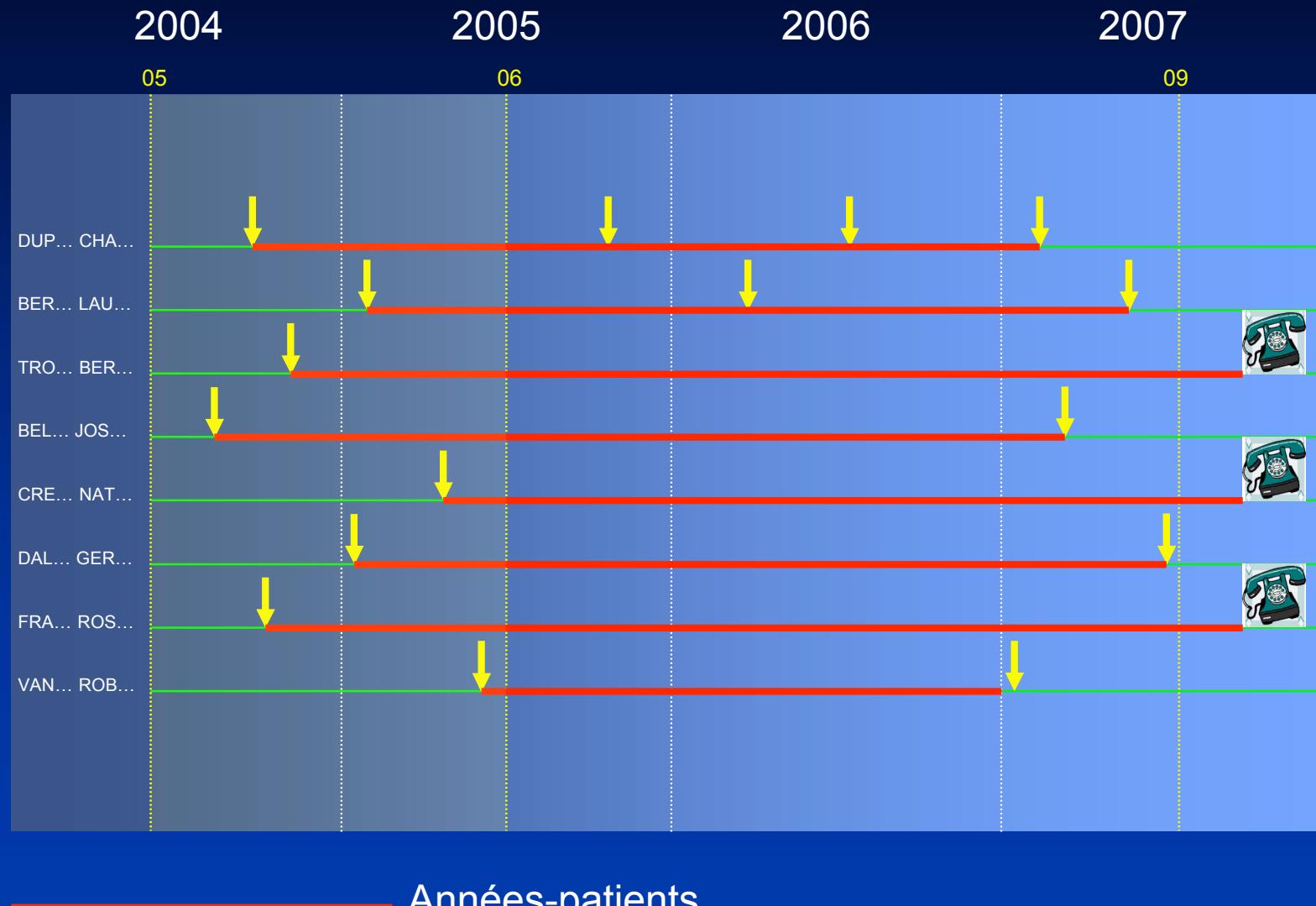


D'après Kandiel A et al., Gut 2005;54:1121-5

AZA, MICI et risque de lymphome

- Information aux patients sur le risque brut cumulé
GETAID 2 / 1000
Risque cumulé longlife (OR=4) 86 / 1000
- Quel risque en 2007 ?

Dernier trimestre 2007



AZA et cancers

Les questions

- Quel est l'excès de risque de lymphome lié à l'AZA au cours des MICI ?
- Dit-on la vérité aux patients sur le risque cumulé brut de lymphome ?
- Le risque de lymphome est-il constant au cours du temps ?
- La survenue d'un lymphome au cours d'un traitement par AZA sera-t-elle un jour prévisible et évitable ?
- Quid des risques des autres cancers ?

Pathogenèse des lymphomes post-transplantation selon la durée du traitement

- Lymphomes précoces (3 mois)
 - Ganglions lymphatiques
 - Polyclonal (EBV, lymphocytes)
 - Régression complète à l'arrêt des IS
- Lymphomes polymorphes
 - Pas de clone prédominant (EBV, lymphocytes)
 - Pas de mutations des oncogènes lymphocytaires
- Lymphomes monomorphes tardifs
 - Lymphomes à grandes cellules le plus souvent
 - Monoclonaux (EBV, lymphocytes)
 - Pronostic sombre

AZA et cancers

Les questions

- Quel est l'excès de risque de lymphome lié à l'AZA au cours des MICI ?
- Dit-on la vérité aux patients sur le risque cumulé brut de lymphome ?
- Le risque de lymphome est-il constant au cours du temps ?
- La survenue d'un lymphome au cours d'un traitement par AZA sera-t-elle un jour prévisible et évitable ?
- Quid des risques des autres cancers ?

Mme E...

- 36 ans, mère de 2 enfants
- Maladie de Crohn iléo-colo-anale fistulisante
- Azathioprine débutée en 2003 – Résection iléo-caecale en 2004
- Azathioprine maintenue en post-opératoire
- Suivi clinique et biologique sans particularité
- Janvier 2006
 - Pancytopenie et altération de l'état général aiguës
 - Lymphome B à grandes cellules
 - Défaillance multiviscérale – Décès
 - Charge virale EBV dans le sang : 703 007 copies/mL de sang total

AZA et cancers

Les questions

- Quel est l'excès de risque de lymphome lié à l'AZA au cours des MICI ?
- Dit-on la vérité aux patients sur le risque cumulé brut de lymphome ?
- Le risque de lymphome est-il constant au cours du temps ?
- La survenue d'un lymphome au cours d'un traitement par AZA sera-t-elle un jour prévisible et évitable ?
- Quid des risques des autres cancers ?

Cancers et immunosuppresseurs Transplantés

- Tous cancers Risque x 4
 - Cancers cutanés Risque x 50
 - Lymphomes Risque x 6

*Suède, 1970-1997, 6000 patients
Adami J et al., Br J Cancer 2003;89:1121-7.*

Azathioprine et promotion des infections virales Risque accru de tumeurs

- Virus d'Epstein-Barr (EBV)
Lymphomes liés à EBV
- Famille des Human Papilloma Virus (HPV)
Verrues plantaires
Certains cancers de la peau (sauf mélanomes)
Majorité des dysplasies et cancers du col utérin
Certains cancers de l'anus

AZA et cancers

Les questions

- Quel est l'excès de risque de lymphome lié à l'AZA au cours des MICI ?
- Dit-on la vérité aux patients sur le risque cumulé brut de lymphome ?
- Le risque de lymphome est-il constant au cours du temps ?
- La survenue d'un lymphome au cours d'un traitement par AZA sera-t-elle un jour prévisible et évitable ?
- Quid des risques des autres cancers ?

Immunosuppresseurs et MICI

Prospective

- Monothérapies
- Marqueurs du risque de lymphome ?
- Anti-TNF de première intention ?
- Traitement « tournant » par modules de 5 ans ?