



Dysimmunité au cours d'une myélofibrose primitive sous Ruxolitinib : anémie hémolytique auto-immune et lymphome de Hodgkin — à propos d'un

- Abdellah Seghiri, MD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Ikram Sadki, MD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Samia Sabri, MD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Zahida Aqodad, MD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Houda Bachir, PhD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Siham Hamaz, PhD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Habiba Bennesser Alaoui, PhD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc
- Khalid Serraj, PhD, Service de Médecine Interne, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

INTRODUCTION :

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) s'accompagnent d'une dysrégulation immunitaire intrinsèque, impliquant une activation inflammatoire chronique et des altérations de l'immunosurveillance (1,2). Cette dysimmunité peut être modulée par les inhibiteurs de JAK, notamment le Ruxolitinib, qui exerce des effets immunomodulateurs complexes (3). La survenue de syndromes lymphoprolifératifs, bien que rare par rapport aux tumeurs solides, doit être connue et activement recherchée chez les patients traités par Ruxolitinib (4). La prise en charge de ces patients est délicate et doit être personnalisée, en tenant compte des cytopénies, des manifestations auto-immunes et du risque de complications lymphoprolifératives (2,5).

Observation :

Patient de 60 ans, suivi depuis 2018 pour une myélofibrose primitive triple négative, classée intermédiaire selon les scores IPSS/DIPSS, initialement traité par ruxolitinib pendant deux ans avec stabilisation hématologique partielle. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avait été programmée en 2022, mais n'a pu être réalisée en raison d'une perte de suivi.

L'évolution a été marquée par un terrain d'immunodysrégulation progressive, associant une anémie hémolytique auto-immune corticodépendante diagnostiquée en 2019, traitée par rituximab, ainsi que des carences vitaminiques successives.

L'exploration étiologique des carences a été réalisée, mettant en évidence une carence en folates puis une carence en vitamine B12 secondaire à une gastrite à *Helicobacter pylori* documentée en 2024. Une supplémentation adaptée en folates et en vitamine B12 a été instaurée, associée au traitement éradicateur, avec correction biologique progressive.

En septembre 2025, le patient a été hospitalisé pour l'apparition d'adénopathies axillaires gauches et sus-claviculaires, associées à une altération de l'état général. La biopsie ganglionnaire mettait en évidence un lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (paragranulome de Poppema et Lennert). L'étude immunohistochimique retrouvait une expression tumorale de CD20, CD45, PAX5 et BCL6, avec négativité du CD15, dans un microenvironnement riche en lymphocytes T CD3+/PD1+, compatible avec le diagnostic.

La TEP-TDM objectivait des adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques modérément hypermétaboliques, une splénomégalie homogène non hypermétabolique et un hypermétabolisme médullaire diffus. La biopsie ostéo-médullaire confirmait une myélofibrose de grade MF3, sans infiltration lymphomateuse associée.

Au vu de la neutropénie et du risque d'aggravation hématologique sous polychimiothérapie, une stratégie thérapeutique adaptée a été retenue, consistant en un traitement par rituximab hebdomadaire (375 mg/m²), avec discussion d'une allogreffe en cas de réponse satisfaisante. Le TEP-TDM de réévaluation après deux mois de traitement a montré une réponse métabolique complète, avec un score de Deauville 1.

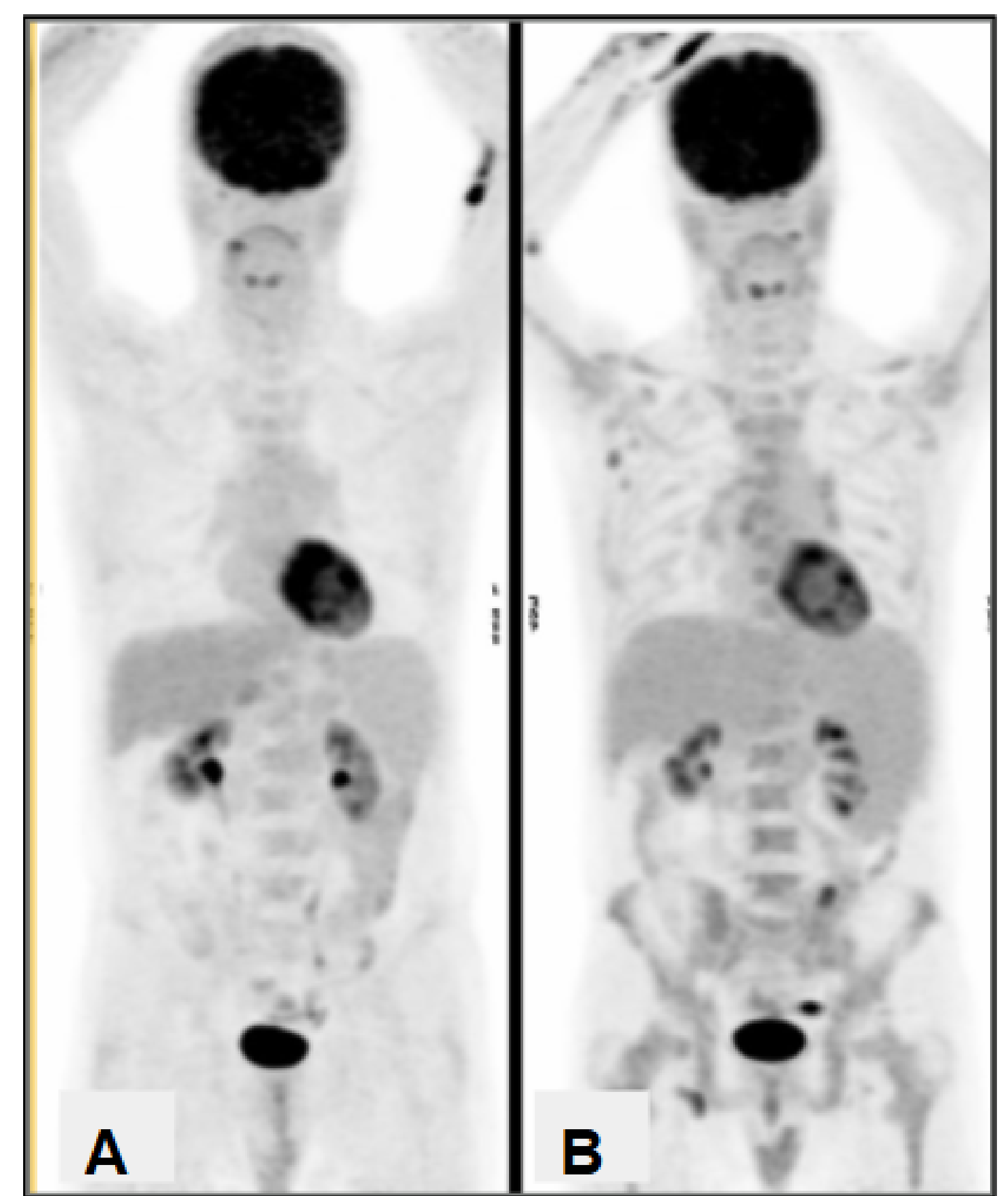


Figure : TEP-TDM initiale montrant des adénopathies hypermétaboliques sus- et sous-diaphragmatiques, avec réponse métabolique complète (Deauville 1) après traitement par rituximab.

Discussion :

Les NMP, en particulier la myélofibrose primitive, s'accompagnent d'un état de dysrégulation immunitaire complexe, associant inflammation chronique et altération de l'immunosurveillance (1,2). Cette situation favorise l'émergence de manifestations auto-immunes, telles que l'anémie hémolytique auto-immune, mais également de complications lymphoprolifératives. L'association entre NMP et maladies auto-immunes est bien décrite et serait liée à une activation aberrante des lymphocytes B ainsi qu'à un déséquilibre des cytokines pro-inflammatoires (1).

Le ruxolitinib, inhibiteur de JAK1/JAK2, modifie profondément le microenvironnement immunitaire. S'il améliore les symptômes liés à la maladie, il induit également une immunosuppression relative pouvant favoriser la survenue d'infections et de néoplasies secondaires (3). Plusieurs travaux ont suggéré une augmentation du risque de lymphomes chez les patients traités par inhibiteurs de JAK. Une étude a notamment rapporté une incidence accrue de lymphomes B agressifs chez des patients atteints de myélofibrose traités par ruxolitinib, suggérant un rôle de l'immunomodulation dans la lymphomagenèse (4).

Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire observé chez notre patient est une entité rare. Son association avec une NMP reste exceptionnelle, ce qui confère à cette observation un intérêt particulier.

Dans notre cas, la succession d'événements — AHAI corticodépendante et survenue d'un lymphome — illustre un terrain d'immunodysrégulation prolongée. Le rôle du ruxolitinib dans cette évolution ne peut être affirmé avec certitude, mais pourrait avoir contribué à une altération de l'immunosurveillance tumorale.

La prise en charge thérapeutique est particulièrement complexe dans ce contexte. Les protocoles standards sont souvent limités par les cytopénies. L'utilisation du rituximab représente une alternative intéressante dans certaines situations, notamment chez les patients fragiles (5).

Conclusion :

Ce cas illustre la complexité du dysfonctionnement immunitaire dans les NMP, associant auto-immunité (AHAI corticodépendante), carences vitaminiques, myélofibrose MF3 et survenue d'un syndrome lymphoprolifératif. L'exposition au ruxolitinib peut favoriser la réactivation ou l'émergence de lymphomes, soulignant la nécessité d'une surveillance clinique et biologique rapprochée. La stratégie thérapeutique doit être individualisée compte tenu du risque d'aggravation hématologique. Ce cas rappelle l'importance de la vigilance multidisciplinaire chez les patients à risque.

Référence

1. Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology. *N Engl J Med*. 2011;365:100–110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742423/>
2. Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood*. 2012;119(14):3219–3225. doi:10.1182/blood-2011-11-394775 PMID: 22318201
3. Verstovsek S, Mesa RA, Livingston RA, Hu W, Mascarenhas J. Ten years of treatment with ruxolitinib for myelofibrosis: a review of safety. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):82. doi:10.1186/s13045-023-01471-z PMID: 37501130; PMCID: PMC10373260
4. Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2018;132(7):694–706. doi:10.1182/blood-2017-10-810739 PMID: 29907599; PMCID: PMC7115916
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin Lymphoma. Version 2024. Fort Washington (PA): NCCN; 2024. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1439>