



**HAL**  
open science

# Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies : étude rétrospective multicentrique du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, données de la Base Nationale de la Pharmacovigilance

Laure Dequidt

## ► To cite this version:

Laure Dequidt. Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies : étude rétrospective multicentrique du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, données de la Base Nationale de la Pharmacovigilance. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02066941

**HAL Id: dumas-02066941**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02066941>**

Submitted on 13 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n°3062

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
Présentée et soutenue publiquement le 12 juillet 2018 par

**Laure DEQUIDT**

Née le 07 juillet 1989 à Angers (49)

Discipline : Dermatologie et Vénérologie

**Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies :  
Etude rétrospective multicentrique du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés.  
Données de la Base Nationale de la Pharmacovigilance.**

**Directrice de thèse :**

Madame le Professeur Marie Beylot-Barry

**Rapporteur externe :**

Madame le Docteur Saskia Ingen-Housz-Oro

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE	Président
Monsieur le Professeur David LAHARIE	Membre
Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL	Membre
Madame le Docteur Anne PHAM-LEDARD	Membre
Madame le Docteur Paola SANCHEZ-PENA	Membre
Madame le Professeur BEYLOT-BARRY	Membre

# **ERRATUM**

## **Membres du jury :**

Le Professeur Christophe RICHEZ (Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux)

remplace le Professeur Thierry SCHAEVERBEKE.

Ci-dessous, la mise à jour des membres du jury de thèse :

Monsieur le Professeur David LAHARIE	Président
Monsieur le Professeur Christophe RICHEZ	Membre
Monsieur le Professeur Julien SENESCHAL	Membre
Madame le Docteur Anne PHAM-LEDARD	Membre
Madame le Docteur Paola SANCHEZ-PENA	Membre
Madame le Professeur BEYLOT-BARRY	Membre

Monsieur Richez, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je vous prie d'agréer l'expression de mon profond respect.

# REMERCIEMENTS

*Au président du jury,*

**Monsieur le Professeur Thierry Schaeverbeke**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Rhumatologie

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux

Monsieur Schaeverbeke, vous me faites un grand honneur de présider le jury de cette thèse.

Je vous prie d'agréer l'expression de mon profond respect.

*A ma directrice de thèse,*

**Madame le Professeur Marie Beylot-Barry**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux

Madame Beylot-Barry, je suis ravie d'avoir accompli ce travail de thèse avec vous.

Je vous remercie pour votre disponibilité et pour m'avoir transmis vos connaissances en dermatologie tout au long de mon cursus. Je suis très admirative de l'implication que vous avez auprès de nous, de vos patients et dans le service de dermatologie.

Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et mon plus profond respect.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur Julien Seneschal**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux

Julien, c'est un honneur de t'avoir dans mon jury de thèse. Je te remercie pour ton accompagnement tout au long de l'internat, ta patience, ton écoute et ta disponibilité. Je suis heureuse de poursuivre deux années supplémentaires à tes côtés.

Crois en l'expression de ma plus haute considération.

**Madame le Docteur Anne Pham-Ledard**

Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux, Bordeaux

Liên, je suis très honorée que tu fasses partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour ta pédagogie en stage et pour ta disponibilité. Je suis très contente de te retrouver en novembre 2018 pour continuer ma formation à tes côtés.

Crois en l'expression de mon profond respect.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Professeur David Laharie**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Service d'Hépatogastro-entérologie

Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et d'y apporter votre expérience d'hépatogastroentérologue.

Trouvez ici l'assurance de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Paola Sanchez-Pena**

Praticien Hospitalier

Centre de Pharmacovigilance de Bordeaux

Service de Pharmacologie médicale

Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour votre disponibilité et votre gentillesse.

*A mon Rapporteur de Thèse,*

**Madame le Docteur Saskia Ingen-Housz-Oro**

Praticien Hospitalier

Service de Dermatologie

Hôpital Henri-Mondor, AP-HP, Créteil

Vous m'avez fait un honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et je vous en remercie.

Veillez-trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

*Sans oublier,*

**Monsieur le Professeur Alain Taieb**

Monsieur Taieb, je suis très reconnaissante de votre enseignement de la dermatologie, toujours dans la bienveillance et avec pédagogie.

**Madame le Professeur Marie-Sylvie Doutre**

Madame Doutre, je suis très admirative de vos connaissances, de votre pratique de la dermatologie, de votre douceur envers les patients comme envers les internes. J'ai énormément apprécié travailler et apprendre à vos côtés tout au long de mon internat.

**Madame le Docteur Brigitte Milpied**

Brigitte, je t'admire pour l'étendue de tes connaissances en dermatologie et sur ta façon si agréable, ludique et dynamique de nous transmettre ton savoir, tu es une encyclopédie vivante ! Je te remercie pour ton investissement tout au long de mon internat et je suis très contente que cela se poursuive.

**Madame le Docteur Caroline Dutriaux**

Caroline, j'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés, tu es remarquable pour ta patience et ta douceur envers les patients. Je te remercie pour tous tes enseignements.

**Madame le Docteur Sorilla Prey**

Sorilla, merci pour ta bienveillance et tes conseils avisés lors de mes différents stages.

**Monsieur le Professeur Franck Boralevi**

Je vous remercie pour votre gentillesse et votre pédagogie. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous dans mon rôle de référente des internes.

**Monsieur le Docteur Olivier Cogrel**

Je te remercie pour ton implication dans la formation des internes, pour ton expertise et ta disponibilité.

**Madame le Docteur Cécile Pageot**

Vous nous avez permis de réaliser notre travail auprès de la Base Nationale de la Pharmacovigilance, je tiens à vous remercier pour votre disponibilité et pour l'intérêt que vous avez porté à ce projet.

**Les membres du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés**

Je vous remercie pour votre implication et votre disponibilité dans la réalisation de cette étude.

Je remercie le Docteur Nathalie Franck d'avoir construit ce projet avec le Professeur Beylot-Barry.

**A mes proches,**

**A Noumer,**

**A ma famille ; Maman et Benoit**, pour votre soutien inconditionnel du début à la fin, vous m'avez toujours soutenue et supportée (dans tous les sens du terme !). **Claude, Bernard, Jean-Noël, Lucie, Cécile**, j'ai de la chance de vous avoir à mes côtés depuis le début, vous êtes une famille en or.

**A mes chers amis,**

**Biche, Athéna**, pour tout. Les années passent et rien ne change, si ce n'est que **MC** est entré dans nos vies. **Marine**, tu es partie à Barcelone puis en Suisse, tu es loin de nous mais dans nos cœurs, on a hâte de te retrouver, et de refaire nos petites folies bauloises.

**Eva, Memel**, vous savez à quel point vous comptez pour moi... Aux autres de la petite bande : **Olivier, Lulu, Matt, Chloé, Aurélie, Marie, Anne-Laure, Vincent** c'est toujours un immense plaisir de vous retrouver.

**Val**, toujours et encore présente au rendez-vous, les années ne nous arrangent pas dans nos folles nuits angevines, tu restes mon mi-cerveau à toute épreuve.

**Laura**, rien ne change c'est toujours un grand plaisir d'avoir de tes nouvelles et de te voir (pour manger !). Je suis très heureuse que tu sois là.

**Laure-Ma, Quentin**, c'est toujours un plaisir de vous retrouver aux quatre coins de la France.

**M-A, Béa, Amandine, Elo, Chacha, Marine** à nos petits rendez-vous terrasse post-chu, aux croquetas et à nos nuits bordelaises, je suis ravie et heureuse de vous avoir à mes côtés et ce n'est pas fini ! **A Marion**, et à **Thomas** qui lit nos petites histoires de filles sur WhatsApp mais qui reste bien discret, je suis très heureuse pour vous deux et on a tous hâte d'être l'été 2020 (et bien sur l'été 2019 aussi pour toi Béa ;-) !).

**A Jo**, l'internat nous a bien rapprochés. C'est toujours un plaisir de vous retrouver avec Max.

**A Mailys**, tu as été une co-interne en or pour notre 3<sup>ème</sup> semestre qui reste l'un de mes meilleurs semestres. Nos petits rendez-vous semi-marathon ou goûters du WE sont parfaits.

**A mes chers collègues, co-internes, chefs (et futures co-chefs !),**

**Anne**, on a passé notre premier semestre ensemble, je garde de très bons souvenirs. Merci pour ta douceur, ta sensibilité et ton écoute pendant ces années d'internat.

**Séverine, Héloïse et Adeline** notre semestre girly était top. Grâce à vous je n'ai pas vu le temps passer ni la thèse arriver. Rendez-vous à Magic form !

**Maïana, Muriel, Victoire, Océane**, on a partagé de très bons moments au cours de l'internat, j'espère qu'il y en aura d'autres ; **Maxence**, merci pour tous tes conseils pratico-pratiques de dermato-chirurgie en consultation. A tous mes autres co-internes, **Oriane, Paul, Dorine, et Alizée, Ingrid, Camille, Marie, Aurore, Alexandra, Marine, Thomas, Carl, Anne-Laure, Romain et Julie** avec qui j'ai passé de très bons moments durant mon internat.

**Anouck**, à nos petits moments post-CHU au couleur café, j'en garde un très bon souvenir. **Aurélie, Vaianu**, pour tous les bons moments passés en stage et en post-DES avec vous, je suis sûre que vous faites d'excellentes chefs. **Diane**, ancienne co-interne et future co-chef, je me réjouis de travailler avec toi.

**Laura**, mon binôme de radiothérapie. Soyons fortes, les gardes aux urgences sont nos amies.

**Nina, Alexia**, pour tous vos conseils en début d'internat, pour vos sourires et votre bonne humeur. Ne changez pas.

**Aurélia**, pour tes conseils avisés et ta bienveillance lors de notre premier semestre.

**Stéphanie**, pour ces semestres passés à tes côtés, pour ta douceur, ta pédagogie et ta bienveillance.

**Anne-Sophie**, tu as été ma chef pendant 3 ans, je te remercie pour tout, ta patience, pour tes connaissances, ton écoute, ton attention envers les patients et envers nous. Je suis vraiment très contente de ces 3 années, j'espère que tu passeras une belle année en Belgique et que cette expérience te sera enrichissante.

**Emilie**, ta pédagogie, ta patience, ta bonne humeur, ta capacité de relativisation à toute épreuve, m'impressionnent. Je suis très heureuse de pouvoir encore travailler avec toi.

**Léa**, je t'admire pour ta patience et ta douceur. Je suis ravie de travailler avec toi pour les semestres à venir.

**A toute l'équipe des ARC, Christine, Guillaume, Nicolas et Elie**, merci beaucoup pour l'attention que vous portez aux patients et aux essais cliniques.

**A Madame Capella**, votre patience, votre capacité d'organisation et de calme à toute épreuve m'impressionnent. Je vous remercie pour votre gentillesse.

**A toutes les infirmières, aides-soignantes d'hospitalisation et de consultation, aux ASH, aux secrétaires**, merci pour votre soutien et vos sourires tous les matins (et certains soirs !). Je suis ravie d'avoir travaillé avec vous pendant quatre ans, et très heureuse que cela continue.

**A toute l'équipe d'oncologie du service du Pr Ravaud**, j'ai passé 6 mois géniaux dans votre stage avec notre équipe de choc d'internes. Louis, Amaury, Amandine et Fanny, merci pour votre pédagogie et pour ce stage. **Mario** tu resteras toujours mon co-interne préféré ;-).

**A Suzanne**, merci pour le semestre passé à Bayonne. Ce fut un plaisir de travailler six mois avec toi et de pouvoir découvrir cette belle région.

Et bien sûr, **toute l'équipe de radiothérapie de Libourne**, pour votre bonne humeur, vos sourires et votre soutien.

# TABLE DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>17</b>
<b>I. LES LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS</b> .....	<b>18</b>
<b>A. Généralités</b> .....	<b>18</b>
<b>B. Facteurs inducteurs ou favorisants</b> .....	<b>18</b>
1) Facteurs environnementaux .....	18
2) Facteurs médicamenteux .....	18
3) Facteurs infectieux .....	19
4) Pathologies associées – rôle de l’immunodépression .....	19
<b>C. Classification</b> .....	<b>19</b>
<b>D. Stadification</b> .....	<b>23</b>
<b>E. Lymphomes cutanés T</b> .....	<b>25</b>
1) Introduction .....	25
2) Lymphomes cutanés T épidermotropes : mycosis fongoïde et syndrome de Sézary .....	25
3) Autres lymphomes cutanés T .....	30
<b>F. Lymphomes cutanés B</b> .....	<b>32</b>
1) Introduction .....	32
2) Caractéristiques cliniques et histologiques .....	32
<b>II. BIOTHERAPIES ET CANCERS</b> .....	<b>35</b>
<b>A. Biothérapies</b> .....	<b>35</b>
1) Généralités .....	35
2) Différents types de biothérapies .....	37
<b>B. Traitement par biothérapie : un surrisque de cancer ?</b> .....	<b>42</b>
1) Données de la littérature .....	42
2) Un processus plurifactoriel ? .....	47
<b>C. Synthèse</b> .....	<b>53</b>
<b>III. LYMPHOMES CUTANES PRIMITIFS ET BIOTHERAPIES</b> .....	<b>55</b>
<b>A. Revue de la littérature</b> .....	<b>55</b>
1) Lymphomes cutanés T .....	57
2) Lymphomes cutanés B .....	63
3) Biothérapies .....	65
4) Traitements immunosuppresseurs – immunomodulateurs antérieurs .....	65

<b>B. Questions posées à ce stade et objectifs de l'étude</b> .....	66
<b>ARTICLE</b> .....	<b>67</b>
<b>RESULTATS COMPLEMENTAIRES</b> .....	<b>83</b>
<b>I. BASE NATIONALE DE LA PHARMACOVIGILANCE (BNPV)</b> .....	<b>83</b>
<b>A. Contexte</b> .....	83
<b>B. Méthodologie</b> .....	83
<b>C. Résultats</b> .....	83
1) Extraction de données .....	83
2) Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies .....	85
<b>II. COHORTE PSOBIOTEQ</b> .....	<b>88</b>
<b>III. GROUPE D'ETUDE THERAPEUTIQUE DES AFFECTIONS INFLAMMATOIRES DU TUBE DIGESTIF</b> .....	<b>88</b>
<b>IV. REGISTRE FRANÇAIS RATIO (RESEARCH AXED ON TOLERANCE OF BIO THERAPIES)</b> .....	<b>88</b>
<b>V. SYNTHÈSE DES RESULTATS : GFELC, BNVP ET REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>88</b>
<b>DISCUSSION ET SYNTHÈSE</b> .....	<b>90</b>
<b>LIMITES</b> .....	<b>96</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>97</b>
<b>I. GUIDE POUR LE DIAGNOSTIC</b> .....	<b>97</b>
<b>A. Indication dermatologique de la biothérapie</b> .....	97
1) Patients atteints de psoriasis avant de débiter une biothérapie .....	97
2) Patients atteints de psoriasis sous biothérapie .....	98
<b>B. Indication non dermatologique de la biothérapie</b> .....	98
1) Patients sans antécédent dermatologique .....	98
2) Patients avec antécédent(s) dermatologique(s).....	98
<b>II. GUIDE DE PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>100</b>
<b>A. Mycosis fongiques apparus sous biothérapies</b> .....	100
1) Erreur diagnostique, MF dès le départ .....	100
2) Coexistence psoriasis – MF.....	100
3) MF « de novo » .....	100
<b>B. Autres lymphomes cutanés T apparus sous biothérapies</b> .....	100
<b>C. Lymphomes cutanés B apparus sous biothérapies</b> .....	101
<b>III. ENREGISTREMENT DES CAS</b> .....	<b>101</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>102</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>116</b>

# ABBREVIATIONS

<b>6-MP</b>	6-mercaptopurine
<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AZA</b>	Azathioprine
<b>BNPV</b>	Base Nationale de la Pharmacovigilance
<b>CsA</b>	Ciclosporine A
<b>CTC</b>	Corticothérapie systémique
<b>CTZ</b>	Certolizumab pégol
<b>DMARD</b>	Disease modifying anti-rheumatic drug
<b>DRESS</b>	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
<b>EBV</b>	Epstein Barr Virus
<b>EORTC</b>	European Organisation for research and Treatment of Cancer
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>EULAR</b>	Eureopean League Against Rheumatism
<b>GETAID</b>	Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif
<b>GFELC</b>	Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IFX</b>	Infliximab
<b>IL</b>	Interleukine
<b>ISCL</b>	International Society for Cutaneous Lymphoma
<b>LBDGC</b>	Lymphome B diffus à grandes cellules
<b>LCB</b>	Lymphome cutané B
<b>LCBDGC-TJ</b>	Lymphome cutané B diffus à grande cellules type-jambe
<b>LCP</b>	Lymphome cutané primitif
<b>LCP-CF</b>	Lymphome cutané-primitif centrofolliculaire
<b>LCP-ZM</b>	Lymphome cutané primitif de la zone marginale
<b>LCT</b>	Lymphome cutané T
<b>LH</b>	Lymphome de Hodgkin
<b>LNH</b>	Lymphome Non Hodgkinien
<b>MC</b>	Maladie de Crohn
<b>MF</b>	Mycosis fongoïde
<b>MICI</b>	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
<b>MTX</b>	Méthotrexate
<b>NMSC</b>	Non melanoma skin carcinoma
<b>NOS</b>	Not otherwise specified

<b>PL</b>	Papulose lymphomatoïde
<b>PR</b>	Polyarthrite rhumatoïde
<b>RC</b>	Rémission complète
<b>RCH</b>	Rectocolite hémorragique
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RP</b>	Rémission partielle
<b>Rpso</b>	Rhumatisme psoriasique
<b>SPA</b>	Spondylarthrite ankylosante
<b>SS</b>	Syndrome de Sézary
<b>TNF</b>	Tumor necrosis factor
<b>USK</b>	Ustekinumab
<b>WHO/OMS</b>	World Health Organization/Organisation mondiale de la santé

# INTRODUCTION

Le risque d'induction de lymphome par les biothérapies, notamment les anti-TNF $\alpha$ , est sujet de controverses. Le TNF $\alpha$  est impliqué dans de multiples voies de signalisation, dont celle de l'apoptose. L'inhibition du TNF $\alpha$  entraîne une réduction de l'apoptose et une inhibition de la voie Th1, pouvant favoriser le développement de lymphoprolifération par modification de l'immunosurveillance.

Cependant, les données actuelles ne permettent pas de conclure formellement à un surrisque de lymphome. Le risque de lymphome impliquerait surtout, outre la biothérapie, une combinaison de facteurs comme le surrisque lié à la maladie inflammatoire chronique sous-jacente et/ou l'impact des traitements immunosuppresseurs antérieurs ou en cours.

Quelques cas de lymphomes cutanés apparus sous biothérapies ont été rapportés dans la littérature. Pour la plupart, il s'agit de lymphomes cutanés de phénotype T, principalement des mycosis fongoïdes. Les biothérapies les plus représentées dans ces cas rapportés sont les anti-TNF $\alpha$ , prescrits majoritairement pour un psoriasis. Dans ces cas, il n'est pas clairement établi si la survenue d'un lymphome cutané chez un patient traité par biothérapie est un évènement fortuit ou non et si un pronostic particulier y est associé.

L'objectif de notre travail était de préciser, à partir des cas déclarés au sein du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés, les caractéristiques des lymphomes cutanés survenant au cours d'un traitement par biothérapie (type, évolution selon la pathologie initiale, la conduite vis-à-vis de la biothérapie et le traitement reçu).

Nous avons également complété notre recherche par une requête dans la Base Nationale de Pharmacovigilance et dans le registre Psobioteq.

A partir de ces données confrontées à celle de la littérature, nous souhaitons dégager des recommandations de prise en charge devant un patient traité par biothérapie et chez qui est diagnostiqué un lymphome cutané.

# **I. Les lymphomes cutanés primitifs**

## **A. Généralités**

Les lymphomes cutanés primitifs (LCP) sont des proliférations lymphoïdes clonales malignes primitivement localisées à la peau, de phénotype lymphocytaire T ou B sans signe d'atteinte extra-cutanée au moment du diagnostic (à l'exception du syndrome de Sézary). Ils se différencient des lymphomes cutanés secondaires d'un lymphome ganglionnaire ou extra-nodal déjà connu ou concomitant (1). Leur distinction est indispensable car leur pronostic est différent de leur équivalent histologique ganglionnaire et leur prise en charge doit être adaptée à leur caractère cutané primitif.

Les LCP représentent le deuxième type de lymphome non Hodgkinien (LNH) extra-ganglionnaire le plus fréquent après les lymphomes digestifs. Leur incidence annuelle est estimée à 1/100 000 (1). Contrairement aux lymphomes ganglionnaires et systémiques, où prédominent les proliférations de phénotype B, les lymphomes cutanés T (LCT) sont les plus fréquents, avec en premier lieu le mycosis fongoïde (MF) qui représente à lui seul plus de la moitié des LCP. Ceci s'explique vraisemblablement par la présence majoritairement de lymphocytes T dans la peau à l'état physiologique (1,2).

## **B. Facteurs inducteurs ou favorisants**

La majorité des études concernent les LCT, et surtout les mycosis fongoïdes.

### **1) Facteurs environnementaux**

Il est possible que l'exposition à certains agents potentiellement mutagènes ou cutanéotoxiques extérieurs (insecticides, pesticides, fongicides, solvants organiques, hydrocarbures aromatiques et/ou halogénés, dérivés du pétrole) puissent jouer un rôle dans la lymphomagenèse cutanée. Même si ce point n'a jamais été clairement démontré par des études cas-témoins bien conduites, une telle exposition est souvent constatée de façon significative chez ces patients par rapport à la population générale. Les professions touchées sont les agriculteurs, les maraîchers, les peintres, menuisiers, charpentiers et ceux travaillant dans les usines de pétrole (3-5).

### **2) Facteurs médicamenteux**

Le rôle inducteur de certains médicaments est discuté. Il semble s'agir surtout de dyscrasie lymphoïde réversible induite et donc d'avantage de pseudolymphome induit, potentiellement clonal, ou d'erreur diagnostique (toxidermie sévère : DRESS syndrome), plutôt que d'authentiques lymphomes (6,7).

Un cas particulier est celui du méthotrexate avec plusieurs cas rapportés de lymphomes cutanés B (LCB) souvent CD30+ et associés à l'EBV qui sont dans la majorité des cas régressifs à l'arrêt du traitement, amenant à les considérer plus comme des lymphoproliférations que comme de vrais lymphomes (8).

### **3) Facteurs infectieux**

Outre ces lymphomes associés à l'EBV chez des patients traités par méthotrexate, l'EBV est associé à des lymphomes très spécifiques comme le LC NK/T type nasal ou encore les LCB à grandes cellules du sujet âgé ou du sujet immunodéprimé (1,9).

Le rôle de l'HTLV-1 dans le MF a été très débattu alors qu'il est clairement associé à la leucémie ATLL. Après les premières études américaines qui avaient décrit des particules rétrovirales et/ou une activité *reverse transcriptase* et/ou des séquences génomiques d'HTLV-1, ceci n'a pas été confirmé par les études européennes sur de plus larges effectifs (10).

Enfin, l'infection par *Borrelia burgdorferi* a été discutée dans les LCB de la zone marginale avec un effet géographique de cette association (11).

### **4) Pathologies associées – rôle de l'immunodépression**

Chez les patients immunodéprimés (hémopathies, VIH, transplantations d'organes solides) le spectre des LCP post-transplantation d'organe est proche de celui de la population générale, en dehors des lymphomes B associés à l'EBV et des lymphoproliférations T CD30+ dont le pronostic serait moins bon. Les LCP B post-transplantation, sont souvent associés à une infection par l'EBV (12).

Les patients avec une hémopathie sous-jacente (leucémie lymphoïde chronique et LNH) ont un surrisque de développer un MF, en comparaison à la population générale (13,14). Plusieurs hypothèses ont été émises : présence d'un progéniteur de cellules souches communes, virus, traitements immunosuppresseurs, effets des cytokines provenant de clones B ou T sanguins et une altération du système immunitaire permettant le développement d'autres lymphoproliférations (13).

## **C. Classification**

En 1997, pour la première fois, une classification des LCP a été proposée par l'EORTC (Organisation Européenne de la Recherche pour le Cancer) définissant des entités anatomo-cliniques avec des critères précis et un impact pronostique (15). Cette classification a évolué et a été intégrée dans celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (WHO) en 2005 (1), dans une classification conjointe WHO-EORTC, tenant compte du profil évolutif des LCP (tableau 1). Dans la classification des tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde WHO 2008 (16), révisée en 2016 (17), la plupart des LCP est actuellement individualisée. (Tableaux 2 et 3)

Classification OMS-EORTC	Provisoire	Fréquence (%)	Survie à 5 ans (%)
<b><i>Lymphomes T cutanés</i></b>			
<b>Lymphomes indolents</b>			
Mycosis fongoïde (MF)		44	88
Variants MF			
MF pilotrope		4	80
Réticulose pagétoïde		<1	100
Chalazodermie granulomateuse		<1	100
Lymphoproliférations cutanées CD30+			
LCT à grandes cellules anaplasiques		8	95
Papulose lymphomatoïde		12	100
Lymphome T sous-cutané à type de panniculite		1	82
LCT pléomorphe CD4+ à petites et moyennes cellules		2	75
<b>Lymphomes agressifs</b>			
Syndrome de Sézary		3	24
Lymphome NK/T de type nasal cutané primitif		<1	Pas de données
Lymphome T CD8+ agressif cutané primitif	Oui	<1	18
Lymphome T $\gamma\delta$ cutané primitif	Oui	<1	Médiane survie 15 mois
Lymphome T cutané non classé	Oui	2	16
<b><i>Lymphomes B cutanés</i></b>			
<b>Lymphomes indolents</b>			
LCB de la zone marginale		7	99
LCB centrofolliculaire		11	95
<b>Lymphomes de pronostic intermédiaire</b>			
Lymphome B diffus à grandes cellules cutané de type jambe		4	55
Lymphome B diffus à grandes cellules, autres		<1	50
Lymphome B cutané intravasculaire		<1	65

**Tableau 1 : Lymphomes cutanés primitifs selon la classification WHO-EORTC 2005, fréquence et pronostic respectifs (1).**

<b>Hémopathies lymphoïdes à cellules T matures et NK</b>
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Entité provisoire : Maladies lymphoprolifératives des cellules NK
Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome T systémique de l'enfant EBV + *
Maladie lymphoproliférative vaccinoforme –like *
Leucémie / lymphome T de l'adulte
Lymphome T/NK extra-ganglionnaire nasal
Lymphome T avec entéropathie
Lymphome T monomorphe intestinal épithéliotrope *
Entité provisoire : Maladie lymphoproliférative T indolente du tractus gastro intestinal *
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T type panniculite sous cutanée
Mycosis fongoïde
Syndrome de Sézary
Maladies lymphoprolifératives T cutanées primitives CD30+
Papulose lymphomatoïde
Lymphome à grandes cellules anaplasique cutané primitif
Lymphome à grandes cellules cutané primitif gamma – delta
Entités provisoires :
Lymphome à cellules T cytotoxiques CD8+ cutané primitif épidermotrope
Lymphome cutané acral à cellules T CD8+ *
Maladie lymphoproliférative cutanée primitive à petites et moyennes cellules T CD4+ *
Lymphome T périphérique NOS
Lymphome T angio immunoblastique
Entités provisoires :
Lymphome folliculaire T *
Lymphome T périphérique ganglionnaire avec phénotype TFH *
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-*
Lymphome anaplasique à grandes cellules associé aux prothèses mammaires *

**Tableau 2 : Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes à cellules T matures et NK.**

Un astérisque à la suite de la catégorie signifie qu'elle a été soit modifiée soit ajoutée par rapport à la classification OMS 2008. Les entités surlignées correspondent aux LCP (17).

<b>Hémopathies lymphoïdes à cellules B matures</b>	
Leucémie Lymphoïde Chronique / Lymphome lymphocytaire	Lymphome B à grandes cellules avec réarrangement IRF4 *
Lymphocytose B monoclonale *	Lymphome cutané centro folliculaire primitif
Leucémie prolymphocytaire B	Lymphome à cellules du manteau
Lymphome de la zone marginale splénique	Tumeur à cellules du manteau in situ
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)
Entités provisoires :	Sans autre spécificité (NOS)
Leucémie / lymphome splénique B inclassable	De type centro germinatif B *
Lymphome à petites cellules B diffus de la pulpe rouge splénique	De type B activé *
Leucémie à tricholeucocytes variante	Lymphome B à grandes cellules riche en cellules T et en histiocytes
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome diffus à grandes cellules B primitif du système nerveux central (DLBCL – CNS)
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome diffus à grandes cellules B primitif, type jambe
Gammopathie Monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM *	Lymphome diffus à grandes cellules B EBV+ NOS *
Maladie des chaînes lourdes Mu	Entité provisoire : ulcère mucocutané EBV+
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome diffus à grandes cellules B associé à une inflammation chronique
Maladie des chaînes lourdes alpha	Granulomatose lymphomatoïde
Gammopathie Monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgG / A *	Lymphome à grandes cellules B primitif thymique
Myélome multiple	Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome à grandes cellules B ALK +
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome plasmoblastique
Maladies à dépôts de chaîne d'Ig monoclonale *	Lymphome primitif des séreuses
Lymphome de la zone marginale (extra-ganglionnaire) du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome MALT)	Entité provisoire : Lymphome à grandes cellules B HHV8+ NOS *
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	Lymphome de Burkitt
Entité provisoire : lymphome de la zone marginale ganglionnaire pédiatrique	Entité provisoire : lymphome Burkitt-like avec anomalie 11q *
Lymphome folliculaire	Lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC, BCL2 et/ou BCL6 *
Tumeur folliculaire in situ (auparavant : lymphome folliculaire in situ) *	Lymphome B de haut grade NOS *
Lymphome folliculaire type duodéal *	Lymphome B inclassable avec critères intermédiaires entre DLBCL et lymphome de Hodgkin classique
Lymphome folliculaire de type pédiatrique	

**Tableau 3 : Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes à cellules B matures.**

Un astérisque à la suite de la catégorie signifie qu'elle a été soit modifiée soit ajoutée par rapport à la classification OMS 2008. Les entités surlignées correspondent aux LCP (17).

## **D.      Stadification**

En 2007, des groupes de travail européens et internationaux (EORTC/ISCL) ont proposé des systèmes de stadification, l'un pour les MF et syndromes de Sézary (SS), l'autre pour les LCP hors MF/SS.

La stadification pour les MF/SS (tableau 4) tient compte de leurs particularités cliniques et biologiques modifiant le pronostic : plaques, infiltration des plaques, tumeurs, érythrodermie et rajoute la stadification de l'atteinte sanguine (18).

Pour les autres LCT qui sont essentiellement sous la forme de tumeurs ou nodules et pas en plaques ou érythrodermiques, une stadification spécifique était nécessaire (tableau 5). Celle-ci prend en compte la diffusion des lésions cutanées (unique, locorégionale, disséminée). Par définition, il n'y a pas d'atteinte extra-cutanée au moment du diagnostic (TxN0M0) (19).

<b>Peau (T)</b>	
T1	Plaques infiltrées ou non ("patches") < 10% de la surface corporelle T1a : patchs seulement T1b : plaques +/- patchs
T2	Plaques infiltrées ou non ("patches") ≥ 10 % de la surface corporelle T2a : patchs seulement T2b : plaques +/- patchs
T3	Tumeur (s) unique ou multiples d'au moins 1 cm de diamètre
T4	Erythème confluent couvrant plus de 80% de la surface corporelle
<b>Ganglions (N)</b>	
N0	Pas de ganglions périphériques cliniquement anormaux ; biopsie non nécessaire
N1	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 1 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN0-2 (selon classification NCI) N1a : sans clone dominant N1b : avec clone dominant
N2	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 2 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN3 (selon classification NCI) N2a : sans clone dominant N2b : avec clone dominant
N3	Ganglions périphériques cliniquement anormaux ; grade histologique 3-4 (selon classification histopathologique hollandaise) ou LN4 (selon classification NCI), avec ou sans clone dominant
Nx	Ganglions périphériques cliniquement anormaux mais sans documentation histologique
<b>Localisations viscérales (M)</b>	
M0	Pas d'atteinte viscérale Atteinte viscérale spécifique histologiquement documentée (préciser organe(s))
M1	atteint(s))
<b>Atteinte sanguine (B)</b>	
B0	Absence d'atteinte sanguine significative ; ≤ 5% de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) circulants B0a : sans clone dominant B0b : avec clone dominant
B1	Atteinte sanguine modérée ; > 5% de lymphocytes atypiques (cellules de Sézary) circulants mais absence de critères correspondant au stade B2 B1a : sans clone dominant B1b : avec clone dominant
B2	Atteinte sanguine importante avec ≥ 1 000 cellules de Sézary/mL CD4+CD7- ou CD4+CD26- ; ou >40% CD4+CD7- ; ou >30% CD4+CD26- ; ou CD4/CD8 >10 et clone dominant

**Tableau 4 : Classification TNM des MF et SS (18).**

Stade T	
T1	Lésion cutanée solitaire : T1a : lésion cutanée solitaire $\leq 5$ cm de diamètre T1b : lésion cutanée solitaire $> 5$ cm de diamètre
T2	Atteinte cutanée locorégionale : plusieurs atteintes cutanées limitées à une zone corporelle ou deux zones contiguës : T2a : toutes les lésions sont regroupées sur une zone $\leq 15$ cm de diamètre T2b : toutes les lésions sont regroupées dans une zone entre 15 et 30 cm de diamètre T2c : toutes les lésions sont regroupées sur une zone $> 30$ cm de diamètre
T3	Atteinte cutanée généralisée : T3a : multiples lésions situées dans deux régions corporelles non contiguës T3b : multiples lésions situées dans $\geq 3$ zones corporelles
Stade N	
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire
N1	1 adénopathie dans l'aire de drainage d'une lésion cutanée actuelle ou ancienne
N2	$\geq 2$ adénopathies de l'aire de drainage ou atteinte d'une aire ganglionnaire à distance de l'aire de drainage des lésions cutanées anciennes ou actuelles
N3	Envahissement ganglionnaire central
Stade M	
M0	Absence de métastase extra-cutanée extra-ganglionnaire
M1	Présence de métastase extra-cutanée extra-ganglionnaire

**Tableau 5 : Classification TNM des lymphomes cutanés primitifs hors MF et SS (19).**

## E. Lymphomes cutanés T

### 1) Introduction

Les LCT les plus fréquents sont les LCT épidermotropes (75% des LCT) représentés par le MF et ses variantes. Le SS est lui, beaucoup plus rare. Les lymphoproliférations cutanées T CD30+ sont le deuxième type le plus fréquent, après le MF. Les autres représentent moins de 10% des LCT (1).

### 2) Lymphomes cutanés T épidermotropes : mycosis fongoïde et syndrome de Sézary

Le MF est chez la plupart des patients d'évolution indolente. Le SS correspond à une variante agressive et leucémique. Les MF et les SS peuvent présenter des variantes qui imitent des affections cutanées bénignes, telles que l'eczéma, le psoriasis, le vitiligo et le pityriasis lichénoïde (20).

#### (a) MF « classique » et ses variantes

##### (i) Clinique

Il se présente sous la forme de plaques ou de patchs, bien délimités, souvent prurigineux en zones non-photoexposées. Les lésions peuvent évoluer sous forme de plaques infiltrées ou non (T1, T2), nodules ou tumeur (T3) ou d'érythrodermie (T4) (1). La classification TNMB adaptée aux MF/SS (18) permet d'apprécier l'infiltration des lésions et la surface atteinte (Figure 1a-b). Parmi les formes variantes du

MF, les formes pilotropes de MF sont les plus fréquentes (21,22). Les autres variantes sont la réticulose pagétoïde, le MF chalazodermique, le MF verruqueux, bulleux, muqueux, eczematide like purpura, unilésionnel, hyperchromique et achromique ou hypochromique (1,23).

## (ii) Histologie

*MF dit classique* : L'infiltrat est fait de lymphocytes atypiques de taille intermédiaire avec des noyaux cérébriformes hyperchromatiques entourés de cytoplasme clair. Il est organisé en bande dans le derme papillaire, collé en file indienne le long de la jonction dermo-épidermique. Les cellules « grimpent » dans l'épiderme définissant l'épidermotropisme, soit de manière isolée, soit le plus souvent en amas formant les micro-abcès de Pautrier (Figure 1c). Un élément important du diagnostic est l'absence de modification épidermique : absence de spongiose et de nécroses kératinocytaires. Le phénotype classique des MF est CD2+ CD3+ CD4+ CD5+ CD45RO+CD8- TCRβ+ et CD30-. Certaines formes CD8+ ont été décrites en particulier au pour les MF hypopigmentés ou survenant chez l'enfant, sans que cela n'influence le pronostic. Dans les formes avancées il peut aussi exister une perte de CD2 et CD7 (1,24,25).

*MF pilotrope* : L'infiltrat lymphomateux est à prédominance péripilaire, infiltrant l'épithélium folliculaire. Il existe des formes avec ou sans mucinose folliculaire, de phénotypes cliniques différents. (21–23,25,25)

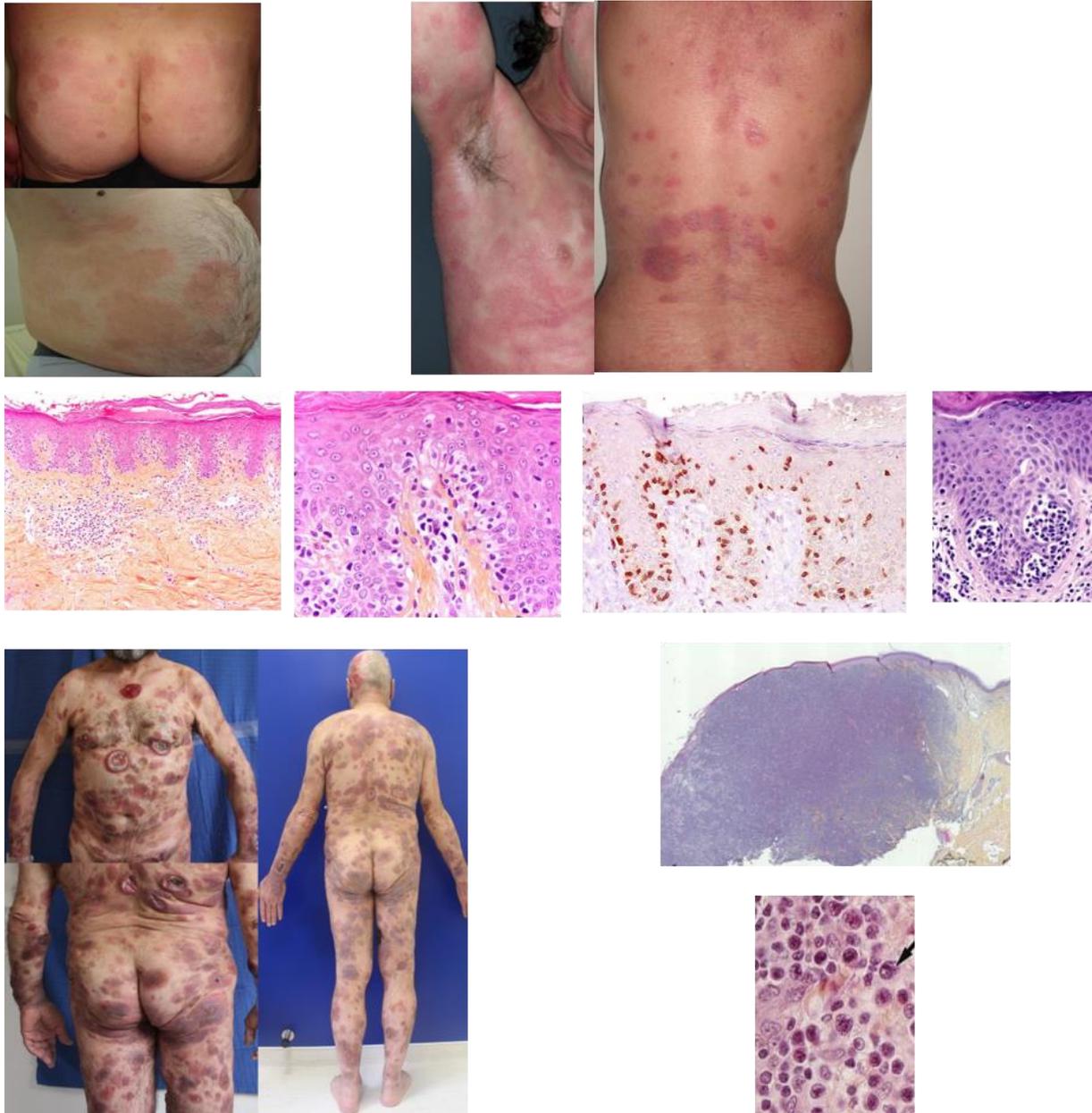
## (b)MF transformé

### (i) Clinique

Une ou plusieurs tumeurs (T3) souvent ulcérées apparaissant sur des plaques préexistantes (Figure 1d) doivent faire suspecter une transformation, dont la définition est histologique. Cette transformation signe une évolution agressive et une diminution de la survie (survie médiane estimée à 24 mois). Une atteinte extra-cutanée est alors à rechercher (25,26).

### (ii) Histologie

La transformation est définie par la présence de plus de 25 % de grandes cellules au sein de l'infiltrat. Celui-ci est dense, dermique voire hypodermique avec une perte de l'épidermotropisme. Les lymphocytes sont de grande taille (Figure 1e), peuvent exprimer ou non l'antigène CD30 sans que cela soit associé avec un pronostic particulier. Il existe une perte des antigènes CD7 (+/- CD2 et CD5) et une expression des marqueurs cytotoxiques (25–28). Des transformations sont aussi possibles pour les MF érythrodermiques et SS.



a	b
c	
d	e

**Figure 1 : Présentation clinicopathologique des MF stades T1 à T3.**

a : MF stade T1-T2 a, lésions non infiltrées ;

b : MF stade T2b, lésions infiltrées ;

c : de gauche à droite : HES x 100 et 300 : infiltrat en bande dermique avec épidermotropisme. Immunohistochimie CD4+ ; HES x 300 : micro-abcès de Pautrier.

d : MF transformé stade T3 ;

e : HES x 50 Infiltrat dense dermique voir hypodermique avec perte de l'épidermotropisme. HES x 400 : changement morphologique de lymphocytes T atypiques à un variant de grandes cellules

### (c) MF érythrodermique et SS

L'érythrodermie correspond au stade T4 de la classification TNMB (18). Selon l'évaluation sanguine, on distingue le MF érythrodermique (B0), le syndrome pré-Sézary (B1) et le syndrome de Sézary (B2).

#### (i) Clinique

L'érythrodermie atteint par définition plus de 80% de la surface corporelle, associée souvent à des adénopathies superficielles. Peuvent s'y associer une dépilation avec une alopecie, une kératodermie palmoplantaire, un ectropion et une onychodystrophie (Figure 2a-c) (1).

#### (ii) Histologie

L'aspect histologique est variable, avec un épidermotropisme souvent moins marqué. L'infiltrat peut être assez discret et à prédominance périvasculaire en particulier dans le SS. S'y associent souvent une parakératose, une acanthose, une fibrose du derme papillaire et des télangiectasies (Figure 2d). Le phénotype est là encore CD3+, le plus souvent CD4+, et certains antigènes sont souvent perdus comme le CD2 et le CD7. L'expression du PD1 est dans ce contexte en faveur d'un syndrome de Sézary. De même la recherche de l'expression du CD158 dans la peau est en faveur du diagnostic mais cet examen n'est pas fait en routine (25,29).

#### (iii) Exploration sanguine (SS)

L'analyse en cytométrie de flux remplace actuellement l'évaluation cytologique qui est lecteur dépendant. Les éléments à prendre en compte sont l'expression des antigènes CD3, CD4, CD8, CD26 et CD7 (18,30). Le CD158k/KIR3DL2 a été identifié comme le marqueur le plus spécifique des cellules de Sézary (29) mais ne fait pas partie des critères récemment retenus comme indispensables au diagnostic.

L'atteinte sanguine (lymphocytes CD4+CD7- et CD4+CD26-) est classée en : **B0** < 250/μL ; **B1** 250 – 1000/μL ; **B2** > 1000/μL en association à un clone T sanguin (30).

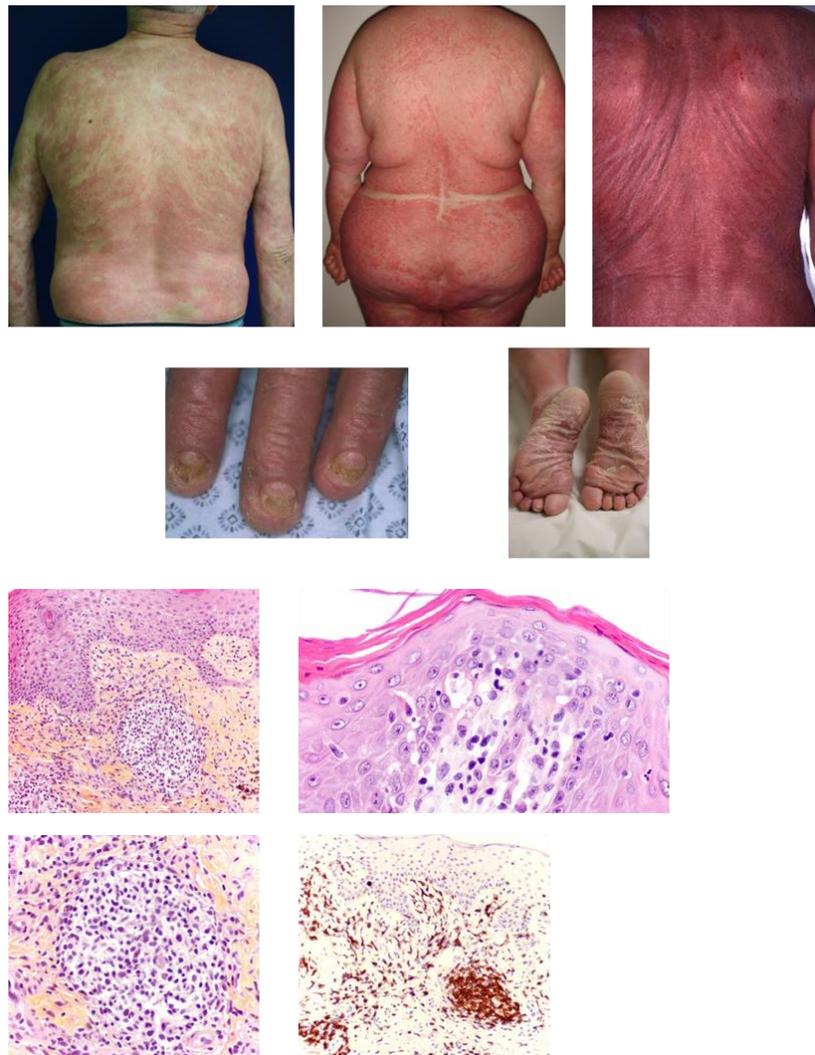
La définition du SS associe : érythrodermie, clone T sanguin identique au cutané et atteinte sanguine B2, associant une augmentation des cellules CD3+/CD4+ responsable d'un ratio CD4/CD8 > 10 et d'une augmentation des cellules CD4+ avec anomalies de l'immunophénotypage (perte du CD7 et du CD26) : CD4+CD26- > 30% et CD4+-CD7- > 40% (30).

#### (iv) Etude de la clonalité lymphocytaire T dans les MF/SS

Même si un clone T n'est pas toujours détecté dans les formes précoces par PCR, l'identification d'un clone lymphocytaire T dominant dans la peau est un élément en faveur du diagnostic. Celui-ci sera renforcé par la mise en évidence du même clone T lymphocytaire cutané sur plusieurs biopsies. La recherche d'un clone T permet également le suivi en disposant d'un clone T de référence pour la

comparaison avec un éventuel clone sanguin, ou d'autres tissus pour le suivi ou en cas de progression/rechute (1,25,31). A partir du stade T2 il est intéressant de rechercher un clone sanguin car un clone T identique peau-sang a montré une valeur pronostique défavorable (32). Dans les formes avancées tumorales, la détection d'un clone T dans la peau est quasi-constante.

Dans les MF érythrodermiques, un clone lymphocytaire T dominant est détecté dans la peau dans 53 à 90% des MF/SS (1,31,32). La recherche parallèle d'un clone dans le sang est utile au stade d'érythrodermie où un clone identique peau-sang est en faveur du diagnostic de MF érythrodermique ou de SS (32,33).



a	
b	c
d	

**Figure 2 : Présentation clinicopathologique des MF érythrodermiques et SS.**

a : présentation clinique ;

b : onychodystrophie ; c : kératodermie plantaire ;

d : de gauche à droite (haut) HES x 100 et x 300 : épidermotropisme moins marqué et infiltrat dermique à prédominance périvasculaire. De gauche à droite (bas) : HES x 300, infiltrat à prédominance périvasculaire ; immunohistochimie CD3+.

### 3) Autres lymphomes cutanés T

***Lymphoproliférations cutanées CD30+*** : Elles représentent 20 à 25% des LCT, associant 2 sous-types principaux : la papulose lymphomatoïde (PL) et le LCP à grandes cellules anaplasiques T CD30+. D' excellent pronostic (survie à 5 ans : 100 et 95 % respectivement (1)), la distinction avec des localisations cutanées secondaires d'un lymphome anaplasique ganglionnaire et d'un MF transformé CD30+ est un enjeu pronostic et thérapeutique (1,28,34,35).

***Concernant les autres lymphomes cutanés décrits succinctement ci-dessous, ils représentent moins de 10% des LCT et, par définition, sont de stade TxN0M0 au moment du diagnostic (1).***

***Lymphome T sous-cutané à type de panniculite*** : Il survient chez les femmes jeunes, souvent dans un contexte dysimmunitaire et se présente par des lésions de panniculite. L'évolution est le plus souvent indolente et il est d'excellent pronostic (survie à 5 ans : 82% (1)), sauf en cas de syndrome d'activation macrophagique qui est rare. Les biopsies profondes sont nécessaires et montrent un infiltrat périadipocytaire CD3+, CD8+, CD56+/-,  $\alpha\beta$  (36,37).

***Lymphome cutané T pléomorphe CD4+ à petites et moyennes cellules*** : Indolent et de bon pronostic (survie à 5 ans : 75% (1)) ; il se présente sous la forme d'une lésion unique et se caractérise par un infiltrat fait de lymphocytes T atypiques de taille petite à moyenne, de phénotype T CD4+. Devant l'expression de marqueurs CXCL13, ICOS et PD1, on considère actuellement qu'il correspond à la forme à lésion unique ou paucilésionnelle du ***lymphome T-Helper folliculaire*** (1,17). La forme à lésions multiples semble de pronostic moins bon pouvant se rapprocher d'autres formes du spectre comme les lymphomes T-Helper folliculaires ganglionnaires et les lymphomes T angio-immunoblastiques (38,39).

***Lymphome NK/T cutané de type nasal*** : Rare et agressif, il se développe à partir des cellules NK et est associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) (1).

***Lymphome cutané T épidermotrope CD8+ agressif*** : Individualisé par Berti en 1999 (40) il se présente sous la forme de nodules ou tumeurs souvent diffuses et ulcérées avec une évolution rapidement agressive, des localisations extra-cutanées (survie à 5 ans 18% (1)). L'infiltrat est très épidermotrope, fait de lymphocytes T CD8+ exprimant des marqueurs cytotoxiques et s'associe à des images de nécroses kératinocytaires, d'angiocentrisme et de vascularite (1,41).

***Lymphome indolent CD8 + acral*** : Ce lymphome indolent se présente sous la forme d'un nodule unique (parfois nodules multiples), surtout sur le pavillon de l'oreille, plus rarement du nez. Histologiquement il s'agit d'une prolifération lymphomateuse dense et diffuse du derme et de l'hypoderme, CD3+, CD8+ (42,43).

***Lymphome T gamma/delta primitif cutané*** : Ce lymphome rare se présente cliniquement sous la forme de lésions très variables (nodules, infiltration sous-cutanée), souvent ulcérées avec



a	b	c
d	e	
f		



**Figure 3 : Présentation clinique des LCT primitifs hors MF et SS.**

a : PL (T3) ;

b : LCT anaplasique CD30+ (de gauche à droite T2b et T2c) ;

c : LSCT panniculite  $\alpha\beta$  (T2c) ;

d : LCT CD8+ acral (T1a) ;

e : lymphome NK/T cutané de type nasal extra-ganglionnaire (T1b) ;

f : lymphome T-Helper folliculaire (T1a). Gauche : avant biopsie ; droite : régression spontanée après biopsie.

histologiquement une prolifération lymphomateuse dermo-hypodermique de phénotype  $\gamma\delta$ . Son évolution est fatale dans 75% des cas, liée soit à un syndrome d'activation macrophagique, soit à la progression de la maladie (36).

## **F. Lymphomes cutanés B**

### **1) Introduction**

Ils représentent 20 à 25% des LCP (1,15,44). La majorité est de très bon pronostic, il s'agit des LCP de la zone marginale (LCP-ZM) et de LCP centrofolliculaire (LCP-CF). Les LCB de pronostic "intermédiaire", sont représentés majoritairement par le LCB primitif diffus à grandes cellules de type jambe (LBDGC-TJ). Les autres types représentent moins de 5% des LCB et comprennent les LCB intravasculaires et les LCB associés à l'EBV que l'on observe chez le patient immunodéprimé notamment transplanté ou chez le sujet âgé (12).

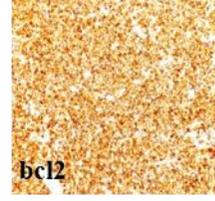
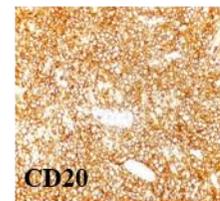
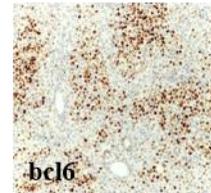
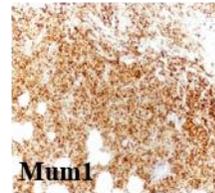
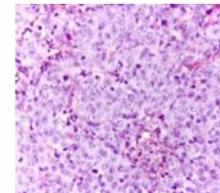
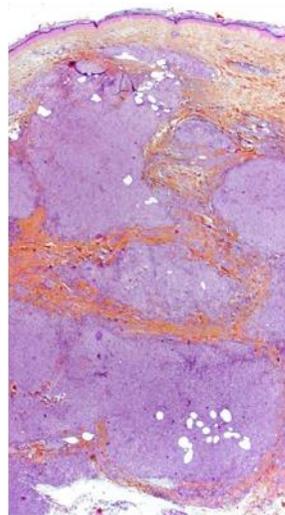
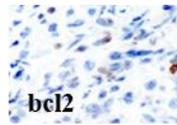
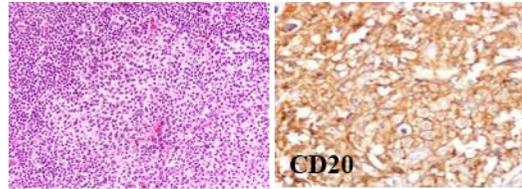
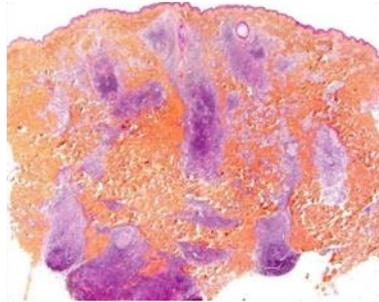
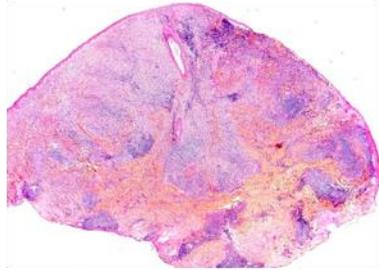
Par définition, un LCB primitif est limité à la peau lors du diagnostic (TxNOM0). Il est essentiel de réaliser un bilan d'extension afin d'éliminer une localisation cutanée d'un lymphome systémique. La présentation clinique peut être similaire dans les deux situations. Dans les lymphomes centrofolliculaires, certains éléments phénotypiques ou moléculaires peuvent orienter vers une localisation secondaire tels que l'expression du Bcl-2 et la présence d'une translocation t(14;18) (44).

### **2) Caractéristiques cliniques et histologiques**

Les principales caractéristiques cliniques et histologiques sont représentées dans le tableau 6.

	LCP-ZM	LCP-CF	LBDGC-TJ
Epidémiologie	30 % des LCB Sexe ratio équilibré ; âge moyen Parfois associé à l'infection borrélienne	50 à 60 % des LCB Hommes, âge moyen à avancé	20 % des LCB Femmes, âge avancé > 70 ans
Clinique	Papules ou nodules érythémateux ou violacés Tronc et membres supérieurs Souvent multiples ( <b>Figure 4a</b> )	Papules érythémateuses, nodules ou tumeurs. Extrémité céphalique et tronc Uniques ou locorégionales ( <b>Figure 4c</b> )	Tumeurs de croissance rapide, érythémato-violacées, parfois ulcérées Membres inférieurs Uniques ou locorégionales ( <b>Figure 4f</b> )
Histologie, phénotype et génétique	Infiltrat d'architecture diffuse à nodulaire dermique. Deux formes architecturales : infiltrat périvasculaire et lymphoplasmocytaire épars ou lésion d'architecture plus tumorale, plurinodulaire et à renforcement périannexiel CD20+, BCL6- CD10-, CD5-. Une monotypie kappa ou lambda est en faveur du diagnostic. Pas de marqueur moléculaire identifié. ( <b>Figure 4b</b> )	Prolifération dermique +/- hypodermique de centrocytes et de centroblastes. Renforcement périannexiel fréquent. Cellules B de taille petite à moyenne, centrocytiques, de quelques centroblastes, et de lymphocytes T réactionnels. L'infiltrat lymphoïde est de nature B lymphocytaire (CD20+, CD79a+, CD3-, CD5-) ; Bcl-2 négatif CD10 négatif. Absence de translocation t (14,18). ( <b>Figure 4d, e</b> )	Prolifération dermique (+/- hypodermique) diffuse, en nappes constituée de grands lymphocytes B aux noyaux arrondis à nucléoles centraux (immunoblastes). Infiltrat de nature B lymphocytaire "activé » ; CD10 négatif, Bcl-6 +/-, Mum 1 positif ; Bcl2 et Foxp1 positifs. Présence de la mutation MYD88 dans 70% des cas. ( <b>Figure 4g, h</b> )
Pronostic	Survie à 5 ans entre 98 et 100 % Récidives cutanées fréquentes (45%) Risque d'évolution extra-cutanée <3 %	Survie à 5 ans à 95% Récidives cutanées : 30% Risque d'évolution extra-cutanée < 10%	Survie à 5 ans 66% Récidives cutanées fréquentes (50%) Risque d'évolution extra-cutanée notamment cérébrale : 40%

**Tableau 6 : LCB : principales caractéristiques cliniques et histologiques (1,44–50).**



a	b	
c	d	e
f	g	h

**Figure 4 : Présentation clinicopathologique des LCB.**

a : LCB-ZM (T1a) ; b : HES x 25.

c : LCB-CF (T2b) nodules avec érythème annulaire de Crosti ; d : HES x 25 ; e : HES x 400, immunohistochimie.

f : LCB-DG-TJ (T2c) ; g : HES x 25 ; h : HES x 400, immunohistochimie.

## II. Biothérapies et cancers

### A. Biothérapies

#### 1) Généralités

L'apparition des « biothérapies », autrement appelées « traitements biologiques » ou « biomédicaments » dans les années 2000 a révolutionné la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques rhumatologiques, dermatologiques et gastroentérologiques, telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR), la spondylarthrite ankylosante (SPA), le rhumatisme psoriasique (RPso), le psoriasis et les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : maladie de Crohn (MC) et rectocolite hémorragique (RCH).

Le TNF alpha est impliqué par plusieurs mécanismes et voies communes dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques (51,52). Il permet l'induction des cytokines telles que les interleukines (IL) 1, 6, et 8, par des macrophages et des polynucléaires neutrophiles. Le TNF $\alpha$  est considéré comme un médiateur en amont de la différenciation des lymphocytes T CD4 + en cellules T helper (Th) 1, Th17 et Th22, ainsi que médiateur pro-inflammatoire pour la libération d'IL-17A, IL-17F, IL-22 (52,53).

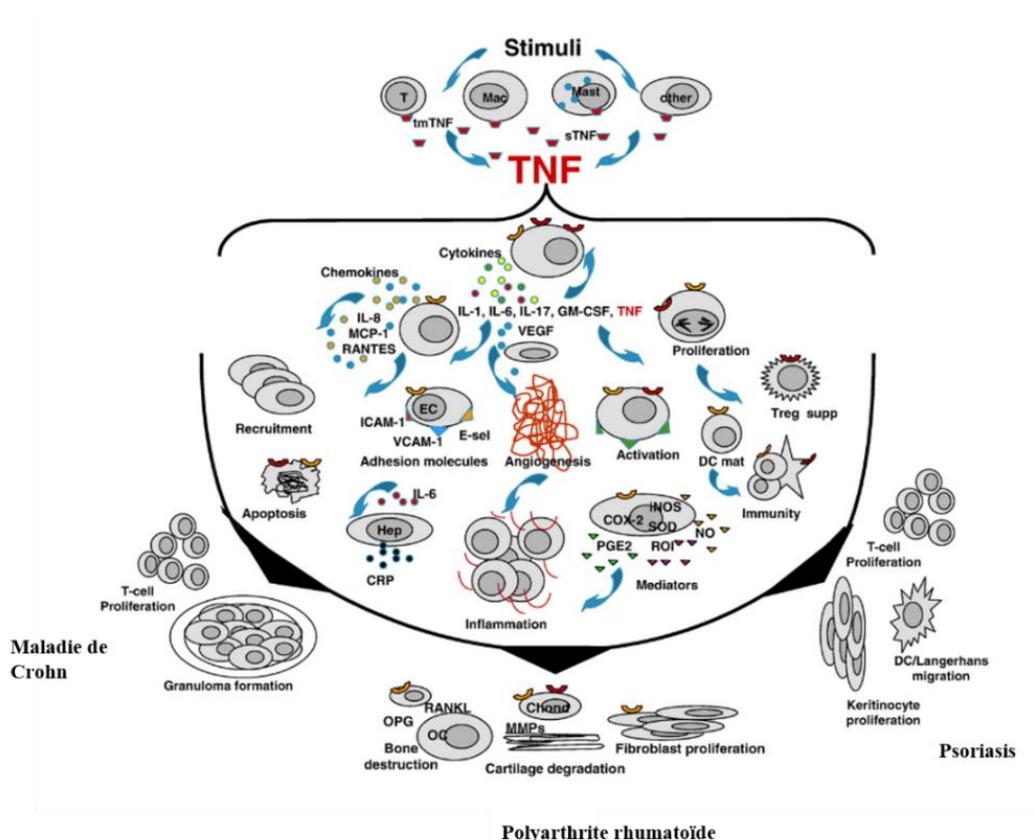


Figure 5 : Implication du TNF $\alpha$  dans les 3 maladies inflammatoires chroniques : la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et la maladie de Crohn (52).

Dans la polyarthrite rhumatoïde, la cible de l'inflammation est la membrane synoviale (53). Pour les patients atteints de psoriasis il s'agit des kératinocytes, des lymphocytes T et des polynucléaires neutrophiles (54). Pour la maladie de Crohn, il s'agit de la barrière épithéliale intestinale (55).

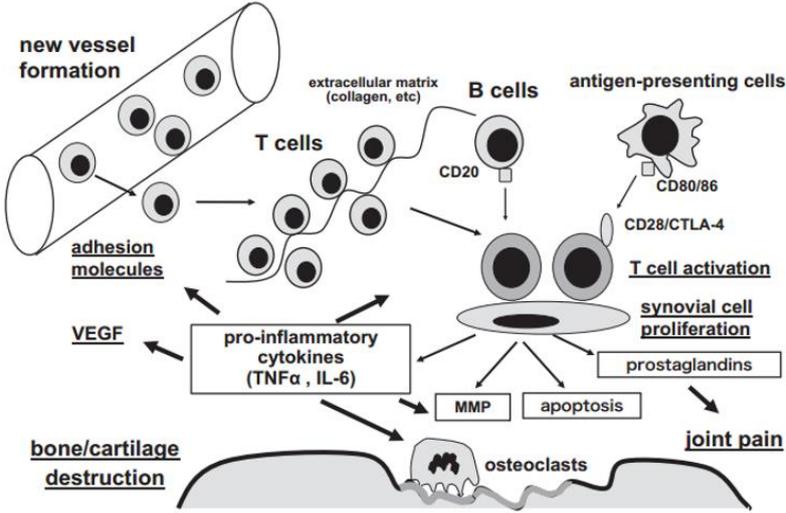


Figure 6 : Voies de l'inflammation dans la polyarthrite rhumatoïde (53).

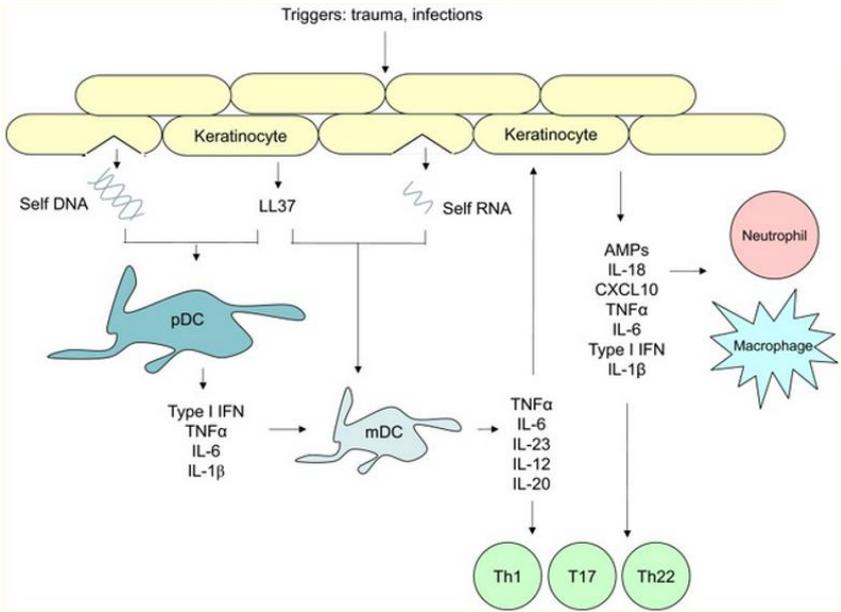
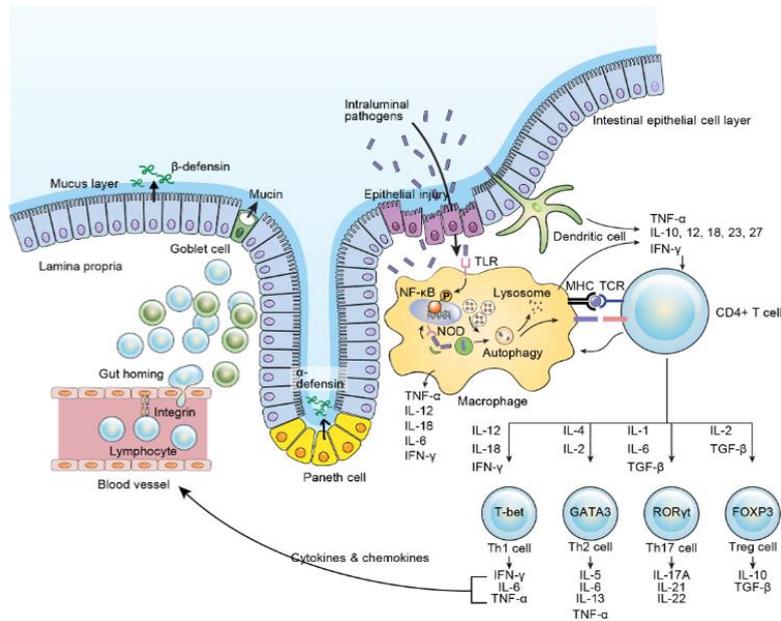


Figure 7 : Voies de l'inflammation dans le psoriasis (54).

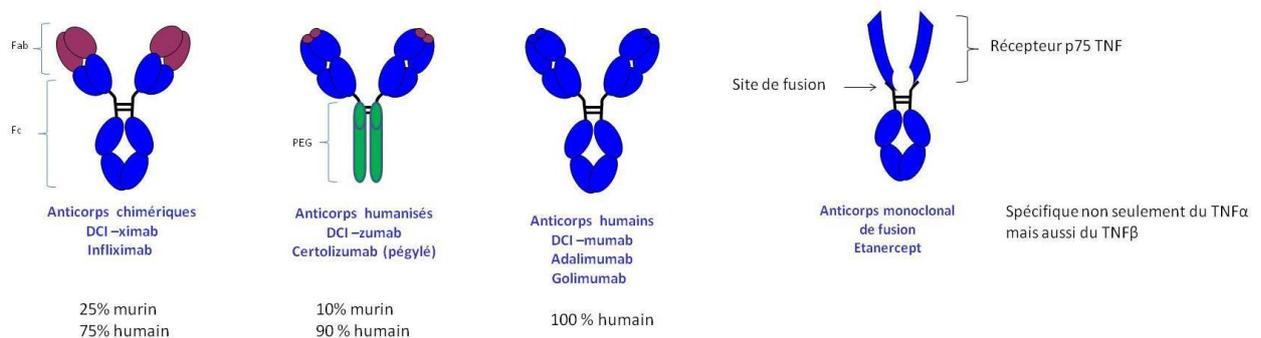


**Figure 8 : Voies de l'inflammation dans la maladie de Crohn (55).**

## 2) Différents types de biothérapies

Les biothérapies représentent l'ensemble des substances produites et purifiées à partir de l'utilisation d'organismes vivants ou d'animaux modifiés dans le but de traiter de manière ciblée les maladies.

Les biothérapies utilisées dans les maladies inflammatoires chroniques sont principalement les anticorps anti-protéine cible et les protéines de fusion. Les cytokines humaines recombinantes et les facteurs de croissance font également partie du spectre des biothérapies. La figure 9 représente les structures des différents anticorps monoclonaux ainsi que leurs nomenclatures. On distingue 3 types d'anticorps monoclonaux en fonction de leur composition (chimérique, humanisés et humains).



**Figure 9 : Représentation schématique de la structure des anticorps monoclonaux.**

### (a) Anti-TNF $\alpha$

Les anti-TNF $\alpha$  agissent en liant à la fois le TNF $\alpha$  soluble et en bloquant la liaison du TNF $\alpha$  avec les récepteurs de type I (TNFR1, également connu sous le nom de p60, p55 et CD120a) et de type II (TNFR2, également connu sous le nom de p80, p75 et CD120b). Ils sont capables de neutraliser le TNF $\alpha$  produit par les cellules dendritiques, réduisant la réponse inflammatoire et la cascade induite par les voies Th1 et Th17 (51,56–59).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
etanercept, ETA (Enbrel®)	Protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur p75 et la portion Fc d'une IgG1	<b>Psoriasis en plaques*</b>	25 mg 2 fois par semaine ou 50 mg 1 fois par semaine (hors psoriasis : ajustement thérapeutique possible à 50 mg 2 fois par semaine) (SC)
		<b>Rhumatisme psoriasique**</b>	
		<b>Polyarthrite rhumatoïde***</b>	
		<b>Spondylarthrite ankylosante ****</b>	
infliximab, IFX (Remicade®)	Anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1.	<b>Psoriasis en plaques*</b>	5 mg/kg S0, puis S2 et S6 puis toutes les 8 semaines (IV)
		<b>Rhumatisme psoriasique : **</b>	3 mg/kg S0, puis S2 et S6 puis toutes les 8 semaines (IV)
		<b>Polyarthrite rhumatoïde ***</b>	
		<b>Spondylarthrite ankylosante ****</b>	5 mg/kg S0, puis S2 et S6 puis toutes les 8 semaines (IV)
		<b>Maladie de Crohn *****</b>	5 mg/kg S0 puis S2 et S6 puis toutes les 8 semaines (IV)
		<b>Rectocolite hémorragique *****</b>	
certolizumab pégol, CTZ, (Cimzia®)	Fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant, conjugué à du polyéthylène glycol.	<b>Rhumatisme psoriasique **</b>	400 mg à S0, puis S2 et S4 puis 200 mg toutes les 2 semaines ou 400 mg toutes les 4 semaines (SC)
		<b>Polyarthrite rhumatoïde***</b>	
		<b>Spondylarthrite ankylosante ****</b>	
adalimumab, ADA, (Humira®)	Anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1/ $\kappa$	<b>Psoriasis en plaques*</b>	80 mg S0 puis 40 mg S2 et 40 mg toutes les 2 semaines
		<b>Rhumatisme psoriasique **</b>	40 mg toutes les 2 semaines (SC)
		<b>Polyarthrite rhumatoïde ***</b>	
		<b>Spondylarthrite ankylosante ****</b>	
		<b>Maladie de Crohn *****</b>	80 mg S0 puis 40 mg à S2 et 40 mg toutes les 2 semaines (SC)
<b>Rectocolite hémorragique *****</b>	160 mg à S0 puis 80 mg à S2, puis 40 mg toutes les 2 semaines (SC)		
golimumab (Simponi®)	Anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1/ $\kappa$	<b>Rhumatisme psoriasique **</b>	50 mg 1 fois par mois
		<b>Polyarthrite rhumatoïde***</b>	
		<b>Spondylarthrite ankylosante ****</b>	
		<b>Rectocolite hémorragique *****</b>	
			200 mg à S0 puis, 100 mg à S2 puis 50 ou 100 mg toutes les 4 semaines en SC (poids supérieur ou inférieur à 80kg)

**Tableau 7 : Synthèse des indications, posologies et caractéristiques des anti-TNF $\alpha$ .**

MTX : méthotrexate, CTC : corticothérapie orale, DMARDs : disease modifying anti-rheumatic drugs, 6-MP : 6 mercapto-purine, AZA : azathioprine, CI : contre-indication, SC : sous-cutané, IV : intraveineux, S0 : semaine 0.

\*psoriasis modéré à sévère en échec ou contre-indication ou intolérance aux autres traitements (incluant ciclosporine, MTX et PUVA-thérapie).

\*\*RPso actif modéré à sévère réponse inadéquate aux DMARDs, en association au MTX ou en monothérapie si CI au MTX.

\*\*\*PR active modérée à sévère lorsque la réponse aux DMARDs est insuffisante, en association au MTX (ou en 1ère ligne de traitement pour l'infliximab).

\*\*\*\*SPA active, modérée à sévère en échec des DMARDs.

\*\*\*\*\*MC active modérée à sévère en échec d'un traitement par CTC ou immunosuppresseur bien conduit ou CI.

\*\*\*\*\*RCH active modérée à sévère, en échec ou CI aux traitements par CTC, 6-MP ou AZA.

### (b) Anti-IL12/23

L'ustekinumab (USK) cible la sous-unité p40 commune de l'IL23 et IL40, empêchant l'interaction de l'IL12/23p40 avec le récepteur bloquant la signalisation, différenciation et production cytokinique via les voies Th1 et Th17 (51,58).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
ustekinumab, USK, (Stelara ®)	Anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1/κ ciblant la sous-unité p40 partagée par l'IL12 et l'IL23	<b>Psoriasis en plaques *</b>	45 mg S0, S4 puis 45 mg (SC) toutes les 12 semaines (si poids >100 kg : posologie à 90 mg)
		<b>Rhumatisme psoriasique **</b>	
		<b>Maladie de Crohn *****</b>	1ère dose hospitalière intraveineuse (en fonction du poids, environ 6 mg/kg) puis 90 mg à S8 puis 90 mg toutes les 8 à 12 semaines (SC)

**Tableau 8 : Synthèse des indications, posologies et caractéristiques de l'ustekinumab.**

### (c) Anti-IL17 et anti-IL17R

Le secukinumab et l'ixekizumab ciblent spécifiquement l'IL-17A. Le brodalumab cible le récepteur IL17R et inhibe également les IL17F et E. Le bimekizumab cible les IL17A et F. Deux sont actuellement disponibles : le secukinumab et l'ixekizumab. Le brodalumab (anticorps monoclonal de type IgG2 humanisé) et le bimekizumab (anticorps monoclonal de type IgG1 humanisé) le seront prochainement.

L'IL17A a un rôle clé dans l'activation de l'inflammation, stimule la régulation positive des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, TNFα), des chimiokines (CXCL8, CXCL1, CXCL5) et des métalloprotéinases qui aboutissent principalement au recrutement des granulocytes. L'IL-17A et le TNFα agissent en synergie pour favoriser l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, augmentant ainsi le recrutement des granulocytes aux sites d'inflammation. L'IL17F présente une homologie de structure avec l'IL17A, elle a également une activité pro-inflammatoire chevauchante avec l'IL17A (51,60–64).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
secukinumab (Cosentyx ®)	Anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1/κ	<b>Psoriasis en plaques*</b>	300 mg à S0, S1, S2, S3 et S4 puis 150 mg toutes les 4 semaines (SC)
		<b>Rhumatisme psoriasique**</b>	Psoriasis modéré à sévère concomitant ou réponse inadéquate aux anti-TNFα : 300 mg à S0, S1, S2, S3 et S4 puis 300 mg toutes les 4 semaines ; pour les autres patients : 150 mg à S0, S1, S2, S3 et S4 puis 150 mg toutes les 4 semaines (SC)
		<b>Spondylarthrite ankylosante ****</b>	150 mg à S0, S1, S2, S3 et S4 puis toutes les 4 semaines
ixekizumab (Taltz ®)	Anticorps monoclonal de type IgG4 humanisé	<b>Psoriasis en plaques*</b>	160 mg à S0 puis 80 mg à S2, S4, S6, S8, S10 et S12 puis 80 mg toutes les 4 semaines (SC)
		<b>Rhumatisme psoriasique**</b>	160 mg à S0 puis 80 mg toutes les 4 semaines, pour les patients avec psoriasis concomitant, la posologie recommandée est celle du psoriasis (SC)

**Tableau 9 : Synthèse des indications, posologies et caractéristiques des anti-IL17A.**

### (d) Anti-IL23

Ils ciblent de manière spécifique la sous-unité p19 de l'IL23. En ciblant l'IL23p19, les anti-IL23 vont inhiber la signalisation intracellulaire en aval de l'IL23 nécessaire à la différenciation terminale et à la survie des cellules Th17 et ainsi à l'activation et l'hyperprolifération kératinocytaire (61,65–67). Le guselkumab, le tildrakizumab et le risankizumab sont trois anticorps monoclonaux de type IgG1 $\kappa$  humanisés. Une autorisation de mise sur le marché est attendue prochainement pour le guselkumab (Tremfya ®, dans le traitement du psoriasis en plaques).

### (e) Anti-IL6

Le tocilizumab cible les récepteurs de l'IL-6 (mIL-6R (CD 126) et sIL-6R). L'IL-6 est produite par divers types cellulaires, y compris les cellules T, les cellules B, les monocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et synoviales (59).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
tocilizumab (Roactemra ®)	Anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1 $\kappa$	<b>Polyarthrite rhumatoïde ***</b>	8 mg/kg toutes les 4 semaines (SC ou IV)

**Tableau 10 : Synthèse de l'utilisation du tocilizumab dans la polyarthrite rhumatoïde.**

\*\*\*PR active sévère et évolutive, en association au MTX chez des patients non antérieurement traités par MTX en réponse inadéquate ou intolérance à un ou plusieurs DMARDs ou anti-TNF $\alpha$ .

### (f) Anti-IL1

L'anakinra permet une inhibition compétitive de la liaison de l'IL1 $\alpha$  et de l'IL1 $\beta$  à leur récepteur et une diminution de leur activité. L'IL1 est une capable d'induire des réactions immunes et pro-inflammatoires. L'IL1 $\beta$  est produite par les monocytes, macrophages, cellules dendritiques et peut être induite par d'autres cytokines après un stimulus exogène, comme le TNF $\alpha$ , l'IL18, l'IL1 $\alpha$  ou l'IL1 $\beta$  elle-même (68,69).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
anakinra (Kineret ®)	Forme recombinante d'un agoniste naturel du récepteur à l'IL1	<b>Polyarthrite rhumatoïde ***</b>	100 mg par jour (SC)

**Tableau 11 : Synthèse de l'utilisation de l'anakinra dans la polyarthrite rhumatoïde.**

\*\*\*PR active modérée à sévère, en association au MTX ou en cas de réponse insuffisante au MTX.

### (g) Anti-CD20

Le rituximab cible les lymphocytes B CD20 positifs. La liaison au CD20 entraîne la mort cellulaire via 3 voies immunologiques : activation du complément, interaction avec cellules NK et recrutement des macrophages. Les lymphocytes B peuvent contribuer à l'initiation et au maintien de la cascade inflammatoire par leur action sur la présentation d'antigènes et par la production de cytokines pro-

inflammatoires (IL1-4, -6, -8, -10 -12, TNF $\alpha$ , facteur de croissance endothélial, facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptides citrullinés) (59,69).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
rituximab (Mabthera ®)	Anticorps monoclonal chimérique de type IgG1/ $\kappa$	<b>Polyarthrite rhumatoïde***</b>	Un cycle est constitué de 2 perfusions de 1000 mg (IV) à deux semaines d'intervalle. Il pourra être renouvelé à 24 semaines en fonction de l'activité de la maladie

**Tableau 12 : Synthèse de l'utilisation du rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde.**

\*\*\*PR active modérée à sévère, réponse inadéquate ou intolérance aux DMARDs dont au moins 1 anti-TNF $\alpha$ , en association au MTX.

### (h) CTLA4 mimétiques

En se liant à CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices d'antigène, l'abatacept bloque l'interaction co-stimulatrice avec CD28 sur les lymphocytes T, inhibant ainsi l'activation optimale des lymphocytes T (59,69).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
abatacept (Orencia ®)	Protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du CTLA4 liée à une partie Fc modifiée IgG1.	<b>Rhumatisme psoriasique**</b>	IV : dose à adapter en fonction du poids (10 mg/kg environ) : S0, S2, S4 puis toutes les 4 semaines. SC : 125 mg toutes les semaines
		<b>Polyarthrite rhumatoïde***</b>	

**Tableau 13 : Synthèse des indications, posologies et caractéristiques de l'abatacept.**

\*\*RPso actif modéré à sévère, réponse inadéquate aux DMARDs, en association au MTX. Patients pour lesquels une thérapie systémique additionnelle pour les lésions cutanées de psoriasis n'est pas requise.

\*\*\*PR active modérée à sévère, réponse inadéquate ou intolérance aux DMARDs dont au moins 1 anti-TNF $\alpha$ , en association au MTX.

### (i) Anti-intégrine $\alpha 4\beta 7$

Le vedolizumab inhibe l'adhésion des leucocytes à l'endothélium en bloquant l'interaction entre l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  et MAdCAM1 exprimée sur les vaisseaux sanguins et les ganglions lymphatiques associés à la barrière épithéliale intestinale (57,58,70).

Nom en DCI (commercial)	Structure	Indication	Posologie
vedolizumab (entyvio ®)	Anticorps monoclonal humain recombinant de type IgG1	<b>Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique</b> actives modérées à sévères, réponse insuffisante ou perte de réponse ou intolérance à un traitement conventionnel ou anti-TNF $\alpha$	300 mg en IV, puis à S2, S6 et toutes les 8 semaines

**Tableau 14 : Synthèse de l'utilisation du vedolizumab dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales.**

**Les biosimilaires** ont été développés afin d'élargir l'accès aux soins et d'avoir des options de traitement moins coûteuses (71). Parmi eux, on peut citer l'Inflextra, Remsima, biosimilaires de l'IFX. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant l'efficacité et la tolérance (72).

## **B. Traitement par biothérapie : un surrisque de cancer ?**

### **1) Données de la littérature**

Les anti-TNF $\alpha$  font l'objet de controverses concernant le risque de cancer et de lymphome. En effet, le TNF $\alpha$  est impliqué dans de multiples voies de signalisation dont l'apoptose. Via l'inhibition de l'apoptose, les anti-TNF $\alpha$  pourraient favoriser le développement de lymphomes. Les cytokines de type 1 ou Th1 incluant le TNF  $\alpha$  et l'IFN $\gamma$  prédominent dans les maladies inflammatoires chroniques comme la PR, le psoriasis et la MC. Les cytokines de type 2, ou Th2 prédominent dans la dermatite atopique, l'asthme et les lymphomes. Le blocage de la voie Th1 par les anti-TNF $\alpha$  lèverait ainsi l'inhibition de la voie Th2 permettant ainsi le développement de lymphomes.

Dans des modèles animaux, des résultats contradictoires sur l'inhibition du TNF $\alpha$  dans le développement des cancers reflètent ce paradoxe biologique. Moore et al. (73) ont montré que des souris déficientes en TNF $\alpha$  étaient résistantes à la carcinogénèse cutanée, suggérant que le TNF $\alpha$  est important au développement tumoral. Waterston et al. (74) ont suggéré que l'auto-vaccination par le TNF $\alpha$  dans le modèle de mélanome B16F10 murin réduisait le nombre et la taille des métastases, supposant que le TNF $\alpha$  est impliqué dans le développement et la croissance tumorale. A l'inverse, Larmonier et al. (75) ont montré, dans un modèle expérimental murin, que le TNF $\alpha$  avait un rôle dans la réponse immunitaire anti-tumorale.

**Ces données suggèrent une attention particulière dans l'utilisation des biothérapies et en particulier des anti-TNF $\alpha$ .**

#### **(a) Cancers tous types confondus**

En 2006, Bongartz et al. (76) ont publié une méta-analyse objectivant un surrisque significatif de cancer chez les patients traités par ADA ou IFX pour une PR : RR 3,3 (IC95% 1,2-9,1). Dans cette méta-analyse 9 études avaient été incluses ; 29/3493 patients sous biothérapie ont présenté un cancer, dont 8 lymphomes, 3/1594 patients bionatifs ont développé un cancer (aucun cas de lymphome). Ce résultat était cependant limité par des biais méthodologiques (analyse non ajustée à la durée d'exposition, groupes contrôles non appariés, exclusion de certains essais et de l'ETA).

Les études ultérieures menées ont écarté un surrisque de cancer dans les maladies inflammatoires chroniques.

Le tableau 15 résume les principales études et les risques relatifs (RR)/ hazard ratios (HR)/odds ratios (OR)/incidence ratios par rapport à la population générale (SIR).

Etude	Indication	Biothérapie	Risque de cancer quel que soit son type (OR, RR, HR ou SIR (IC95%))
Burmester et al., 2013 (77)	Psoriasis, MC, PR, SPA, Rps, arthrite juvénile idiopathique	ADA	SIR: PR: 0,93 (0,82-1,06); SPA: 0,51 (0,16-1,19); Rps: 0,68 (0,22-1,59); psoriasis 0,96 (0,65-1,36); MC: 1,52 (0,95-2,31)
Askling et al., 2011*(78)	Psoriasis, MICI, rhumatismes inflammatoires	IFX, ADA, ETA	HR 0,99 (0,61-1,68) hors NMSC
Le Blay et al., 2012*(79)	PR	Certolizumab, golimumab	OR 1,06 (0,39-2,85) hors NMSC
Liu et al., 2014*(80)	PR	IFX, ADA, ETA, golimumab, certolizumab	RR 1,30 (0,8-2,14)
Singh et al., 2016*(81)	PR	IFX, ADA, ETA, certolizumab, golimumab, abatacept, anakinra, tocilizumab, rituximab	Anti-TNF $\alpha$ (9 études) : OR 1,21 (0,63-2,38), toutes les biothérapies (16 études) OR 1,07 (0,68-1,68)
Mariette et al., 2011 (82)	PR, SPA	IFX, ADA, ETA	RR 0,95 (0,85-1,05)
Nyboe Andersen et al., 2014 (83)	MICI	IFX, ADA, certolizumab	RR 1,07(0,85-1,36)
Bonovas et al., 2016 (84)	MICI	IFX, ADA, golimumab, certolizumab, vedolizumab	OR 0,9 (0,54-1,5)
Papp et al., 2013**(85)	Psoriasis	Ustekinumab	SIR 0,98 (0,74-1,29) ***
Leonardi et al., 2011**(85)	Psoriasis	ADA	SIR 0,90 (0,60-1,29) ***
Kimball et al., 2015**(85)	Psoriasis	ETA	SIR 0,78 (0,59-1,00) ***
Menter et al., 2008**(85)	Psoriasis	IFX	SIR 0,39 (0,05-1,42) ***

**Tableau 15 : Principales études concernant le risque de développement d'un cancer quel que soit son type sous biothérapie.**

\* Méta-analyses ; \*\*Revue de la littérature Peleva et al., 2017 ; \*\*\*Par rapport à la population générale des Etats-Unis (SEER : Surveillance Epidemiology and End Results).

### (b)Cancers cutanés hors mélanomes (NMSC)

Les cancers cutanés hors mélanomes représentent principalement les carcinomes épidermoïdes et carcinomes baso-cellulaires. A partir d'une méta-analyse de 76 articles, Askling et al. (78) ont montré un surrisque lié à l'utilisation d'anti-TNF $\alpha$  : HR 2,02 (IC95% : 1,11-3,95). Burmester et al. (77), à partir de l'étude du profil de tolérance de l'ADA sur une période d'exposition de 12 ans, ont des résultats similaires pour le psoriasis, la PR et la MC : SIR 1,76 (IC95% : 1,26-2,39) ; 1,39 (IC95% : 1,19-1,60) ; 2,29 (IC95% : 1,44-3,47) respectivement.

A ce jour, il n'y a pas de surrisque avec l'USK, les anti-IL17 et le vedolizumab (86–88). Peu de données sont disponibles concernant le tocilizumab, le rituximab et l'anakinra.

La prise en compte du risque de carcinome cutané implique en plus, le risque associé à la maladie sous-jacente et les traitements antérieurs ou en cours (photothérapie, thiopurine, ciclosporine)(77,89). D'autre part, lorsqu'on observe la cinétique d'apparition des cancers cutanés, les anti-TNF $\alpha$  ont surtout un rôle révélateur ou promoteur à partir de lésions pré-cancéreuses en début de traitement, dans les premiers mois (89). Ce risque ne paraît pas augmenter avec le temps d'exposition, contrairement à ce que l'on observe avec des immunosuppresseurs comme les anti-calcineurines ou l'azathioprine chez les patients transplantés.

### (c) Mélanomes

Les résultats sont controversés. Certaines études suggèrent un surrisque (77,82,90) ; d'autres suggèrent un rôle protecteur dans la croissance ou la récurrence d'un mélanome pré-existant (91,92). De fortes doses d'anti-TNF $\alpha$  administrées localement ont, de plus, montré une efficacité dans le traitement du mélanome (93,94).

Dans une étude récente menée par Mercer et al. en 2017 (95) à partir de 11 registres rhumatologiques de patients atteints de PR (soit 130315 patients dont 61904 patients exposés à une biothérapie) il n'a pas été mis en évidence de surrisque de développer un mélanome, quelle que soit la biothérapie (anti-TNF $\alpha$  ; tocilizumab ; abatacept et rituximab). Le taux d'incidence (SIR) des mélanomes pour des patients atteints de PR et bionais (en comparaison à la population générale) était de 1,1 (IC95% : 0,49-1,4). Ce taux d'incidence n'était pas modifié lors de l'exposition à un anti-TNF $\alpha$  ou au rituximab : SIR respectifs 1,2 (IC95% : 0,99-1,6) et 1,3 (IC95% : 0,6-2,6).

La cohorte PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) n'a pas objectivé de surrisque significatif de mélanome pour les patients atteints de psoriasis et traités par USK (86,96). Concernant le secukinumab (97) ; le vedolizumab (88) et le tocilizumab (98) il n'existe pas de surrisque significatif de mélanome.

Il n'existe pas de données concernant le risque de mélanome au cours d'un traitement par anakinra. L'IL-1Ra a démontré un effet anti prolifératif in vitro sur les lignées cellulaires cutanées malignes, et in vivo une inhibition de la croissance des greffes de mélanomes humains (99). Un cas de mélanome a été rapporté dans la littérature (100).

### (d) Lymphomes

Le tableau 16 rapporte les résultats des études principales analysant ce risque. Une attention particulière doit être posée sur la **méthodologie des études**. Le nombre d'évènements est rare et le suivi le plus souvent limité, entraînant une possible sous-estimation du risque. A partir des données bibliographiques certains points sont soulevés : le type d'anti-TNF $\alpha$  (101) ; le type de lymphome (101,102) ; les traitements associés (Cf page 50), et la maladie sous-jacente (Cf page 46). En effet, pour une même cohorte de patients il existe un surrisque de développer un lymphome en comparaison à la population

générale, ce surrisque s'efface lorsque l'on compare notre population traitée à une même population bionäive.

**(i) Type d'anti-TNF $\alpha$**

Mariette et al., ont suggéré que l'IFX et l'ADA étaient plus à risque de lymphome en comparaison à l'ETA. Dans leur étude observationnelle déclarative où 38 cas de lymphomes ont été rapportés, il était retrouvé un surrisque de lymphome chez les patients atteints de PR exposés à l'IFX et à l'ADA, en comparaison à la population générale SIR 3,7 (IC95% : 2,6-5,3). Ce risque n'a pas été retrouvé pour les patients exposés à l'ETA : SIR 0,9 (IC95% : 0,4-1,8).

Des résultats similaires ont été rapportés dans seulement 2 études (103,104). Il n'y a pas eu d'autres études et résultats concernant le risque spécifique de lymphome pour les 2 anticorps monoclonaux IFX et ADA.

**(ii) Types de lymphomes apparus sous biothérapies**

La répartition des lymphomes apparus sous biothérapies est comparable entre une population bionäive/exposée (102). Il s'agit principalement de LNH B diffus à grandes cellules (101,102). Deepack et al. (105) ont porté une attention particulière aux LNH à cellules T rapportés sous anti-TNF $\alpha$  et thiopurine. Les 2 sous types plus fréquents rapportés sous anti-TNF $\alpha$  en monothérapie ou en association à une thiopurine étaient les lymphomes T hépatospléniques et les MF/SS.

**(iii) Biothérapies ne ciblant pas le TNF $\alpha$**

Pour l'USK il n'existe pas de surrisque de développer un lymphome en comparaison à la population générale (86). La revue de Blauvelt et al. (106) sur la tolérance du secukinumab incluant l'étude de tolérance du secukinumab de Van De Kerkhof et al. (107) sur 10 études de phase II et de phase III, n'a révélé aucun cas de lymphome. Une méta-analyse a été publiée pour l'abatacept (108), objectivant une incidence pour les lymphomes superposable à celle de la PR, SIR 2,49 (IC95% : 1,14 - 4,73).

L'anakinra ne semble pas interférer avec le risque de lymphome (109). Le védolizumab a montré des profils de tolérance satisfaisants, aucun cas de lymphome n'a été rapporté dans les deux études de tolérance et d'efficacité du vedolizumab, sur 52 semaines (GEMINI 1 (110) et GEMINI 2 (111)). Concernant le tocilizumab, les résultats seraient superposables au surrisque induit par la PR (98).

Etude	Indication	Biothérapie	Description	Risque
Burmester et al., 2013 (77)	Psoriasis, MC, PR, SPA, Rpso, arthrite juvénile idiopathique	ADA	Méta-analyse, 71 études incluses, 12 ans d'exposition	<b>**SIR: PR 2,74 (1,83-3,93)</b> ; SPA 1,93 (0,03-10,7)); Rpso 5,88 (0,66-21,2); Psoriasis 0,63 (0,01-3,49); MC 2,58 (0,29-9,31)
Hellgren et al., 2017 (112)	SPA, Rpso et spondylarthrites indifférenciées	ADA, ETA, IFX, CTZ, golimumab	10 ans d'exposition aux anti-TNF $\alpha$ ; 8703 patients exposés, 28164 bionaiifs	Spondylarthrites indifférenciées : *RR 0,8 (0,14-1,8) ; **RR 0,8 (0,4-1,7) ; Rpso : *RR 1 (0,4-2,7) ; **RR 1,1 (0,4-2,6)
Mariette et al., 2010 (101)	PR, SPA, Rpso, CD, psoriasis, RCH, CD	ADA, ETA, IFX	Cohorte nationale RATIO ; 38 cas de lymphomes entre 2004 et 2006	<b>ETA comme comparateur (même cohorte) : IFX OR 4,1 (1,4-12,5) ; ADA OR 4,1 (1,4-12,5). **SIR : ETA-IFX-ADA 2,4 (1,7-3,2) ; IFX ou ADA 3,7 (2,6-5,3), ETA 0,9 (0,4-1,8)</b>
Mariette et al., 2011 (82)	PR, SPA, Rpso	ADA, ETA, IFX	Méta-analyse, 21 études incluses	<b>*RR 1,11 (0,7-1,21) ; ** SIR 2,55 (1,95-3,17)</b> , résultats combinés à partir de 4 études
Kay et al., 2015 (113)	PR, SPA, Rpso	Golimumab	Méta-analyse : 6 études	Golimumab 100 mg/mois <b>**SIR 6,69 (2,45-14,56)</b> ; golimumab 50 mg/mois <b>**SIR 1,71 (0,04-9,55)</b>
Mercer et al., 2017 (114)	PR	ADA, ETA, IFX	Suivi entre 3 et 10 ans, 11931 patients exposés / 3367 patients bionaiifs	*HR 1,00 (0,56-1,80)
Lopez-Olivio et al., 2012 (115)	PR	ADA, ETA, IFX, CTZ, golimumab	Méta-analyse, 63 études incluses	*OR 2,14 (0,55-8,38), OR calculé à partir de 10 études
Bykerk et al., 2015 (116)	PR	CTZ	Méta-analyse : 10 études incluses	<b>**SIR 1,81 (0,59-2,43)</b>
Rubbert Roth et al., 2016 (98)	PR	Tocilizumab	Cohorte de 4009 patients, durée moyenne de traitement 4 ans	<b>**SIR 3,98 (1,07-10,18)</b>
Siegel et al., 2009 (117)	CD	IFX, ADA, CTZ	Méta-analyse ; 26 études incluses	<b>**SIR 3,23 (1,5-6,9)</b> : IFX + traitement immunomodulateur, résultats <b>**SIR anti-TNF<math>\alpha</math></b> seuls : analyses de sous-groupes en fonction du type d'étude : RCT 2,6 (0,19-35,17) ; études de cohorte 2,3 (0,44-22,71)
Lichenstein et al., 2014 (118)	CD	IFX	Registre américain TREAT : 6273 patients dont 3420 patients sous IFX - suivi moyen 7,6 ans	*RR 0,98 (0,34-2,82) ; <b>**SIR 2,01 (0,87-3,95)</b>
Khan et al., 2013 (119)	RCH	IFX	Cohorte nationale de 36 891 patients dont 251 patients avec IFX dont 177 IFX + thiopurine, 74 IFX seul	*RR (IFX+ thiopurine) 6,2 (0,8-44,2), IFX seul : pas de cas de lymphome
Kimball et al., 2015 (120)	Psoriasis	ETA	Registre OBSERVE - 5 : 5 ans de suivi, 2510 patients	<b>**SIR 2,01 (0,24-7,27)</b>
Papp et al., 2013 (86)	Psoriasis	USK	Cohorte de 3117 patients, 5 ans de suivi, 2 cas de lymphomes	<b>**SIR 0,80 (0,10-2,91)</b>

**Tableau 16 : Analyse de la littérature concernant les lymphomes apparus sous biothérapies.**

\* Calcul réalisé en comparaison à une même population mais bionaiive, \*\*calcul réalisé en comparaison à la population issue des données SEER (Surveillance, Epidemiology and End Result, programme de surveillance des Etats-Unis). RCT : étude randomisée contrôlée.

L'évaluation du risque de lymphome sous biothérapie semble complexe et nécessite la prise en compte de différents facteurs comme le risque induit par la maladie elle-même, mais également les traitements immunosuppresseurs en cours ou antérieurs. En effet, les patients candidats à une biothérapie sont le plus souvent ceux porteurs d'une forme sévère ou évolutive de la maladie ou en échec des traitements hors biothérapies (notamment ciclosporine, méthotrexate, thiopurine).

## **2) Un processus plurifactoriel ?**

### **(a) Impact des maladies inflammatoires chroniques**

#### **(i) Rhumatismes inflammatoires chroniques**

Le risque de cancer dans les rhumatismes inflammatoires a principalement été étudié dans la PR.

#### ***Cancers tous types confondus***

Sur une étude de 5 ans, Abasolo et al. (121) n'ont pas mis en évidence de surrisque significatif de développer des cancers tous types confondus, en comparaison à la population générale (SIR 1,23 (IC95% : 0,78-1,85)). En étudiant les cancers en fonction de leurs sous types (en dehors des NMSC), les patients atteints de PR sont plus à risque de cancer du poumon (SIR 3,25 (IC95% : 1,4-7,1)) et d'hémopathies : LNH : SIR 5,4 (IC95% : 1,1-15,7) et leucémies SIR 8,8 (IC95% : 2,4-22,6), en comparaison à la population générale. Les facteurs significativement associés à la survenue des cancers sont : le sexe masculin, la durée de la maladie supérieure à 5 ans, une perte de 2 points de la valeur seuil d'hémoglobine, un taux de leucocytes supérieur à 3000/mm<sup>3</sup> et une exposition antérieure à l'azathioprine, au cyclophosphamide ou au chlorambucil.

#### ***Carcinomes cutanés hors mélanome***

Les patients porteurs d'une PR sont plus à risque de développer des carcinomes cutanés (122). En comparant une population de patients atteints de PR à la population générale : HR pour les carcinomes baso-cellulaires estimé à 1,22 (IC95% : 1,07-1,41) et pour les carcinomes épidermoïdes : HR 1,88 (IC95% : 1,74-2,03). Ce risque est associé à l'utilisation d'une corticothérapie, d'anti-TNF $\alpha$  seul ou en association au méthotrexate (122,123).

#### ***Mélanomes***

Les résultats sont controversés chez les patients atteints de PR (90). Dans une large étude de cohorte (patients issus du groupe d'étude EULAR Registers and Observational Drug Studies), Mercer et al. (95) n'ont pas montré de surrisque de mélanome en comparaison à la population générale pour des patients bionäifs SIR 1,1 (IC95% : 0,9-1,4).

## ***Lymphomes***

Les patients atteints de PR ont un surrisque de développer un lymphome en comparaison à la population générale. Landgren et al. (124) ont mis en évidence un risque significatif de LH à 2,7 (OR 2,7 (IC95% : 1,9-4,0)). L'étude de Smedby et al. (125) a montré des résultats significatifs à partir d'une cohorte de 3055 patients atteints de LNH où 126 étaient porteurs d'une PR. Le risque était estimé à 1,5 fois, (OR 1,5 (IC95% : 1,1-1,9)) et augmenté pour les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) (OR 1,8 (IC95% : 1,2-2,6)).

Baecklund et al. (126) ont identifié 378 cas de lymphomes survenus entre 1964 et 1995 à partir de 74651 patients atteints de PR. Ils ont montré que le risque était corrélé à l'activité de la maladie : OR 7,7 (IC95% : 4,8-12,3) pour une activité modérée et 71,3 (IC95% : 24,1-211,4) pour une activité sévère, en comparaison à des patients atteints de PR avec une activité faible. Concernant le type de lymphome, la plus forte association était retrouvée avec les LBDGC : OR 93,7 (IC95% 11,8-747,3). Ces lymphomes n'étaient associés que dans 12% des cas à l'infection EBV. Il n'y avait pas de risque significatif entre la survenue des lymphomes et les DMARDs.

## ***Spondylarthrite ankylosante et rhumatisme psoriasique :***

Le risque de cancer chez les patients atteint de SPA ou de Rpso reste incertain. A partir d'une étude de cohorte de 7629 patients atteints de SPA et de 15929 atteints de Rpso, Hellgren et al. (127) n'ont pas identifié de surrisque de lymphome chez les patients atteints de SPA : HR 0,9 (IC95% : 0,5-1,6) et de Rpso : HR 1,3 (IC95% : 0,9-1,9).

### **(ii) Psoriasis**

## ***Cancers tous types confondus***

L'étude de la survenue des cancers chez les patients atteints de psoriasis est plurifactorielle et implique plusieurs facteurs en plus de l'inflammation chronique comme les traitements locaux ou systémiques et les comorbidités (alcool, tabac, syndrome métabolique, MC, athérosclérose) (128). La méta-analyse de Pouplard et al. (129) réalisée à partir de 11 études précise ce risque de cancer : les patients atteints de psoriasis ont un surrisque de développer un cancer quel que soit son type hors NMSC : SIR 1,16 (IC95% : 1,17-1,25). Il existe une association significative avec différents types de cancers solides : poumons (SIR 1,52 (IC95% : 1,35-1,71)) ; voies aérodigestives supérieures (SIR 3,05 (IC95% : 7,74-5,32)) ; urinaires (SIR 1,31 (IC95% : 1,11-1,55)) ; digestifs (SIR 1,90 (IC95% : 1,48-2,44)) et seins (SIR 1,15 (IC95% : 1,02-1,29)). Ceci peut suggérer des facteurs de risque communs.

### ***Carcinomes cutanés***

Les patients psoriasiques sont significativement plus à risque en comparaison à la population générale : SIR 5,31 (IC95% : 2,63-10,71) (129). Les traitements antérieurs comme la PUVA-thérapie, les anti-TNF $\alpha$  et la ciclosporine sont significativement associés à une augmentation de ce risque (77,130).

### ***Mélanomes***

Les patients psoriasiques ne semblent pas plus à risque de mélanome, bien que les résultats divergent (131). Pouplard et al. n'ont pas objectivé de résultat significatif : SIR 1,07 (IC95% : 0,85-1,36) (129).

### ***Lymphomes***

Certaines études ont trouvé une association significative avec un HR/RR de 1,35 (IC95% : 1,77-1,55) à 7,95 (IC95% : 74,94-12,79) (129,132–134). D'autres ne retrouvent pas cette association (130,135,136).

En 2003, Gelfand et al. (137) suggèrent un surrisque de lymphome chez les patients atteints de psoriasis âgés de plus de 65 ans : RR 2,95 (IC95% : 1,83-4,76). En 2006 (133), les mêmes auteurs ont étudié ce risque dans une large cohorte (153197 patients avec psoriasis dont 3994 avec un psoriasis sévère et 765950 patients indemnes psoriasis). Un surrisque de lymphome tous types confondus a été mis en évidence pour les psoriasis de forme modérée à sévère : HR 1,34 (IC95% : 1,16-1,54) et 1,59 (IC95% : 0,88-2,89) respectivement. Pour les LNH : HR 1,15 (IC95% : 0,97-1,37) pour les psoriasis modérés et HR 0,7 (IC95% : 0,28-1,96) pour les psoriasis sévères. L'association la plus forte était pour les LH (HR 1,48 (IC95% : 1,05-2,08) et pour les LCT (HR 4,34 (IC95% : 2,84-6,52)). Concernant les LH, les HR pour les psoriasis modérés et sévères étaient respectivement de 1,42 (IC95% : 1-2,02) et 3,18 (IC95% : 1,01-9,97) et pour les LCT, ils étaient respectivement de 4,10 (IC95% : 2,70-6,23) et 10,75 (IC95% : 3,98-29,79). Pour les LCT l'association semblait d'autant plus importante que le psoriasis était sévère. Cette étude présentait cependant quelques limites : les patients avec un psoriasis sévère ne représentaient seulement que 2,6% de la population et ils correspondaient à ceux qui avaient reçu un traitement systémique. La méthode utilisée ne permettait pas d'exclure un MF pris à tort pour un psoriasis ou d'évaluer l'impact des traitements associés.

En 2017, Kamstrup et al (138) ont mené une autre étude de cohorte sur 5 ans concernant 58138 patients atteints de psoriasis ; ils retrouvent cette association psoriasis sévère - LCT. Les patients étaient plus à risque de LH : HR 1,50 (IC95% : 1,01 -2,23), le risque de LNH était significatif pour les patients atteints de psoriasis sévère HR 1,64 (IC95% : 1,12-2,40). L'association la plus forte était retrouvée pour les LCT chez les patients atteints de psoriasis avec un traitement systémique : HR 13,63 (IC95% : 6,72-27,64)

D'autres études ultérieures ont suggéré un surrisque LCT-psoriasis et notamment pour les MF (139–141).

Les patients atteints de psoriasis sévères semblent plus à risque de LNH et en particulier de LCT. Plusieurs facteurs semblent associés dans l'établissement de ce risque, comme la proportion d'erreurs diagnostiques (MF pris à tort pour un psoriasis), le chevauchement possible dans la physiopathologie des LCT et du psoriasis et l'influence des traitements systémiques.

### **(iii) Maladies inflammatoires chroniques intestinales : MC et RCH**

#### ***Cancers gastro-intestinaux***

Ils sont significativement augmentés dans cette population comme cela a été montré par des méta-analyses, des registres nationaux et des centres de référence (142–146). Le SIR en comparaison à la population générale, estimé dans la méta-analyse de Lutgens et al.(147) est 1,7 (IC95% : 1,2-2,2), celui estimé à partir de la cohorte nationale française CESAME (144) (Cancers et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales en France, 3 ans de suivi 2004-2007) est à 2,2 (IC95% : 1,5-3,0). Le risque de cancer colorectal toutes localisations confondues varie selon les études pour les patients atteints de MC, mais ce risque est significatif pour les localisations coliques (SIR 2,97 (IC95% : 1,08-6,46)) (148). Les facteurs de risque de cancer colorectal chez les patients atteints de MICI sont la durée de la maladie, l'étendue de la maladie, l'association avec la cholangite sclérosante primitive, les antécédents familiaux et le jeune âge au début de la maladie (149–151). Les patients atteints de MC ont de plus, un surrisque d'adénocarcinome de l'intestin grêle en comparaison à la population générale : SIR 27,1 (IC95% : 14,9-49,2).

#### ***Cancers cutanés, carcinomes et mélanomes***

Les patients avec MICI ont un risque spécifique du fait des traitements immunosuppresseurs. Ce risque est estimé à 1,64 (IC95% : 1,51-1,78), en comparaison à une population non atteinte de MICI, et il est d'autant plus important lorsque l'on considère les patients avec un traitement par thiopurine depuis plus d'un an : OR 4,27 (IC95% : 3,08-5,92) (152). Il a également été rapporté une augmentation du risque de mélanome chez les patients atteints de MICI en comparaison à la population générale : RR 1,29 (IC95% : 1,09-1,53). Ce risque est significatif pour les patients atteints de MC : RR 1,45 (IC95% : 1,13-1,85) mais pas pour ceux atteints de RCH : RR 1,13 (IC95% : 0,89-1,42) (153).

#### ***Lymphomes***

Deux types de lymphomes sont à distinguer dans cette population de patients : ceux primitivement gastro-intestinaux et ceux de localisation secondaire gastro-intestinale.

A partir de la cohorte nationale française CESAME, Sokol et al. (154) ont étudié spécifiquement les lymphomes primitivement digestifs associés aux MICI sur une période d'exposition de 5 ans : 19486 patients étaient inclus dans la cohorte : 60,3% des patients avec une MC, 39,7 % avaient une RCH ou une MICI non spécifiée. Quatorze cas de lymphomes ont été rapportés, tous LNH à cellules B. En

comparaison à la population générale le risque était significatif : SIR 17,51 (IC95% : 6,43-38,11), et majoré par l'utilisation d'une thiopurine SIR 49,52 (IC95% : 13,49-126,8). Parmi ces lymphomes, 45% étaient associés à l'EBV.

Concernant les autres types de lymphomes, extra-digestifs, il s'agit principalement de LNH à cellules B, avec un surrisque significatif pour la MC : SIR 1,55 (IC95% : 1,2-2,0) (155). Pour les patients avec RCH le risque n'est pas significatif, ils sont plus à risque de leucémie, SIR 2,0 (IC95% : 1,31-3,06) (156). Les facteurs de risque spécifiques de lymphome identifiés chez les patients atteints de MICI sont l'inflammation chronique locale et l'immunosuppression (157). On distingue les lymphomes non attribuables au traitement, principalement des LBDGC et lymphomes folliculaires ; et ceux attribuables au traitement. En effet l'immunosuppression induite par l'utilisation de thiopurine est un surrisque significatif de développer un lymphome (HR 5,26 (IC95% : 2,0-12,6)) (158). Ces lymphomes ont des caractéristiques des lymphomes type post-transplantation, il s'agit principalement de lymphomes EBV+, de lymphomes post-monucléose infectieuse et de lymphomes T hépatospléniques (157,159).

Les autres types principaux types cancers rapportés en lien avec l'inflammation et l'immunosuppression, sont les cancers et dysplasies du col utérin induites par l'HPV et les cancers urinaires (160).

## **(b) Impact des traitements immunosuppresseurs**

### **(i) Traitements « conventionnels » DMARDs**

Il s'agit du méthotrexate, leflunomide, hydroxychloroquine, sulfasalazine, sels d'or, azathioprine, chlorambucile, chloroquine, ciclosporine, cyclophosphamide, mycophenolate mofétil, minocycline, penicillamine, tacrolimus et tofacitinib. La ciclosporine et les thiopurines sont développées de manière indépendante ci-dessous.

Aucune donnée ne suggère une augmentation formelle du risque de cancer tous types confondus (161), exception faite pour le MTX augmentant le risque de carcinome cutané lorsqu'il est associé à un anti-TNF $\alpha$  : HR 1,49 (IC95% : 1,03-2,16) (162). Les DMARDs ne modifient pas le risque de lymphome pour une population atteinte de PR (126). En ce qui concerne le MTX, il est associé à une augmentation du risque de LNH EBV+, cependant, il ne modifie pas le risque de lymphome, tous types confondus. Des cas de rémission spontanée de LNH EBV+ ont été rapportés, avec l'arrêt du MTX (163–165).

*Il est à noter que cette population, traitée par DMARDs correspond au « groupe contrôle bionäif » utilisé dans les études comparatives.*

### **(ii) Ciclosporine**

La ciclosporine (CsA) inhibe à la fois l'activation et la prolifération lymphocytaire T, en diminuant les lymphocytes T CD4 activés, la production d'IL2 et de cytokines pro-inflammatoires. Elle est principalement associée à un risque de carcinome cutané et de lymphoprolifération.

### ***Carcinomes cutanés***

Paul et al. (130) dans une étude observationnelle sur 5 ans concernant 1252 patients atteints de psoriasis et traités par ciclosporine, ont montré que 3,8 % des patients présentaient un cancer, dont 49 % de cancers cutanés, pour la majorité des carcinomes épidermoïdes. Les patients exposés à la ciclosporine avaient 2 fois plus de risque de développer un cancer tous types confondus, en comparaison à la population générale : SIR 2,1 (IC95% : 1,6-2,9). Ce risque était d'autant plus important pour les cancers cutanés et notamment pour les carcinomes épidermoïdes SIR 24,6 (IC95% : 13,8-40,7). Les facteurs associés étaient une exposition à la ciclosporine supérieure à 2 ans et un traitement antérieur par PUVA-thérapie.

### ***Lymphomes***

Le risque de lymphoprolifération avec le traitement par ciclosporine est connu chez les patients transplantés (166–168). Il s'agit principalement de LNH et de sarcomes de Kaposi. Les facteurs de risque associés sont : la transplantation cardiaque, l'usage d'un traitement d'induction avec sérum anti-lymphocytaire ou OKT3 et l'association de l'azathioprine à la ciclosporine. La diminution de l'immunosuppression permet une régression des LNH dans certains cas. Concernant les LCP apparus sous ciclosporine il s'agit principalement de LCT et l'indication de la ciclosporine est généralement une dermatose inflammatoire chronique. En favorisant le passage de la voie Th1 à la voie Th2, l'immunosuppression iatrogène permet la progression des lymphomes cutanés T et particulièrement des mycosis fongoïdes et syndrome de Sézary (167).

### **(iii) Thiopurines**

Les thiopurines (azathioprine et 6-mercaptopurine) sont surtout utilisées pour leurs propriétés anti-inflammatoires dans le traitement des MICI. Elles sont associées à une majoration du risque de lymphome et de NMSC.

### ***Carcinomes cutanés***

A partir de la cohorte nationale CESAME, Peyrin-Biroulet et al. (169) ont montré qu'il existait un surrisque de carcinome cutané en cas de traitement par thiopurine soit en cours : HR 5,9 (IC95% : 2,1-16,4), soit antérieur HR 3,9 (IC95% : 1,3-12,1). Le risque augmente également de manière significative avec la durée d'exposition.

### ***Lymphomes***

Beaugerie et al. (158) ont étudié dans la cohorte nationale CESAME, la survenue des lymphomes sur une période de 3 ans pour des patients avec MICI traités ou non par thiopurine : 23 cas de lymphomes ont été rapportés, 22 cas de LNH et 1 cas de LH. Quinze cas sont survenus chez des patients avec traitement par thiopurine (14 LNH et 1 LH), il s'agissait principalement de lymphomes de type post-

transplantation. Les patients avec un traitement par thiopurine avaient un risque 5 fois supérieur de développer un lymphome en comparaison avec les patients non traités par thiopurine : HR 5,26 (IC95% : 2,2-12,6). Les facteurs associés à ce risque étaient un âge avancé, le sexe masculin et la durée d'évolutivité de la maladie. Les thiopurines sont cytotoxiques pour les lymphocytes T NK limitant la prolifération des lymphocytes B infectés par l'EBV. Ce processus pourrait être le principal mécanisme de lymphomagénèse chez ces patients.

Le lymphome T hépatosplénique est une forme rare et agressive de lymphome avec une évolution fatale. Peu de cas ont été rapportés, le plus souvent, ils étaient associés à une immunosuppression post-transplantation et recevaient un traitement par thiopurine (170). Des cas ont été rapportés spécifiquement dans la population atteinte de MICI où l'utilisation des thiopurines est associée à un anti-TNF $\alpha$ . Très peu des cas ont été rapportés dans les populations rhumatologiques et dermatologiques (170). A partir des registres de la FDA et de la base de données MEDLINE, Deepack et al (105) ont identifié 100 cas de LNH de type T : 68 apparus sous une combinaison anti-TNF $\alpha$  + immunomodulateur ou immunosuppresseur et 32 apparus sous anti-TNF $\alpha$  en monothérapie. Le lymphome T hépatosplénique était le sous-type le plus fréquent (29 cas / 100 dont 20 patients MICI) avec le syndrome de Sézary. Les risque de LNH de type T était significativement associé à un traitement par thiopurine (RR >5 (IC95% : 4,98-354)), ce risque augmentant lors de l'association avec un anti-TNF $\alpha$  (RR > 8 (IC95% : 8,32-945)).

Le risque de lymphome chez les patients avec une MICI sous anti-TNF $\alpha$  et/ou thiopurine a été étudié dans une cohorte nationale française de 189289 patients où 94928 patients ont été exposés à un anti-TNF $\alpha$  et /ou thiopurine (171). Le suivi moyen était de 6,7 ans. Trois cent trente-six cas de lymphomes ont été identifiés, principalement LNH de type B. En comparaison à la population non exposée, les thiopurines et les anti-TNF $\alpha$  étaient associés à un risque significatif de lymphome (HR 2,60 (IC95% : 1,96-3,44) et 2,41 (IC95% : 1,60-3,64) respectivement). Ce risque est largement augmenté en combinant les 2 traitements HR 6,11 (IC95% : 3,46-10,8). Le même surrisque était confirmé au sein des populations exposées en comparant la bithérapie et la monothérapie thiopurine (HR 2,35 (IC95% : 1,31-4,22)) ou anti-TNF $\alpha$  (HR 2,53 (IC95% : 1,35-4,77)).

### **C. Synthèse**

Les biothérapies sont à l'heure actuelle largement prescrites dans les maladies inflammatoires rhumatologiques, gastroentérologiques et dermatologiques.

L'étude de la carcinogénèse et de la lymphomagénèse chez les patients sous biothérapies doit prendre en compte le risque induit par la pathologie sous-jacente et par les traitements immunosuppresseurs en cours ou antérieurs.

Les données de la littérature concernent essentiellement les anti-TNF $\alpha$ . Il n'existe pas de surrisque concernant les cancers tous types confondus en dehors des carcinomes cutanés.

L'étude des lymphomes est complexe car ce sont des événements rares, et le suivi est le plus souvent limité, entraînant une possible sous-estimation du risque. Les principaux types de lymphomes rapportés sont des LNH de type B. Concernant les sous-types de LNH de type T, les lymphomes T hépatospléniques et MF/SS prédominent.

### III. Lymphomes cutanés primitifs et biothérapies

#### A. Revue de la littérature

La revue de la littérature a été réalisée à partir des données Pubmed en utilisant les termes suivants : ("mycosis fungoides" OR "cutaneous lymphoma" OR "lymphomatoïd papulosis" OR "sezary syndrome" OR "lymphoma") AND ("anti-tumor necrosis factor-alpha" OR "TNF inhibitors" OR adalimumab OR etanercept OR infliximab OR abatacept OR vedolizumab OR tocilizumab OR anakinra OR certolizumab OR golimumab OR secukinumab OR ixekizumab OR ustekinumab).

Aucun filtre n'a été appliqué, les cas recueillis étaient ceux publiés jusqu'au 01/05/2018.

Nous avons identifié 53 cas de LCP apparus sous biothérapies publiés : 51 cas de LCT et 2 cas de LCB.

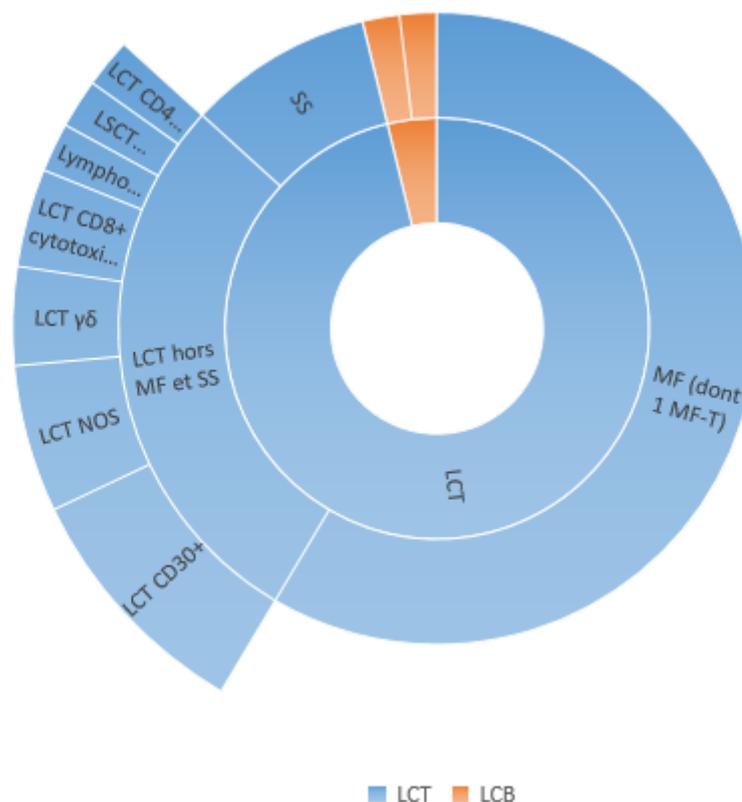
Homme/Femme		34/19	
Age moyen au diagnostic (années)		44	
Indication de la biothérapie	Dermatologique	27	
	Extra-dermatologique <sup>§</sup>	26	
Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome cutané	Anti-TNF $\alpha$	Etanercept	14
		Infliximab	13
		Adalimumab	18
		Non spécifié	3
	Anti-IL12/23	4	
	Anti-IL17	1	
Type de lymphome cutané	Mycosis fongoïde	30	
	Mycosis fongoïde transformé	1	
	Syndrome de Sézary	5	
	LCT hors MF et SS	15	
	Lymphome cutané B	2	
Prise en charge du lymphome cutané	Abstention thérapeutique	5	
	Traitement spécifique	Local : 7 ; Systémique : 34	
	Non spécifié	7	
Attitude vis-à-vis de la biothérapie	Arrêt	49 (dont 1 changement de classe d'anti-TNF $\alpha$ )	
	Poursuite	1	
	Non spécifié	3	

**Tableau 17 : Données démographiques et cliniques des lymphomes cutanés primitifs apparus sous biothérapies identifiés dans littérature.**

<sup>§</sup> SPA (n=5) ; PR (n=13) ; RPso (n=1) ; MC (n=4) ; sarcoïdose (n=1) ; connectivite indifférenciée (n=1) ; polyarthrite juvénile (n=1).

Il s'agissait principalement de cas isolés et de deux petites séries : l'une de 8 patients qui avaient développé des MF au cours d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  (176), la deuxième décrivant 22 LCP apparus sous anti-TNF $\alpha$  (178).

La biothérapie principale est un anti-TNF $\alpha$  (90%) indépendamment du type de LCP. Les indications des biothérapies étaient dermatologiques pour 27 cas, principalement des psoriasis (n= 22). Les autres indications étaient surtout rhumatologiques (PR, SPA, RPso, polyarthrite juvénile) et digestives (MICI).



**Figure 10 : Représentation de la répartition des lymphomes cutanés apparus sous biothérapies, à partir des données issues de la littérature.**

**LCT n = 51 :** MF (dont 1 MF-T) n = 31 ; SS n = 5

**LCT hors MF et SS n = 15 :** LCT CD30+ n = 5 ; LCT NOS n = 3 ; LSCT type panniculite  $\alpha\beta$  n = 1 ; LCT  $\gamma\delta$  n = 2 ; LCT CD8+ cytotoxique n = 2 ; LCT CD4 + pléomorphe à petites et moyennes cellules n = 1 ; Lymphome / Leucémie à cellules T de l'adulte n = 1.

**LCB n = 2 :** LCB-ZM n = 1 ; LCB-CF n = 1

## 1) Lymphomes cutanés T

**Les lymphomes cutanés T épidermotropes prédominent avec une large proportion de MF : 31 cas ont été rapportés dont 1 MF transformé et 1 MF associé à une papulose lymphomatoïde.**

Parmi les 31 patients avec un MF, 26 avaient des antécédents dermatologiques, il s'agissait de psoriasis (n=19), d'eczéma (n=1) et de dermatoses non étiquetées (n=6). Le délai moyen était de 9,3 mois (0,1-29) (calcul réalisé à partir des données de 24 patients).

Si l'on distingue les patients avec un MF selon le stade :

-Pour les **15 MF de stades limités ou précoces ( $\leq$  T2 ou IIA)**, l'indication de la biothérapie était dermatologique pour 8 (53%) d'entre eux.

-Pour les **13 MF stade de stades avancés ( $\geq$ T3 ou IIB)**, l'indication de la biothérapie était encore plus souvent dermatologique avec 10 patients (77%) ; 6 psoriasis, 1 eczéma, 3 érythrodermies non étiquetées. Le délai moyen d'apparition était alors sensiblement plus court à 6,5 mois (0,5-24) (calcul réalisé à partir des données disponibles pour 7 patients).

Pour 3 patients le stade du MF n'était pas évaluable à partir de la description des cas (172–174). Les indications des biothérapies étaient dermatologiques pour 2 patients atteints de psoriasis et d'une dermatose frontière entre eczéma et psoriasis ; le 3<sup>ème</sup> patient recevait une biothérapie pour une SPA.

La biothérapie a été arrêtée pour tous. Une rémission partielle (RP) ou complète (RC) avec un traitement spécifique était obtenue chez 23 patients. Une patiente a eu une rémission complète et spontanée du MF à l'arrêt de l'IFX, sans traitement spécifique (175).

Deux patients ont présenté une progression du MF : l'un a rapidement évolué en MF transformé et tumoral, le patient avait été exposé 25 mois à la ciclosporine avant le traitement par infliximab (patient 3 (176)) ; le deuxième patient est décédé d'une progression de son MF (patient 6, (173)).

Deux patients ont été perdus de vue dans le suivi (173), l'évolution n'était pas évaluable à partir de la description des cas pour 3 patients (172,174,177).

**Cinq syndromes de Sézary ont été rapportés.**

Trois des patients avaient des antécédents dermatologiques (psoriasis, n=2 ; eczéma, n=1). L'indication de la biothérapie était dermatologique pour 2 patients (psoriasis), et extra-dermatologique pour les 3 autres (une PR, une SPA et un Rpso). Quatre des patients recevaient un anti-TNF $\alpha$ . Le délai moyen d'apparition était de 18,5 mois (15-24).

La biothérapie a été arrêtée pour tous. Une RP avec un traitement spécifique a été obtenue pour 4 des patients. Un patient est décédé 3 mois après le diagnostic du syndrome de Sézary (178).

Auteur, année de publication	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	Stade	Traitements immunomodulateurs antérieurs/ exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge-traitement	Evolution/recul suivi mois
Nikolaou et al, 2015 (4) (176)	H/73	Psoriasis	Psoriasis	ADA	4	IA	CsA/12	Oui	Systémique	RC
Nikolaou et al, 2015 (8) (176)	F/44	PR	Psoriasis	ADA	12	IA	ETA/12	Oui	NP	RP/11
Nikolaou et al, 2015 (2) (176)	H/71	Psoriasis	Psoriasis	IFX	2	IA	MTX/36 ; CsA/10	Oui	Local	RC
Martinez-Escala et al, 2018 (8) (173)	F/72	PR	Non	ETA	12	IA	Aucun	Oui	Local et systémique	RC/137
Lourari et al, 2009 (175)	F/62	PR	NP	IFX	29	IA	MTX	Oui	Aucun, rémission à l'arrêt du traitement	RC/15
Martinez-Escala et al, 2018 (9) (173))	H/21	Psoriasis	Psoriasis	ADA	20	IA	Aucun	Oui	Local et systémique	RP/27
Nikolaou et al, 2015 (5) (176)	F/73	Psoriasis	Psoriasis	ETA	12	IB	MTX	Oui	Local et systémique	RC
Nikolaou et al, 2015 (3)	H/67	Psoriasis	Psoriasis	IFX	3	IB	CsA/25	Oui	NP	Progression
Nikolaou et al, 2015 (6) (176)	H/68	Psoriasis	Psoriasis	ADA	15	IB	MTX/7 ; CsA/2	Oui	Local	RP
Nikolaou et al, 2015 (7) (176)	H/73	Psoriasis	Psoriasis	IFX	5	IB	CsA/10	Oui	Systémique	RC/12
Martinez-Escala et al, 2018 (13) (173)	H/49	Psoriasis	Psoriasis	ADA	24	IB	Aucun	Oui	Systémique	RC/20
Lourari et al, 2009 (175)	F/74	PR	NP	ETA	2	IB	NP	Oui	Local	RP
Dalle et al, 2005 (179)	H/40	SPA	NP	ADA	7	IB	NP	NP	Local et systémique	RP
Berthelot et al, 2008 (180)	H/54	MC	Psoriasis	IFX	0,1	IB	Efalizumab/12	Oui	Local	RP
Chuang et al, 2008 (181)	F/61	PR	Dermatose non étiquetée	ETA	6	IB	MTX	Oui	Local et systémique	RP

**Tableau 18 : MF apparatus sous biothérapies, revue de la littérature, stades  $\leq$  IIA.**

NB : le délai correspond au temps écoulé (mois) entre le début de la biothérapie et le diagnostic du lymphome cutané.

Auteur, année de publication	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	Stade	Traitements immunomodulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge-traitement	Evolution/recul mois
Nikolaou et al, 2015 (1) (176)	H/51	SPA	Psoriasis	ETA	24	IIB	IFX/52	Oui	Systémique	RP/12
Martinez-Escala et al, 2018 (4) (173)	H/72	PR	Dermatose non étiquetée	Anti-TNF $\alpha$	NP	IIB	ADA ; ETA ; IFX ; léflunomide ; AZA ; sulfasalazine	Oui	Local et systémique	RP/12
Martinez-Escala et al, 2018 (5) (173)	F/29	Psoriasis	Psoriasis	USK	NP	IIB	MTX, ADA	Oui	Local et systémique	RP/24
Martinez-Escala et al, 2018 (6) (173)	F/76	Psoriasis	Psoriasis	ETA	6	IIB	Aucun	Oui	Systémique	Progression et décès/31
Martinez-Escala et al, 2018 (7) (173)	H/63	Psoriasis	Psoriasis	ETA	2	IIB	MTX	Oui	Local et systémique	RP/26
De et al, 2017 (177)	H/43	Psoriasis	Psoriasis	Secukinumab	1.1	IIB	MTX, CsA ; ETA/60 ; Efalizumab	Oui	Systémique	NP
Lafaille et al, 2009 (182)	H/47	SPA	Psoriasis	ETA	NP	IIB	MTX	Oui	Local et systémique	RP
Martinez-Escala et al, 2018 (10) (173)	F/64	Erythrodermie non étiquetée	Erythrodermie non étiquetée	Anti-TNF $\alpha$	NP	IIIA	ADA ; IFX ; MTX ; CTC	Oui	Local et systémique	RC/96
Martinez-Escala et al, 2018 (11) (173)	H/66	Eczéma	Eczéma	IFX	NP	IIIA	MTX	Oui	Local et systémique	RP/24
Martinez-Escala et al, 2018 (14) (173)	H/75	Erythrodermie non étiquetée	Erythrodermie non étiquetée	ADA	NP	IIIA	CTC	Oui	PDV	PDV
Martinez-Escala et al, 2018 (12) (173)	H/58	Psoriasis	Psoriasis	ADA	4	IVA	Aucun	Oui	Local et systémique	RP/6
Martinez-Escala et al, 2018 (16) (173)	H/41	Erythrodermie non étiquetée	Erythrodermie non étiquetée	ETA	8	IVA	IFN ; Thalidomide ; AZA	Oui	Systémique	RC/137
Suga et al, 2014 (183)	F/60	Psoriasis	Psoriasis	IFX	0,5	IIB (MF-T)	CsA	Oui	Local et systémique	RP/12

**Tableau 19 : MF apparatus sous biothérapies, revue de la littérature, stades  $\geq$  IIB.**

Auteur, année de publication	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	Stade	Traitements immunomodulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge-traitement	Evolution/mois
Martinez-Escala et al, 2018 (15) (173)	F/72	Dermatose frontière eczéma/psoriasis	Dermatose frontière eczéma/psoriasis	Anti-TNF $\alpha$	NP	NP	CTC ; ADA ; ETA	Oui	PDV	PDV
Sanli et al, 2007 (172)	H/37	SPA	NP	IFX	24	NP	NP	NP	NP	NP
Gordon et al, 2012 (174)	H/65	Psoriasis	Psoriasis	USK	1	NP	NP	NP	NP	NP

**Tableau 20 (suite) : Mycosis fongoides apparus sous biothérapies, revue de la littérature. Stades non précisés.**

Année de publication	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	Stade	Traitements immunomodulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge-traitement	Evolution/mois
Adams et al, 2004 (178)	H/69	Rpso	NP	ETA	18	IV	NP	Oui	Systémique	Décès/3
Martinez-Escala et al, 2018 (19) (173)	H/64	Psoriasis	Psoriasis	USK	24	IVA	ADA	Oui	Systémique	RP/4
Martinez-Escala et al, 2018 (20) (173)	H/40	Psoriasis	Psoriasis	ADA	NP	IVA	MTX ; CsA	Oui	Systémique	RP/3
Dauendorffer et al, 2007 (184)	H/75	SPA	NP	IFX	17	IVA2	CTC	Oui	Systémique	RP
Berthelot et al, 2008 (180)	H/64	PR	Eczéma	IFX	15	NP	MTX/29	Oui	Systémique	RP

**Tableau 21 : Syndromes de Sézary apparus sous biothérapies, revue de la littérature.**

**Les 15 LCT non MF/SS étaient de types variés** : 5 cas de LCT CD30+ dont 3 PL et 2 LCT CD30+ anaplasiques ; 3 cas de LCT type NOS ; 2 LCT  $\gamma\delta$  ; 1 LCT CD4+ pléomorphe à petites et moyennes cellules ; 2 cas de LCT CD8+ cytotoxiques ; 1 cas de lymphome sous-cutané type panniculite  $\alpha\beta$  et 1 cas de lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte.

La biothérapie était là aussi arrêtée pour tous sauf pour un patient qui avait développé une PL au cours d'un traitement par ADA pour une polyarthrite rhumatoïde; les lésions avaient spontanément régressé en 6 semaines mais le patient a développé 24 mois plus tard un lymphome ganglionnaire anaplasique CD30+ , nous ne disposons pas du suivi du patient (185). Enfin, dans un autre cas de PL ou la pathologie de fond était une polyarthrite juvénile, le traitement par ADA a été interrompu au moment d'une chirurgie orthopédique, concomitante d'une première poussée étiquetée comme morsures d'insectes, résolutive sous dermocorticoïdes. L'ADA a été réintroduit 8 mois plus tard. Cette réintroduction a été associée à une récurrence de la papulose 2 mois après, moment où le diagnostic de PL a été posé. La biothérapie a été stoppée et reprise 2 mois plus tard, le patient récidiva immédiatement. La biothérapie a été définitivement arrêtée à ce moment-là (186).

Auteur, année de publication	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	LCP	Stade	Traitements immuno-modulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge-traitement	Evolution/mois
Hruska et al, 2012 (187)	F/72	PR + SPA	NP	ADA	15	LCT CD30+ anaplasique	T1aN0M0	NP	Oui	Radiothérapie	RC/19
Mahé et al, 2003 (188)	H/47	Psoriasis	Psoriasis	IFX	5	LCT CD30+ anaplasique	T3NxM0	MTX ; MMF ; CsA/60	Oui	Aucun, rémission à l'arrêt du traitement	RC/5
Flendrie et al, 2005 (185)	F/56	PR	NP	ADA	3	PL	T3NxMx	NP	Non	Aucun, rémission spontanée en 6 semaines	Lymphome ganglionnaire anaplasique CD30+/24
Outlaw et al, 2009 (189)	H/21	MC	NP	IFX	120	PL	NP	AZA/120	Oui	Aucun, rémission à l'arrêt du traitement	RC/12, poursuite de l'AZA
Park et al, 2012 (186)	H/28	PR juvénile	NP	ADA	6	PL	NP	MTX ; CTC ; léflunomide ; anti-IL1	Oui	Local	Reprise de l'ADA : récédive ; arrêt définitif
Martinez-Escala et al, 2018 (17) (173)	H/27	Psoriasis cutané-articulaire	Psoriasis	USK	4	LCT CD8+ cytotoxique	T3N0Mx	CsA ; MTX ; ADA	Oui	Systémique	Décès/13
Jacks et al, 2014 (190)	F/35	Psoriasis	Psoriasis	ADA	0,1	LCT CD8+, cytotoxique	TxNxM1	CTC	Oui	NP	Décès
Ma et al, 2016 (190)	H/62	PR	NP	ETA	7	LCT pléomorphe à petites et moyennes cellules CD4+	T3bN3M0	MTX	Oui	Systémique	RP
Martinez-Escala et al, 2018 (18) (173)	H/42	Sarcoïdose	NP	IFX	1	LCT $\gamma\delta$	T3NxM0	CTC ; HCQ	Oui	Systémique	RC/5
Koens et al, 2009 (191)	F/67	PR	NP	ETA	36	LCT $\gamma\delta$	T4N0M0	CTC	Oui	Systémique	RC/18
Michot et al, 2009 (192)	F/50	PR	NP	ETA	72	LSCT panniculite $\alpha\beta$	T3N0M0	NP	Oui	Systémique	RC/16
Martinez-Escala et al, 2018 (3) (173)	F/46	MC	NP	ADA	8	LCT NOS	T2N0M0	6-MP ; AZA	Oui	Aucun, rémission à l'arrêt du traitement	RC/33
Martinez-Escala et al, 2018 (2) (173)	H/63	MC+ Psoriasis	Psoriasis	ADA	1	LCT NOS	T3N2M0	Aucun	Oui	Local et systémique	RP/27
Martinez-Escala et al, 2018 (1) (173)	F/69	Psoriasis	Psoriasis	ADA	1	LCT NOS	T3N3M0	MTX ; MMF ; CTC	Oui	Systémique	Décès/7
Bittencourt et al, 2013 (193)	F/48	Connectivite	Eczéma	ADA	27	Lymphome/ Leucémie à cellules T	NP	NP	Oui	Local et systémique	RP/16

**Tableau 22 : Revue de la littérature concernant les lymphomes cutanés T hors MF/SS.**

## 2) Lymphomes cutanés B

Seuls deux cas ont été rapportés : un LCB-ZM et un LCB-CF.

Pour le 1<sup>er</sup> cas, il s'agissait d'un **LCB-ZM stade T3N0M0**, apparu après 8 mois de traitement par ETA pour une PR. Le patient a été pris en charge par radiothérapie et polychimiothérapie pour le LCP, en plus d'un arrêt de la biothérapie. Une rémission complète a été obtenue et maintenue pendant au moins 36 mois (173).

Le 2<sup>ème</sup> cas concernait un patient qui était traité par ADA pour un psoriasis cutané-articulaire. Un mois après le début du traitement il a présenté un **LCB-CF stade T1N0M0**. Il avait reçu auparavant de l'ETA pendant plusieurs années et du MTX. Le traitement par ADA a été arrêté le temps du traitement du LCP par radiothérapie. Après obtention de la rémission complète, l'ADA a été remplacé par de l'ETA. La rémission complète a été maintenue pendant au moins 108 mois (173).

Auteur, année de publication	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	LCP	Stade	Traitements immunomodulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge-traitement	Evolution/mois
Martinez-Escala et al, 2018 (173)	H/29	PR	NP	ETA	8	LCB-ZM	T3aN0M0	NP	Oui	Radiothérapie et systémique	RC/36
Martinez-Escala et al, 2018 (173)	H/53	Psoriasis cutané-articulaire	Psoriasis	ADA	1	LCB-CF	T1N0M0	ETA/132 ; MTX	Oui, mais relais par un autre anti-TNF $\alpha$	Radiothérapie	RC/108, switch ADA par ETA

**Tableau 23 : Revue de la littérature concernant les lymphomes cutanés B.**

### **3) Biothérapies**

Les anti-TNF $\alpha$  représentent la principale biothérapie : 48 patients (90%) ont reçu un inhibiteur du TNF $\alpha$ . Pour 31 patients (58%), il s'agissait d'un anticorps monoclonal : ADA, n=18 et IFX n= 13 et pour 14 (27%) d'une protéine de fusion, l'ETA. Pour 3 patients le type d'anti-TNF $\alpha$  n'était pas précisé (173).

Quatre patients ont développé un LCP sous USK (7.5%) (173,174), et 1 seul sous secukinumab (177).

Treize patients avaient reçu au moins 2 biothérapies différentes pour leur pathologie de fond, dont 12 au moins 1 anti-TNF $\alpha$ .

### **4) Traitements immunosuppresseurs – immunomodulateurs antérieurs**

Les traitements antérieurs n'étaient pas spécifiés pour 10 cas de LCP apparus sous biothérapie.

#### **(a) Ciclosporine**

Dix patients avaient reçu un traitement antérieur par ciclosporine : 7 MF, 1 SS, 1 LCT CD30+ et 1 LCT CD8+ cytotoxique. L'indication de la ciclosporine était un psoriasis. Parmi les MF, 5 étaient de stade  $\leq$  IIA et 2 avaient un stade  $\geq$  IIB. Le délai moyen d'apparition était sensiblement plus court, à 4,4 mois (0,5-15).

La rémission complète ou partielle a été obtenue pour 7 patients avec un traitement spécifique du LCP et l'arrêt de la biothérapie. Un cas de MF stade IB a progressé malgré la prise en charge (176), le patient atteint de LCT CD8+ cytotoxique est décédé (173), nous ne disposons pas du suivi d'un patient (177).

#### **(b) Thiopurines**

Quatre patients ont reçu un traitement antérieur par thiopurine : 2 MF (stades IIB et IVA), 1 PL et 1 LCT NOS. L'indication était variable : 1 PR, 1 érythrodermie non étiquetée et 2 MC. Tous ont reçu de l'AZA, sauf 1 cas de MC qui a reçu de l'AZA et de la 6-mercaptopurine (173). Nous disposons des délais d'apparition des LCT pour 3 patients : MF stade IVA (173) 8 mois, le cas de PL (189) 120 mois et le cas de LCT NOS (173) 8 mois.

Tous, ont été mis en rémission partielle ou complète après traitement spécifique du LCP (en dehors de la PL : rémission spontanée) et arrêt de la biothérapie. A noter, l'AZA a été poursuivie en monothérapie après arrêt de la biothérapie (IFX) pour le cas de PL (189), la rémission complète a été maintenue pendant au moins 12 mois.

## **B. Questions posées à ce stade et objectifs de l'étude**

La revue de la littérature montre que les principaux cas de LCP apparus sous biothérapies sont des LCT et majoritairement des MF. La biothérapie prédominante est l'anti-TNF $\alpha$ . Si l'indication est le psoriasis chez la moitié des patients, elle est aussi extra-dermatologique chez 26 d'entre eux. Ces cas rapportés restent hétérogènes dans leur prise en charge et avec parfois des descriptions incomplètes et un recul limité.

On ne peut conclure quant à leur caractère fortuit ou lié à la biothérapie. Leur pronostic particulier éventuel reste incertain selon le contexte et le type de lymphome.

Une meilleure connaissance serait utile pour définir des recommandations de prise en charge concernant le traitement du lymphome, l'arrêt ou la poursuite de la biothérapie.

La forte proportion de patients traités pour un psoriasis fait poser la question à la fois du diagnostic différentiel entre MF et psoriasis et d'éventuels liens entre MF et psoriasis.

**Afin de caractériser les LCP apparus sous biothérapies, leur pronostic et leur prise en charge, nous avons réalisé une étude de cohorte, multicentrique, observationnelle, rétrospective et déclarative à partir de la base de données du Groupe Français d'Etudes des Lymphomes Cutanés (GFELC, réseau national de cancers rares labellisé par l'INCA). Un des atouts de cette base était d'avoir des diagnostics validés et une prise en charge homogène au sein d'un groupe d'experts des lymphomes cutanés.**

Nous avons également recherché d'autres sources de cas auprès de la **Base Nationale de la Pharmacovigilance (BNPV)**, de la cohorte PSOBIOTEQ et du Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID).

A partir de ces données que nous avons confrontées aux données de la littérature, nous avons cherché à dégager des recommandations de prise en charge devant un patient traité par biothérapie et chez qui est diagnostiqué un lymphome cutané.

**Nous présentons dans l'article joint à cette thèse les résultats de l'étude à partir de la cohorte du GFELC.**

**Les résultats complémentaires, non soumis actuellement pour publication, sont exposés et discutés.**

Le cadre éthique de notre travail est présenté en **annexe 1**.

# ARTICLE

**Cutaneous lymphomas appearing under biologics:  
26 cases from the French Study Group on Cutaneous Lymphomas**

**Running title:** Cutaneous lymphomas appearing under biologics

**MANUSCRIPT COUNT:** Abstract 250; main text 1837; Figures: 4; Tables: 2

L. Dequidt<sup>1</sup>, N. Franck<sup>2</sup>, S. Dalle<sup>3</sup>, H. Adamski<sup>4</sup>, S. Boulinguez<sup>5</sup>, S. Ingen-Housz-Oro<sup>6</sup>, C. Ram-Wolff<sup>7</sup>,  
O. Boccard<sup>8</sup>, N. Bonnet<sup>9</sup>, B. Cortes<sup>10</sup>, F. Grange<sup>11</sup>, Y. Le Corre<sup>12</sup>, G. Quereux<sup>13</sup>, A. De Masson<sup>7</sup>, J-L  
Schmutz<sup>14</sup>, F. Skowron<sup>15</sup>, L. Verneuil<sup>16</sup>, M. Beylot-Barry<sup>1,17</sup>

Authors affiliations:

1. Dermatology department, University Hospital, Bordeaux, France
2. Dermatology department, AP-HP, Cochin Hospital, Paris, France
3. Dermatology department, Lyon Civil Hospital, Hospital Sud Lyon, Lyon, France
4. Dermatology department, University Hospital, Rennes, France
5. Dermatology department, University Hospital, Toulouse, France
6. Dermatology department, AP-HP, Henri Mondor Hospital, Créteil, France
7. Dermatology department, AP-PH, Saint-Louis Hospital, Paris, France
8. Dermatology department, AP-HP, Necker Hospital, Paris, France
9. Dermatology department, Nord Hospital, Marseille, France
10. Dermatology department, University Hospital Geneva, Switzerland
11. Dermatology department, University Hospital, Reims, France
12. Dermatology department, University Hospital Angers, Angers, France
13. Dermatology department, University Hospital, Nantes, France
14. Dermatology department, University Hospital, Nancy, France
15. Dermatology department, Valence Hospital, Valence, France
16. Dermatology department, University Hospital, Caen, France
17. INSERM U1053 Bordeaux Research in translational oncology, Team 3 oncogenesis of cutaneous lymphomas, University of Bordeaux, France

**Corresponding Author:**

Marie Beylot-Barry, MD, PhD

Department of Dermatology

Hôpital Saint-André, CHU Bordeaux,

1 rue Jean Burguet

33075 Bordeaux Cedex, France

Marie.beylot-barry@chu-bordeaux.fr

Tel: +33 5 57 82 25 00 / Fax: +33 5 56 79 49 75

**FUNDING/SUPPORT:** none

**CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES:**

H. Adamski, B. Cortes, L. Dequidt, N. Franck, S. Ingen-Housz-Oro, O. Boccara, N. Bonnet, S. Boulinguez, S. Dalle, A. De Masson, F. Grange, C. Ram-Wolff, J-L. Schmutz, F. Skowron, L. Verneuil: none declared.

M. Beylot-Barry received fees from Abbvie, Celgene and Takeda (board, speaker), Janssen, Novartis and Lilly (board, speaker, travelling).

G. Quéreux received fees from Takeda, Novartis and Merck Sharp and Dohme as consultant,

Y. Le Corre received fees from Novartis and Merck Sharp and Dohme as consultant;

M. Beylot-Barry has grants from Celgene and Roche.

This study has been presented in part as oral communications at the EORTC CLTF meeting, London (2017) and at the Journées Dermatologiques de Paris 2017

### **BULLETED STATEMENTS:**

- **What's already known about this topic?**

There is controversy regarding the cutaneous lymphoma risk under biologics. Most of cases reported are Mycosis fungoides (MF) occurring under anti-TNF $\alpha$ .

- **What does this study add?**

Cutaneous lymphomas occurring under biologics are not restricted to patients treated for psoriasis and to MF even if this subtype is predominant. In that case, MF may correspond to MF misdiagnosed as psoriasis, with an aggressive outcome, coexistence of MF and psoriasis or MF de novo. Regarding CBCL, a recurrence when biologic is re-introduced or continued suggests its inducing role.

- **What are the clinical implications of the work?**

Refractory psoriasis or occurrence of a new phenotype under biologics needs to rule out MF before concluding that anti-TNF $\alpha$  has failed. In patients under biologic for a non-dermatological indication who develop a limited MF, biologic could be continued with close dermatological follow-up if the underlying disease justifies it, in view of the benefit-to-risk ratio.

**KEY WORDS:** Cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, biologics, TNF $\alpha$  antagonist, psoriasis

## **ABSTRACT:**

**Background:** Controversies exist regarding the primary cutaneous lymphomas (PCL) risk under biologics, their prognosis and management. Most cases reported occurred under TNF $\alpha$  inhibitors.

**Objectives:** Description of PCL occurring under biologics, type, behavior and management.

**Methods:** Retrospective, multicenter declarative study among the files of the French Cutaneous Lymphoma Study Group (GFELC) from 2010 to 2017.

**Results:** Twenty-six cases were notified: 19 cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) and 7 cutaneous B-cell lymphoma (CBCL). The main biologic was anti-TNF $\alpha$  (23 cases) unrelated to the PCL subtype. The mean onset of the 19 CTCL was 30 months. Twelve had previous dermatosis, and mycosis fungoides (MF) was most common (15 cases), including 5 transformed MF (T-MFs) with aggressive behavior. In all T-MFs but one, psoriasis was the disease justifying biologics. After CTCL diagnosis, biologic was discontinued except in two with Crohn disease and limited MF stage T1 who achieved complete remission with local treatment while continuing biologics. The mean time to onset of the 7 CBCL was 88 months. All were at stage T1 with an indolent behavior. Biologics were discontinued in all but one, either initially or owing to relapse of CBCL.

**Conclusion:** As in non-exposed patients, MF are the most common, but not the unique subtype of PCL. Biologic aggravating role may be suspected in two situations: pre-existing MF misdiagnosed as psoriasis and psoriasis-associated MF. In limited MF, biologics may be continued with close follow-up if the underlying disease justifies it. Recurrence of CBCL when biologic was re-introduced or continued, may suggest inducing role.

## **INTRODUCTION**

Biologics like anti-TNF $\alpha$  are widely used in chronic inflammatory diseases. There are concerns that they exacerbate the lymphoma risk. However, recent data in rheumatoid arthritis showed no evidence that anti-TNF $\alpha$  influence the lymphoma risk over the background risk due to the underlying disease itself, nor that they modify the distribution of lymphoma subtypes compared with bio-naïve patients.<sup>1</sup> Therefore, risk evaluation needs to focus on the underlying medical condition, as chronic inflammatory diseases are known to be associated with an excess lymphoma risk<sup>1-3</sup>, and immunosuppressive treatments, such as azathioprine or cyclosporine.<sup>4,5</sup>

A few isolated cases and two small series of primary cutaneous lymphomas (PCL) in patients treated with biologics have been currently reported.<sup>6,7</sup> Most were cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), mainly mycosis fungoides (MF). Our purpose was to describe the PCL (subtypes, behavior) occurring under

biologics in order to better appreciate their behavior and finally to propose recommendation for their management.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design and ethics**

We conducted a retrospective multicenter study among the files of the French Study Group on Cutaneous Lymphomas (GFELC), specialized national network, where 8,364 patients have been registered from 2010 to 2017.

There was no direct involvement of the human person and this work was in accordance to appropriate ethical standards. The clinical database of the GFELC is declared to the CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés) as part of the INCA (Institut national du cancer) labelled network for rare tumors.

### **Inclusion criteria, clinical data**

The dermatologists members of the GFELC were asked to declare PCL occurring under biologics in the 2010 to 2017 period and included in the national file. The following data were collected: age at PCL diagnosis, past or current dermatological history, previous or current immunosuppressive treatment, disease justifying biologics, biologics subtype, PCL subtype and stage, time to PCL onset after initiation of biologics and PCL outcome (management, continuation or discontinuation of biologics, prognosis).

Follow up was assessed from diagnosis to the most recent point in time for which adequate patient data were available.

## **RESULTS**

### **Patients and clinical features**

Twenty-six patients with CL under biologics were identified (Tables 1 and 2). Median age at diagnosis was 54 years (range 27-84). CL consisted in 19 CTCL and 7 cutaneous B-cell lymphomas (CBCL). The main biologics were anti-TNF $\alpha$  (n=23), unrelated to the CL subtype (all CBCL and 16 out of the 19 CTCL). Anti-TNF $\alpha$  consisted in fusion protein (etanercept) in 5 patients and in monoclonal antibody in other 18 cases.

### **Description of cutaneous T-cell lymphoma occurring under biologics (Table 1)**

Average time to onset was 30 months. MF was the most frequent (n=15), including 5 transformed MF (T-MFs). Eleven patients who developed MF had a history of skin disease (eczema, psoriasis and

parapsoriasis). In six of them, previous skin biopsy has confirmed the diagnosis of benign dermatosis (patients 2, 5, 6, 11, 12 and 14, annotated by the sign ‡ in the table 1).

Among the 15 patients with MF, 6 were treated by biologics for psoriasis including 4 of the 5 T-MFs (patients 11 to 15). In these last patients, average time to onset was shorter (9 months) and evolution was aggressive while the biologic was discontinued (Fig. 1) including two deaths due to T-MF progression. In other MFs, disease justifying biologic were mainly non-dermatological (Fig. 2).

The biologic was discontinued in all these patients except two, who developed limited MF stage T1a (patients 2 and 3) treated by infliximab for Crohn's disease. In these cases, a sustained complete response was obtained (follow-up of 10 and 96 months) due to a short period of topical steroids without relapse while continuing infliximab.

In two patients (patients 5 and 8) with MF stage T2 developed under biologics (etanercept and ustekinumab respectively) prescribed for psoriasis, the lesions improved while MF was unmasked. Etanercept was definitely discontinued in patient 5 while ustekinumab was discontinued then resumed in patient 8 after achievement of MF remission. Interestingly, patient 5 (Fig. 3) had multiple previous skin biopsies performed throughout his medical history, before initiation of etanercept. All showed features of psoriasis, even occasionally with a cutaneous T cell-clone detected. Etanercept was discontinued when he changed is phenotype, unmasking characteristic MF lesion, with still a mixed histology (MF and psoriasis). The skin biopsy became typical of MF only 3 years after the etanercept discontinuation, leading to the final formal diagnosis.

### **Description of cutaneous B-cell lymphoma occurring under biologics (Table 2)**

Average time to onset was 88 months. CBCL consisted in indolent subtypes: five follicle center lymphoma and two marginal-zone lymphoma and presented as a single lesion (T1 stage) (Fig.4). No patient had a dermatological indication for biologics or a history of skin disease. The biologic was in all case anti-TNF $\alpha$  and was definitively discontinued in four patients who obtained complete remission either after specific treatment or spontaneously in one case. Patients 21 and 26 in whom biologics were temporarily discontinued then resumed, presented a recurrence, leading to definitively discontinuing biologics. Thereafter, patient 21 improved without recurrence, while patient 26 recurred. In patient 23, infliximab was continued and the CBCL did not recurred after radiotherapy.

## **DISCUSSION**

We reported to date the largest series of CL in patients under biologics. All anti-TNF $\alpha$  were represented, fusion protein as well as monoclonal antibody. CTCL were predominant, represented mostly by MF, as in non-exposed patients. The main time to onset was shorter in CTCL than in CBCL.

Interestingly 11 out of the 15 patients with MF had a previous skin disease, mostly psoriasis even it was the indication of biologics only in 6 of them. Patients with limited MF stage had mostly a non-dermatological indication for biologics and an indolent outcome. Conversely, in patients for whom the indication of biologics was uncontrolled psoriasis (including 2 histologically proved), the MF behaved aggressively.

This clinical observation leads us to identify three scenarios:

1) Pre-existing MF misdiagnosed as psoriasis with an aggressive outcome of MF as a result of an aggravating role of biologic (Fig. 1);

2) Coexistence of MF and psoriasis when the improvement in psoriasis as a result of biologic treatment reveals MF lesions (Fig. 3)

3) MF “*de novo*” that may be either fortuitous or triggered by biologics on a predisposed background. This scenario occurs mainly in patients treated for rheumatism or inflammatory colitis (13 of the CTCL) (Fig.2).

The first two scenarios are challenging as psoriasiform MF have been described<sup>8</sup> and were focused in the two previously published series where most of patients were under biologics for psoriasis<sup>6,7</sup>. Regarding the first scenario, a pre-existing MF misdiagnosed as psoriasis was supposed because of the aggressive outcome and the worsening of the initial phenotype. Conversely, the second scenario, well-illustrated by two of our patients aligns previous observation of psoriasiform MF<sup>8-11</sup>, challenging the link or the coexistence of these two dermatoses.

In a large population-based cohort study, Gelfand *et al*<sup>2</sup> reported an increased risk of CTCL in patients with psoriasis (adjusted hazard ratio HR 4,34 [CI 95% 2,84-6,52]). The relative risk seems to be higher in severe psoriasis (HR 10,75; [CI 95% 3,89-29,76]) who represented only 2,6% of the psoriasis population. The absolute risk attributable to psoriasis was low given that lymphomas were rare and the magnitude of association modest. Moreover, the methods used did not allow excluding misdiagnosis of MF and did not consider associated treatments. Donigan *et al*<sup>12</sup> provided further evidence for this association in a health-care database, where the psoriasis prevalence was significantly higher in MF patients (19,8%) than in the general population (1-3%). This association of MF-psoriasis was recently studied in 25 patients with psoriasis among 321 MF<sup>11</sup>, raising the combined hypotheses of overlapping form of MF and psoriasis, influence of previous or current immunosuppressive agents and same pathologic pathways involving Th17. Chronic T-cell proliferation in psoriasis may lead to the selection of a dominant clone evolving towards MF. The predominance of patients under biologics for psoriasis in the two recent series<sup>6,7</sup>, less obvious in ours, suggests pre-existing MF before biologics and their aggravating or revealing role. Therefore, TNF $\alpha$  blockade inhibits cell-mediated immunity by partly blocking Th1 cytokine production, causing abnormal immunosurveillance for malignancy. Th1

cytokines predominate in MF at early stages, whereas a shift to Th2 cytokines occurs in late stages.<sup>13</sup> This might explain how anti-TNF $\alpha$  may unmask or exacerbate pre-existing or coexisting undiagnosed MF.

Further research and observational studies in this field are required to clarify the common pathogenesis between MF with psoriasis.

The impact of concomitant factors such as concomitant or previous immunosuppressive therapies such as cyclosporine or thiopurines should be considered.<sup>4,5</sup> Foo *et al* showed in a series of 9 patients with MF and Sézary syndrome that patients who received systemic immunosuppressive therapies such as cyclosporine, thiopurines, mycophenolate and -TNF $\alpha$  for inflammatory dermatoses at the time of the diagnosis of lymphoma, had a higher risk of advanced-stage and disease progression<sup>14</sup>. In previously reported cases of PCL in patients under biologics for psoriasis, 10 (including 6 MF and one T-MF) had been previously treated by cyclosporine, without particular features or outcome.<sup>6,7,15-17</sup> In our series, three patients with MF (2 MF stage T2 and 1 MF-T) had previously received cyclosporine without particular features or outcome.

Concerning CBCL, only 2 cases have been previously published.<sup>6</sup> We provided here information about 7 further cases, all in patients without previous dermatosis and with biologic non dermatologic indication. Even if this limited number of cases does not allow formal conclusions, our findings suggest an inducing role of anti-TNF $\alpha$  with relapses when adalimumab or infliximab are reintroduced or pursued. Nevertheless, the indolent subtype and behavior of this CBCL has to be underlined and reintroduction of continuation of anti-TNF $\alpha$  may be discussed on a case by case multidisciplinary basis according the underlying disease justifying biologics and in absence of therapeutic alternative.

### **Limitations:**

Weakness: the fact that our study has a retrospective, observational and declarative design may constitute a recruitment bias. Furthermore, our study was not designed for prevalence estimation. This is a retrospective study based on spontaneous reports to our specialized national network for cutaneous lymphoma (GFELC). Moreover, not all the patients (only six) had a skin biopsy to prove previous benign dermatosis diagnosed as psoriasis or eczema, inducing a second interpretation bias.

Strength: The cases were included through the French group experts with a diagnostic validation. This allows describing a group of cutaneous lymphoma occurring in patients treated by biologics for different diseases, with variable outcome.

## **CONCLUSION AND IMPLICATIONS**

Even cutaneous lymphoma under biologics is probably a rare event, our results highlight the importance of having attention about refractory psoriasis or the occurrence of a new phenotype under biologics. Skin biopsy should be performed to rule out MF, with clinicopathological and molecular correlation before concluding that anti-TNF $\alpha$  has failed. Similarly, a comprehensive morphological and molecular review on skin biopsies could be considered prior to initiation biologics, in patients with unspecified dermatitis or atypical presentation of “psoriasis”.

Regarding patients under biologics for a non-dermatological indication with limited MF, or with indolent CBCL once remission obtained, continuation of biologic with close follow-up may be discussed, to control the underlying disease, in view of the benefit-to-risk ratio.

## **ACKNOWLEDGEMENTS:**

For additional clinical data to: Carle Paul (University Hospital, Toulouse); Olivier Chosidow (University Hospital, Créteil), Anne Pham-Ledard (University Hospital, Bordeaux) and Estelle Freling (University Hospital, Nancy).

## **REFERENCES:**

1. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:2025–30.
2. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2194–201.
3. Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 S1533-0028 : 30152-4;
4. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA.* 2017;318:1679–86.
5. Pomerantz RG, Campbell LS, Jukic DM, Geskin LJ. Posttransplant cutaneous T-cell lymphoma: case reports and review of the association of calcineurin inhibitor use with posttransplant lymphoproliferative disease risk. *Arch Dermatol.* 2010;146:513–6.
6. Martinez-Escala ME, Posligua AL, Wickless H, et al. Progression of undiagnosed cutaneous lymphoma after anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 78:1068-1076
7. Nikolaou V, Papadavid E, Economidi A, et al. Mycosis fungoides in the era of antitumour necrosis factor-α treatments. *Br J Dermatol.* 2015;173:590–3.
8. Jinno N, Yamana Y, Kawashima M, Tsunemi Y. Mycosis fungoides with psoriasiform lesions. *J Dermatol.* 2015;42:227–9.
9. Doukaki S, Aricò M, Bongiorno MR. A Rare Presentation of Mycosis Fungoides Mimicking Psoriasis Vulgaris. *Case Rep Dermatol.* 2009;1(1):60–5.
10. Papatthemeli D, Georgiou E, Koletsa T, et al. Mycosis fungoides in patients with psoriasis: an ongoing issue. *Eur J Dermatol.* 2018;28:235-236.
11. Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, et al. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: a clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:1848-1852
12. Donigan JM, Snowden C, Carter JB, Kimball AB. The temporal association between cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis: implications for common biologic processes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:e31–2.

13. Papadavid E, Economidou J, Psarra A, et al. The relevance of peripheral blood T-helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol.* 2003;148:709–18.
14. Foo SH, Shah F, Chaganti S, Stevens A, Scarisbrick JJ. Unmasking mycosis fungoides/Sézary syndrome from preceding or co-existing benign inflammatory dermatoses requiring systemic therapies: patients frequently present with advanced disease and have an aggressive clinical course. *Br J Dermatol.* 2016;174:901–4.
15. Suga H, Sugaya M, Toyama T, et al. A case of mycosis fungoides with large cell transformation associated with infliximab treatment. *Acta Derm Venereol.* 2014;94:233–4.
16. Mahé E, Descamps V, Grossin M, et al. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol.* 2003;149:170–3.
17. De A, Raychaudhury T, Rajagopalan M, Sarda A, Sharma N. A Case of Cutaneous T-cell Lymphoma, Masquerading as Psoriasis, Was Given Etanercept and Secukinumab: Emphasizing the Need for Biopsy Confirmation before Starting Biologics. *Indian J Dermatol.* 2017;62:533–5.

## **FIGURE LEGENDS:**

### **Figure 1:**

Clinical presentation of three patients with aggressive T-MF (patients 12 (1A) 14(1B) and 15 (1C)) suggesting a pre-existing MF misdiagnosed as psoriasis.

### **Figure 2:**

Clinical presentation of MF “*de novo*”

2A-B: MF stage T1aNOM0 (patient 4)

### **Figure 3:**

Clinical presentation suggestive of psoriasis-associated MF (patient 5).

3A-B: clinical presentation before starting anti-TNF $\alpha$ , with typical psoriasis plaques

3C-D: clinical presentation after biologic treatment, unmasking MF lesion.

### **Figure 4:**

Clinical presentation of a CBCL, follicle center (patient 20)

**Table 1: Cutaneous T-cell lymphomas appearing under biologics (n=19).**

Patient number; Age at diagnosis of CL/sex	Disease treated by biologic	Past dermatosis	Previous immunomodulatory treatments	Biologic agent	PCL	Time of onset after introduction of biologics (months)	Clinical stage	Therapeutic care			Follow-up /months
								Biologic agent management	Treatment	Outcome	
1; 29/M	CD	No	No	ADA	MF	43	T1N0M0	Discontinued	Local	CR	PR/84
2; 80/M	CD	Eczema †	MTX	IFX	MF	6	T1N0M0B0	Continued	Local	CR	CR /10
3; 45/M	CD	No	AZA	IFX	MF	18	T1aN0M0B0	Continued	Local	CR	CR /96
4; 46/F	RA	No	MTX ETA/ADA	Abatacept	MF + LyP	71	T1aN0M0	Discontinued	Local	MF: PR; LyP: CR	MF: PR /21; LyP: CR /21
5; 69/M	Psoriasis †	Psoriasis	MTX	ETA	MF	36	T2N0M0B0	Discontinued	Systemic	Progression	PR/12 (lost of follow-up)
6; 62/M	RA	Eczema †	MTX	ETA	MF	13	T2N0M0	Discontinued	Systemic	PR	PR /103
7; 84/M	UC	Psoriasis	None	Golimumab	MF	11	T2N0M0	Discontinued	Local	PR	CR /10
8; 36/M	Psoriasis	Psoriasis	Cycl	USK	MF	10	T2N0M0B0b	Discontinued and resumed USK	Systemic and local	PR	PR /62
9; 66/M	AS	Para-Psoriasis	No	ADA	MF	60	T2N0M0B0a	Discontinued	Systemic	PR	PR/45
10; 53/F	CD	No	Cycl, IFX	ADA	MF	12	T2aN0M0B0	Discontinued	Local	CR	PR /60
11; 67/F	Neuro-sarcoidosis	Psoriasis - Eczema †	MTX	ADA	<b>T-MF</b>	6	T3N0M0	Discontinued	Local	PR	PR/2
12; 48/M	Psoriasis †	Psoriasis	MTX, ADA	USK	<b>T-MF</b>	5	T3N0M0B0	Discontinued	Systemic	PR	PR /21
13*; 38/M	Psoriasis	Psoriasis	MTX	ETA	<b>T-MF</b>	11	T3N2M0B0	Discontinued	Systemic	Progression	Death /7
14; 51/M	Psoriasis †	Psoriasis	MTX, ETA, Cycl	IFX	<b>T-MF</b>	5	T3NxM0B0	Discontinued	Systemic	Progression	PR /84
15; 74/M	Psoriasis	Psoriasis	USK	ETA	<b>T-MF</b>	19	T4N0M0	Discontinued	Systemic	Progression	Death/36
16; 71/M	RA	No	AZA, IFX	ADA	LyP	24	T1N0M0	Discontinued	Local	Stable	Stable /24(lost of follow-up)
17; 59/M	CD	No	None	IFX	LyP	141	T1N0M0	Discontinued	Local	PR	PR/24
18; 62/M	RA	No	MTX, leflunomide	ADA	L NOS	26	T2cN0M0	Discontinued	Systemic	CR	CR /6
19**; 63/F	PA	Psoriasis	Anakinra	ADA	Panniculitis αβ	51	T2bN0M0	Discontinued	Systemic	CR	CR /40

**Table 2: Cutaneous B-cell lymphomas appearing under biologics (n=7).**

Patient number; Age at diagnosis of CL/sex	Disease treated by biologic	Past dermatosis	Previous immune-modulatory treatments	Biologic agent	PCL	Time of onset after introduction of biologics (months)	Clinical stage	Therapeutic care			Follow-up /months
								Biologic agent management	Treatment	Outcome	
20; 43/M	AS	No	ADA	IFX	CF	95	T1N0M0	Discontinued	Radiotherapy	CR	CR /8 (lost of follow-up)
21; 43/M	AS	No	No	ADA	CF	95	T1N0M0	Continued	Surgery	CR	Relapse/17: radiotherapy, biotherapy finally discontinued. CR/19
22; 27/M	CD	No	IFX	ADA	CF	66	T1N0M0	Discontinued	Systemic	CR	CR/6
23; 46/M	AS	No	No	IFX	CF	154	T1N0M0	Continued	Radiotherapy	CR	CR/15
24; 27/M	CD + AS	No	MTX	ADA	CF	86	T1aN0M0	Discontinued	None, spontaneous regression	CR	CR/20
25; 62/M	RA	No	No	ETA	MZL	91	T1N0M0	Discontinued	Radiotherapy	CR	CR/42 (now treated by Rituximab for RA)
26; 41/F	CD + AS	No	ADA	IFX	MZL	27	T1N0M0	Continued	Surgery	CR	Relapse/7: systemic treatment, relapse/24: radiotherapy, biotherapy finally discontinued, relapse/24: systemic treatment, RC/6

CL: cutaneous lymphoma; MF: mycosis fungoides; T-MF: transformed mycosis fungoides, LyP: lymphomatoïd papulosis, CF: center-follicular lymphoma; MZL: marginal zone lymphoma; CD: Crohn disease; AS: ankylosing spondylitis; RA: rheumatoid arthritis; UC: ulcerative colitis; PA: psoriatic arthritis; ADA: adalimumab; IFX: infliximab; ETA: etanercept; USK: ustekinumab; MTX: methotrexate; AZA: azathioprine; Cycl: cyclosporine  
PR: partial remission; CR: complete remission

‡ dermatitis histologically confirmed

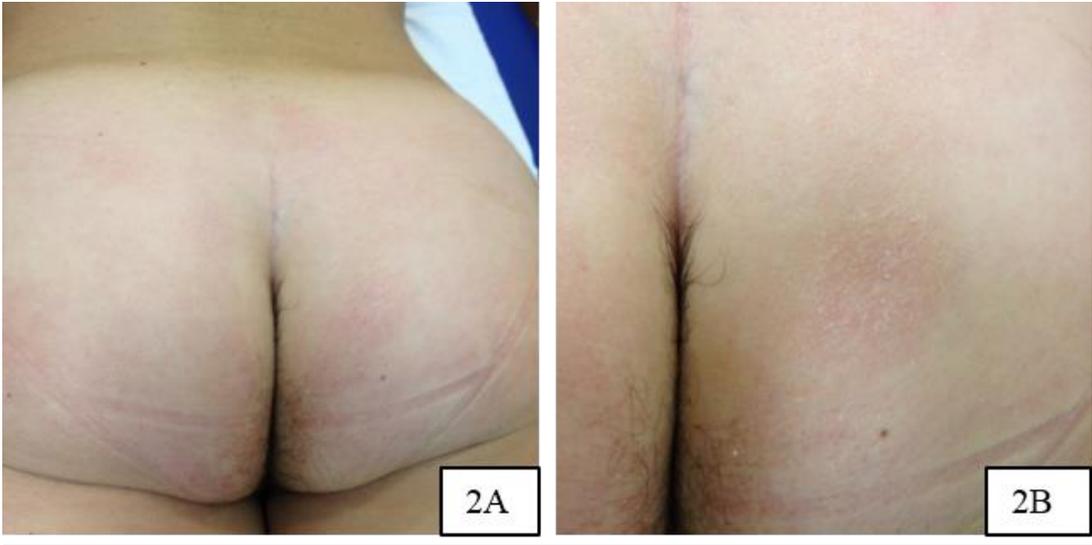
\*previously published as single case in: Quéreux G, Renaut J-J, Peuvrel L, Knol A-C, Brocard A, Dréno B. Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis: role of immunosuppressants. *ActaDermVenereol.* 2010;90(6):616–20.

\*\* previously published as single case in: Barreau M, Pontoizeau J, Courtheoux F, Comoz F, Leport Y, Verneuil L, DompmartinA.Cutaneous lesions in a woman treated with adalimumab].*Rev Med Interne.* 2015 Dec;36(12):862-4.

**Figure 1:**



**Figure 2:**



**Figure 3:**



**Figure 4:**



# RESULTATS COMPLEMENTAIRES

## I. Base Nationale de la Pharmacovigilance (BNPV)

### A. Contexte

La BNPV repose sur un recueil basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels.

### B. Méthodologie

Nous avons pris contact auprès du centre régional de pharmacovigilance du CHU de Bordeaux (Dr Cécile Pageot, Dr Paola Sanchez-Pena et Dr Ghada Miremont-Salamé).

Après exposition du projet, nous avons rédigé un synopsis exhaustif afin de faire une requête nationale à la BNPV. Le synopsis rappelait le contexte, l'objectif et le design de notre étude et définissait nos 2 critères de recherche : le « type d'effet indésirable » et le « type de médicaments ».

Nous les avons définis ainsi :

- « **Type de médicament** » : biothérapies (anti-TNF $\alpha$ , anti-IL12/23, anti-IL17, CTLA4 mimétique et anti-IL1) ;

- « **Type d'effet indésirable** » : lymphome cutané quel que soit son type, B ou T : termes spécifiques « MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities) » HLG $\alpha$ T (High Level Group Term) : lymphomes NCA (non classés ailleurs), LNH à cellules B, LNH à cellules T, LNH, histologie non précisée et terme MedDRA® PT (Preferred term) papulose lymphomatoïde.

L'objectif était donc de croiser les deux données afin d'obtenir l'ensemble des lymphomes apparus sous biothérapies.

Le synopsis précisait également les champs investigués (patient, médicaments, effets indésirables, commentaires), la période d'inclusion des cas (les cas déclarés jusqu'au 30 juin 2017 ont été inclus, soit du 01/01/1975 au 30/06/2017) et les critères d'inclusion (tous les cas notifiés pour les biothérapies étudiées pour la période d'étude et pour les effets indésirables précités).

### C. Résultats

#### 1) Extraction de données

L'extraction de données a été réalisée le 8 août 2017 selon le flow-chart en figure 11.

-10 870 évènements ont été déclarés (annexe 5),

-166 cas de lymphomes ont été sélectionnés (après application des critères sélectionnés : type de médicament et type d'effet indésirable).

-Ont été exclus :

1) Lymphomes tous types confondus apparus sous un traitement immunomodulateur autre qu'une biothérapie : n=9 ;

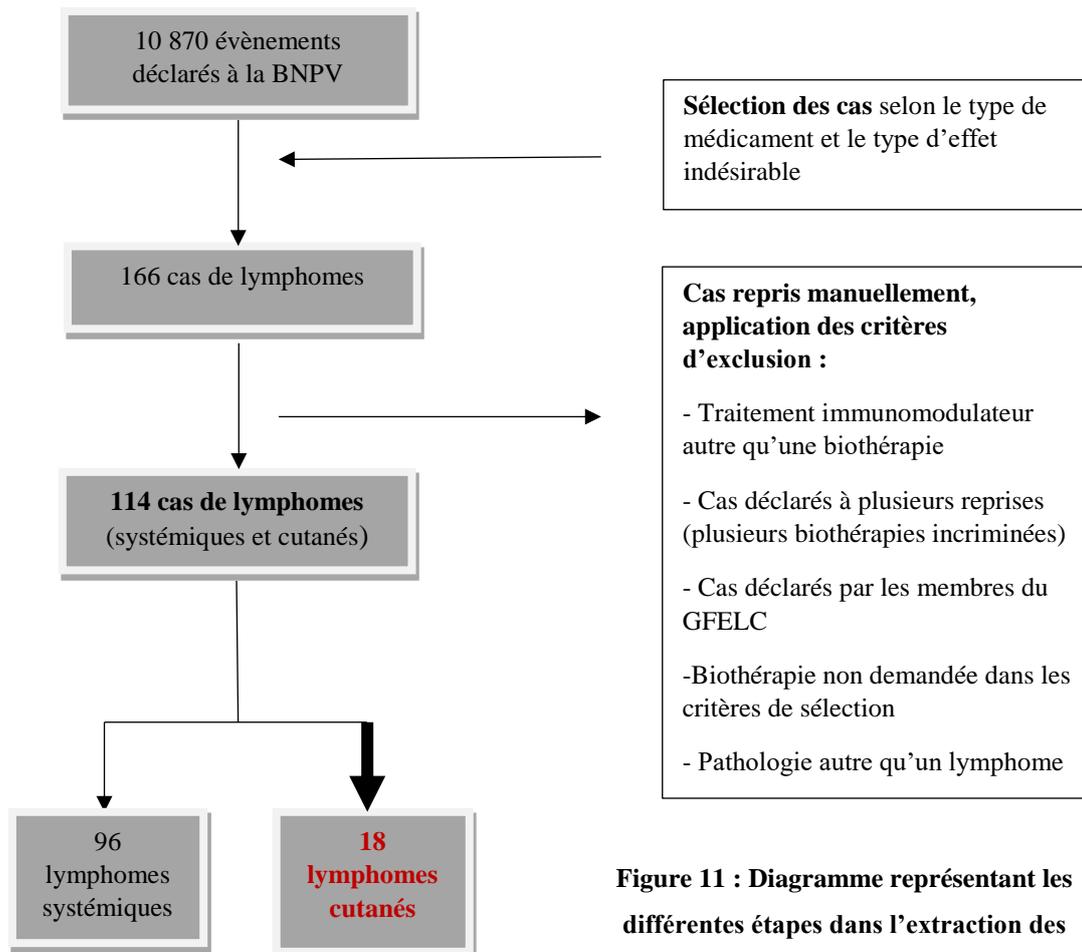
2) Cas déclarés à plusieurs reprises (plusieurs biothérapies incriminées) : n=37 ;

3) Cas déjà déclarés par des membres du GFELC : n=3 ;

4) Lymphomes apparus sous une biothérapie non demandée (n=2 ; sous tocilizumab) ;

5) Cas « non lymphomes » : 1 cas de leucémie myélomonocytaire chronique.

-114 cas de lymphomes apparus sous biothérapies ont été inclus :  
. 96 cas de lymphomes systémiques, principalement des lymphomes B (n=71 soit 74%),  
. 18 cas de lymphomes cutanés.



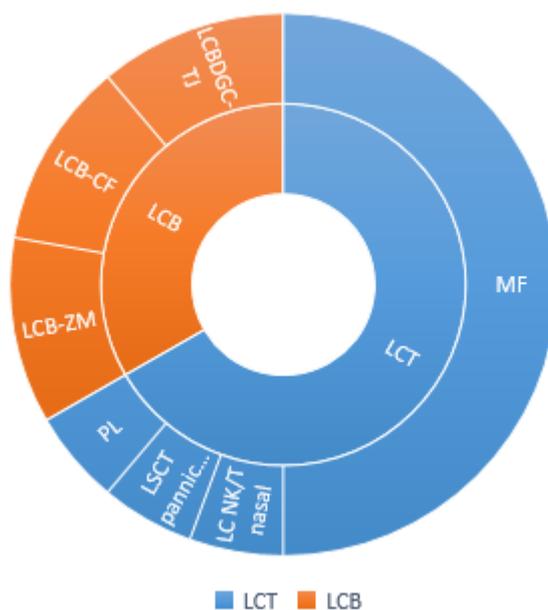
**Figure 11 : Diagramme représentant les différentes étapes dans l'extraction des données issues de la Base Nationale de la Pharmacovigilance.**

## 2) Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies

Dix-huit LCP ont été déclarés à la pharmacovigilance (15.8% de l'ensemble des lymphomes déclarés) :

- 12 LCT (67 % des LCP) ;

- 6 LCB (33 % des LCP).



**Figure 12 : Répartition des LCP apparus sous biothérapies, déclarés à la base nationale de la pharmacovigilance.**

**LCT n = 12 : MF : n=9**

**LCT hors MF et SS n = 3 : LCT CD30+ n= 1 ; LSCT type panniculite  $\alpha\beta$  n=1**

**LCB n= 6 : LCB-ZM n=2 ; LCB-CF n=2 ; LCB-DGC-TJ n=2**

Les anti-TNF $\alpha$  représentaient la biothérapie principale (n=17), indépendante du type de LCP. L'âge moyen au diagnostic était de 61 ans (41-84). Seuls 3 patients avaient des antécédents de dermatoses inflammatoires (psoriasis, parapsoriasis et eczéma) déclarés.

### (a) Lymphomes cutanés T : 12 cas

- Le délai moyen était de 34 mois (3-141) (donnée calculée à partir des données de 11 patients).

-Aucune indication dermatologique de traitement par biothérapie.

**Les mycosis fongicoïdes étaient les plus fréquents** (n=9, 75% des LCT) pour la plupart de stades IA ou IB (T1N0M0 ou T2N0M0). Les trois autres types de lymphomes cutanés rapportés étaient : une PL, un LSCT type panniculite  $\alpha\beta$  et un lymphome NK/T de type nasal.

Deux patients avaient un antécédent dermatologique (psoriasis et parapsoriasis), tous deux ont développé un MF stade IB, avec des délais sensiblement plus courts, de 3 et 12 mois.

La biothérapie a été arrêtée pour tous sauf pour un cas de PL (donnée manquante).

Pour le suivi et l'obtention de la rémission partielle ou complète nous ne disposons des données que de 5 patients (4 MF et 1 LC NK/T type nasal). Pour les MF, la rémission partielle ou complète a été obtenue après traitement spécifique et arrêt de la biothérapie. Concernant le patient avec un LCP NK/T type nasal, la rémission complète a été obtenue après traitement spécifique, mais il a récidivé 36 mois plus tard.

Pour un cas de MF (patient 3), l'abatacept, dont l'indication était rhumatologique (PR) a été relayé par un anti-TNF $\alpha$  (golimumab). A 54 mois de suivi, le patient est toujours en rémission partielle.

### **(b)Lymphomes cutanés B : 6 cas**

-Le délai moyen était de 46,5 mois (8-133) ;

- Un patient avait une indication dermatologique de biothérapie (pityriasis rubra pilaire).

Pour 4 patients, il s'agissait de lymphomes indolents : 2 LCB-ZM et 2 LCB-CF, pour 2 de lymphomes de pronostic intermédiaire : 2 LCBDGC-TJ.

La biothérapie a été arrêtée pour tous.

-Pour les 2 LCBDGC-TJ : après traitement spécifique, l'un a été mis en rémission complète, l'autre a progressé, les 2 ont été perdus de vue.

-Pour les 4 LCB indolents nous ne disposons du suivi que pour 3 patients, qui ont obtenu une rémission partielle ou complète après traitement spécifique et arrêt de la biothérapie :

-2 patients qui avaient reçu de l'ADA ont récidivé malgré l'arrêt de la biothérapie, tous deux avaient présenté un LCB-CF : patient 15 (rechutes à 9 et 48 mois) et patient 16 (rechutes à 4 et 21 mois).

-2 patients ont eu un traitement par rituximab pour leur pathologie de fond après arrêt de la biothérapie (patients 15 et 18).

Patient	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	LCP	Stade	Traitements immunomodulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge, traitement	Evolution/mois
1	F/55	MC	NP	IFX	30	MF	IA	AZA	NP	Local, PUVA-thérapie	NP
2	H/41	SPA	NP	IFX	6	MF	IB	CTC/48, MTX/48, ADA/6	Oui	Local	RC
3	F/45	PR	NP	Abatacept	48	MF	IB	Sulfasalazine, HCQ, CTC, IFX/24, ETA/6, MTX	<b>Oui mais switch pour un anti-TNF<math>\alpha</math></b>	Local	RP/54, PR sous Golimumab et MTX
4	F/84	MC	Psoriasis/Eczéma	ADA	3	MF	IB	CTC, IFX/87	Oui	Local	RP/20 décès d'une autre étiologie
5	H/59	Rhumatisme inflammatoire	NP	ETA	24	MF	IB	MTX	Oui	Local	NP
6	F/77	PR	Parapsoriasis	ETA	12	MF	IB	MTX	Oui	Local et systémique	RC
7	F/57	SPA	NP	IFX	NP	MF	IB	MTX	Oui	Local, PUVA-thérapie	NP
8	F/51	PR	NP	Golimumab	5	MF	IB	CTC, ETA/24, Golimumab/9	Oui	Local	NP
9	H/74	PR	NP	IFX	66	MF	III	MTX/168	Oui	NP	NP
10	H/44	SPA	NP	ADA	18	LSCT type panniculite	NP	NP	Oui	Systémique	NP
11	H/58	MC	NP	IFX	141	PL	NP	NP	Non	NP	NP
12	F/64	PR	Eczéma	ETA	25	LT NK type nasal	NP	MTX, CTC	Oui	Systémique	RC/36, rechute et décès du LCT

**Tableau 24 : LCT apparus sous biothérapies déclarés à la BNPV.**

Patient	Sexe/âge (années)	Indication de la biothérapie	Antécédent dermatologique	Biothérapie au moment du diagnostic de lymphome	Délai (mois)	LCP	Stade	Traitements immunomodulateurs / exposition en mois	Arrêt biothérapie	Prise en charge, traitement	Evolution/mois
13	H/75	PR	Psoriasis	ADA	8	LCBDGC-TJ	T1N0M0	MTX/9, CTC, ETA/15, ADA/9	Oui	Radiothérapie et systémique	RC, PDV
14	F/74	SPA	NP	ETA	84	LCBDGC-TJ	T1N0M0	NP	Oui	Systémique	Progression, PDV
15	F/56	PR	CBC	ADA	24	LCB-CF	T2aN0M0	MTX/84, CTC/120	Oui	Systémique	RC mais rechute/ 9 : traitement systémique et radiothérapie. RC/48. Rituximab pour la PR.
16	H/67	Pityriasis rubra pilaire	Pityriasis rubra pilaire	ADA	18	LCB-CF	T1aN0M0	MTX ; IFX/2 ; USK/4	Oui	Radiothérapie	RC puis rechute à 4 et 21 mois
17	H/62	PR	NP	ETA	133	LCB-ZM	T1aN0M0	MTX/60	Oui	Chirurgie	NP
18	H/54	SPA	NP	ADA	12	LCB-ZM	T2aN0M0	MTX/67 ; ETA/66	Oui	Systémique	RP. Rituximab pour la PR

**Tableau 25 : LCB apparus sous biothérapies déclarés à la BNPV.**

## **II. Cohorte PSOBIOTEQ**

La cohorte PSOBIOTEQ est une cohorte prospective multicentrique de patients recevant un traitement systémique (conventionnel ou biothérapie) pour un psoriasis cutané modéré à sévère (194).

Depuis le début des inclusions en juillet 2012 :

- . 3174 patients sont inclus
- . 1901 patients sont exposés à une biothérapie

Aucun cas de LCP apparu sous biothérapie n'a été rapporté à ce jour.

## **III. Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif**

Le Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID) regroupe différents centres universitaires spécialisés dans la prise en charge de la **MC et la RCH**. Son but est de mener des recherches dans ces affections, en particulier dans le domaine des traitements. Aucun cas ne nous a été signalé après interrogation du Dr Kirchgesner.

## **IV. Registre français RATIO (Research Axed on Tolerance of bIOtherapies)**

Ce registre a été conçu par un groupe multidisciplinaire afin de collecter tous les cas de lymphomes survenus en France, du 1er février 2004 au 31 janvier 2007, chez des patients recevant un traitement anti-TNF $\alpha$ , quelle qu'en soit l'indication. Le recueil de données était prospectif et tous les diagnostics étaient validés par des experts.

A partir de ce registre, Mariette et al. (101) ont publié les résultats de cette étude, objectivant 38 cas de lymphomes sur les 3 ans de suivi, incluant un seul cas de lymphome cutané (syndrome de Sézary).

## **V. Synthèse des résultats : GFELC, BNVP et revue de la littérature**

Le tableau 26 représente de manière synthétique l'ensemble des résultats obtenus.

		Cohorte issue du GFELC (n=26)	Cohorte issue de la BNPV (n=18)	Revue de la littérature (n=53)	Total (n=97)
Homme/Femme		21/5	9/9	34/19	64/33
Age moyen au diagnostic (années)		54	61	44	53
Indication de la biothérapie	Dermatologique	6	1	27	34
	Extra-dermatologique*	20	17	26	63
Biothérapie	Anti-TNF $\alpha$	23	17	48	88
	Anti-IL12/23	2	0	4	6
	Anti-IL17	0	0	1	1
	CTLA4 mimétique	1	1	0	2
Lymphome cutané (nombre de patients)	MF	10	9	30	49
	MF-T	5	0	1	6
	SS	0	0	5	5
	LCT hors MF et SS	4	3	15	22
	LCB	7	6	2	15
Prise en charge lymphome cutané	Abstention thérapeutique	1	0	5	6
	Traitement spécifique	local : 14 ; systémique : 11	local : 9; systémique : 7	local : 7; systémique : 34	local: 30; systémique : 52
	Non précisé	0	2	7	9
Attitude vis-à-vis de la biothérapie	Arrêt	20	16 (dont 1 relais CTLA4 mimétique par anti-TNF $\alpha$ )	49 (dont 1 changement de classe d'anti-TNF $\alpha$ )	85
	Poursuite (rechute ou progression)	6** (3)	1	1	8
	Non précisée	0	1	3	4

**Tableau 26 : Synthèse des LCP apparus sous biothérapies, à partir des données issues du GFELC, de la BNPV et de la revue de la littérature.**

\*Pathologies extra-dermatologiques : 2 rhumatismes psoriasiques ; 2 sarcoïdoses, 1 connectivite indifférenciée, 1 rhumatisme inflammatoire non étiqueté, 1 polyarthrite juvénile, 14 spondylarthrites ankylosantes, 26 polyarthrites rhumatoïdes et 16 MICI (dont 15 maladies de Crohn et 1 rectocolite hémorragique).

\*\* Pour un des patients : biothérapie interrompue transitoirement puis reprise.

# DISCUSSION ET SYNTHÈSE

Le travail réalisé à partir du GFELC et de la BNPV regroupe deux études multicentriques.

Notre cohorte issue du GFELC présente des atouts. Le diagnostic de LCP a été validé en réunion de concertation pluridisciplinaire à l'échelle régionale et nationale pour certains. Pour la plupart, les données anatomopathologiques ont été relues dans des centres experts afin de confirmer le diagnostic. La prise en charge est standardisée, basée selon les recommandations nationales.

Notre recueil de données à partir de la BNPV nous apporte 18 cas supplémentaires de lymphomes cutanés apparus sous biothérapies.

Ces 2 recueils, via la BNPV et le GFELC concernent principalement des patients pour lesquels l'indication de la biothérapie était non dermatologique (n= 37/44 patients).

**En associant nos données à celles issues de la revue de la littérature nous obtenons un panorama de 97 cas de LCP apparus sous biothérapies. L'indication de la biothérapie était dermatologique pour 34 patients (35%) et donc, majoritairement non-dermatologique (n=63 ; 65%). Il s'agit principalement de LCT (n=82, 85%), MF en particulier (n=55, 57%). La répartition des lymphomes cutanés semble superposable à celle de la population générale. Les anti-TNF $\alpha$  représentent la biothérapie principale (n=88, 91%) et ce indépendamment du type de lymphome cutané.**

**Les MF prédominent mais avec une évolutivité très différente selon le contexte :**

-Des MF de stade  $\leq$  IIA, non agressifs où l'indication de la biothérapie est principalement non dermatologique (23/33).

-Des MF de stade  $\geq$  IIB, d'évolution rapide et agressive : l'indication de la biothérapie était alors majoritairement dermatologique (14/19) et parmi les 5 où l'indication était extra-dermatologique, 4 avaient des antécédents dermatologiques.

**Ceci peut suggérer trois scénarios :**

**1- Erreur diagnostique :** MF pris à tort pour un psoriasis. Il s'agit alors le plus souvent de patients pour lesquels le MF avait un stade avancé ou une évolution agressive. Le rôle aggravant ou révélateur de la biothérapie est alors probable.

**2- Coexistence psoriasis-MF :** le blanchiment du psoriasis par la biothérapie révèle les lésions de MF. Cette situation doit être soupçonnée devant une modification du phénotype du psoriasis sous biothérapie ou en cas de psoriasis associé à des lésions plus atypiques ou en zones inhabituelles (exemple : zones photoprotégées).

**3- MF dit « de novo »**, lorsqu'il survient fortuitement ou sur un terrain potentiellement prédisposé lors d'un traitement par biothérapie. Il s'agit principalement des patients recevant une biothérapie pour une indication rhumatologique ou gastroentérologique.

**Les deux premiers scénarios posent un challenge diagnostique** et rejoignent les hypothèses évoquées dans les deux séries de 8 et 22 cas publiés (173,176).

Dans la série de 22 patients de Martinez-Escala et al. (173), 75% des patients (n=18) recevaient une biothérapie pour une dermatose. Parmi ces 18 patients, 15 avaient eu une biopsie antérieure. Dans 8 cas l'histologie était celle d'un psoriasis ou d'une dermatose psoriasiforme, dans les 7 autres cas il s'agissait de dermatoses spongiformes, lymphocytaires et granulomateuses. Dans 6 de ces cas, les lames ont été relues objectivant dans certains cas des lymphocytes atypiques sans critère formel de lymphome.

Après initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$  la plupart des patients ont aggravé leur dermatose initiale, suggérant surtout une erreur diagnostique (MF pré-existant diagnostiqué à tort pour un psoriasis ou eczéma) et dans 3 cas, une modification du phénotype de leur dermatose pré-existante était observée.

Dans la série de Nikolaou et al. (176), afin d'exclure les MF diagnostiqués à tort pour un psoriasis, les 8 patients inclus étaient uniquement ceux qui avaient une confirmation histologique du psoriasis et/ou une réponse initiale à la ciclosporine et/ou aux anti-TNF $\alpha$ . Six avaient un antécédent de psoriasis dont 5, documentés histologiquement. L'hypothèse évoquée était celle de la révélation des lésions de MF, suggérant une coexistence du psoriasis et du MF avant l'initiation de la biothérapie.

Dans notre série aucune des 6 biopsies antérieures à la biothérapie ne montrait des signes de lymphome, et dans un cas des biopsies séquentielles ont révélé l'apparition progressive d'un infiltrat lymphoïde atypique amenant au diagnostic de MF.

### **Psoriasis et MF : un lien étroit ?**

Des MF psoriasiformes à la fois cliniques et histologiques peuvent induire des confusions diagnostiques. Le diagnostic de MF peut n'être posé que tardivement devant une progression des lésions, un stade tumoral et/ou l'absence de réponse aux traitements conventionnels du psoriasis (195–197). Ces MF psoriasiformes renforcent la possibilité d'un MF diagnostiqué à tort comme psoriasis, aggravé lors de l'initiation de la biothérapie. D'autres cas ont été révélés lors d'un traitement immunosuppresseur, comme la ciclosporine (196).

La distinction entre un MF au stade précoce et une dermatose inflammatoire où il existe une prédominance de lymphocytes activés et peu d'atypies cellulaires est considérée comme l'un des problèmes les plus difficiles en dermatopathologie (198). Il n'y a pas parfois pas une distinction formelle entre psoriasis et MF au stade précoce ou parapsoriasis. L'étude de la clonalité T est une aide mais non formelle : au stade précoce, un clone T n'est pas toujours retrouvé et à l'inverse un clone T dominant

peut être détecté dans 25% à 65 % des dermatoses inflammatoires bénignes. Celles-ci pourraient correspondre à des « dermatoses clonales » à risque de développer un MF, en l'absence de critères définis cliniques ou pathologiques de MF (31).

Nous avons discuté dans l'introduction du risque de lymphome au cours du psoriasis. Donigan et al. (199) ont fourni des informations supplémentaires concernant cette association. A partir d'une base de données médicales, ils ont identifié que la prévalence du psoriasis était significativement plus élevée chez les patients atteints de MF (19.8%) que dans la population générale (1-3%). Cette association MF-psoriasis a été étudiée récemment dans une cohorte de 321 patients pour lesquels un MF a été diagnostiqué sur une période de 5 ans. Au sein de cette cohorte, 25 patients avec un psoriasis ont été sélectionnés pour l'étude (200). Pour la plupart, le diagnostic de psoriasis précédait celui du MF. Un peu moins de la moitié des patients n'avait pas reçu de traitement systémique avant de développer le MF. Pour 4/25 patients les diagnostics de MF et psoriasis étaient concomitants et 8/25 des patients avaient à la fois des arguments cliniques et histologiques de psoriasis et de MF. Plusieurs hypothèses concernant l'association psoriasis-MF ont été émises : une forme « overlap » entre MF et psoriasis, l'influence des traitements immunosuppresseurs en cours ou antérieurs, une voie immunopathologique commune (Th17) et l'apparition d'un clone T dominant en lien avec la lymphoprolifération chronique T dans le psoriasis. En effet, la pathogénèse du psoriasis et du MF est liée à une anomalie lymphocytaire T et le psoriasis est caractérisé par une dérégulation des voies Th1 et Th17 (54). Dans le stade précoce du MF, les cytokines Th1 dominent (201). Plus récemment Krejsgaard et al. (202) ont montré que l'IL-17 était exprimée par les lymphocytes atypiques des LCT. Ce chevauchement de profils cytokiniques dans le psoriasis et le MF suggèrent des mécanismes physiopathologiques ou génétiques communs.

**Enfin, les MF sont plus fréquents chez les patients atteints de psoriasis suggérant à la fois un surrisque mais également une réelle association des deux dermatoses.** La différence entre MF au stade précoce et dermatose inflammatoire type psoriasis peut être difficile à établir, d'autant plus que de réels MF psoriasiformes ont été rapportés, expliquant alors la progression de MF pris à tort pour des psoriasis lors de l'initiation de la biothérapie.

**Nos résultats via le GFELC et la BNPV apportent des informations nouvelles concernant ce troisième scénario.** La majorité des patients avec un MF stade  $\leq$  IIA recevaient une biothérapie pour une indication non dermatologique (23/33), 9 avaient des antécédents dermatologiques. Dans nos deux séries, le MF était de stade peu avancé pour 18/24 patients et d'évolution indolente. Parmi ces 18 patients, 16 avaient une indication non dermatologique de biothérapie. Tous ont été mis en rémission partielle ou complète y compris 3 patients où la biothérapie a été poursuivie.

Ceci suggère que, en cas de MF indolent de stade  $\leq$  IIA survenant chez des patients avec une indication extra-dermatologique, la poursuite de la biothérapie peut être discutée selon le bénéfice apporté pour la pathologie sous-jacente et les alternatives thérapeutiques disponibles. Il est par ailleurs souhaitable en

cas de dermatose associée ou pré-existante d'avoir une documentation histologique et un avis ou suivi dermatologique.

### **Pas de conclusion possible pour les LCT en dehors du MF,**

L'indication de la biothérapie était non dermatologique pour la plupart des patients (n=18/22, 82%) avec une prédominance de LCP CD30+. Dans tous les cas la biothérapie a été arrêtée. L'évolution est variable et est conforme à celle attendue selon le sous-type histologique de lymphome. Il est difficile de conclure quant au rôle de la biothérapie dans l'apparition de ces lymphomes.

### **Quel rôle pour les anti-TNF $\alpha$ ?**

Le blocage du TNF $\alpha$  inhibe l'immunité à médiation cellulaire en bloquant en partie la production de cytokines Th1, provoquant une immunosurveillance anormale et permettant donc le développement de lymphoproliférations sous-jacentes. L'équilibre du système immunitaire varie selon le stade évolutif du MF. Au cours des stades précoces, les cytokines Th1 prédominent, alors que dans les stades avancés, il existe un déplacement du profil des cytokines vers la voie Th2 (201). Les anti-TNF $\alpha$  pourraient ainsi démasquer et exacerber un MF non diagnostiqué préexistant ou coexistant au psoriasis.

Un argument en faveur du rôle aggravant ou inducteur de la biothérapie est la régression de LCP apparus sous biothérapie, uniquement après arrêt de celle-ci, sans traitement spécifique. Il s'agit principalement de LCP CD30+ (3 cas, (185,188,189)), un MF (175), un LCT type NOS (173) et un LCB-CF dans notre série du GFELC. Le CD30 est considéré comme un marqueur de l'activité Th2 (203). Le blocage du TNF $\alpha$  inhibe la voie Th1, entraînant un avantage de croissance aux cellules CD30+, suggérant également un rôle inducteur de l'anti-TNF $\alpha$  dans les lymphoproliférations CD30+.

### **Un rôle non univoque ?**

Tracey et al. (204) ont démontré que dans les lésions de MF existait une dérégulation des voies de signalisation du TNF $\alpha$  associée à une sur ou sous-expression de certains gènes. A partir de l'étude de 29 biopsies cutanées de MF (et 11 biopsies cutanées de dermatoses inflammatoires en groupe contrôle), ils ont identifié 27 gènes permettant la distinction avec une dermatose inflammatoire. Parmi ces gènes environ une dizaine était impliquée directement dans la signalisation du TNF $\alpha$ , dont TRAF1 (rôle dans la signalisation du TNF $\alpha$  et régulation de l'apoptose), BIRC3 (rôle dans l'inhibition de l'apoptose) de TNFRSF5 (rôle dans l'activation lymphocytaire T et dans l'inhibition de l'apoptose). Ainsi, la tumorigenèse du MF est associée à des changements dans la régulation d'une combinaison des voies de signalisations anti-apoptotiques par TNFR1 (induite par une régulation positive de l'expression de TRAF1 et BIRC / IAP) et des voies pro-apoptotiques de TNFR1 (inhibition de la caspase BIRC1 / BIRC3).

## **Lymphomes cutanés B : des formes indolentes mais des récurrences potentiellement favorisées par la biothérapie.**

Seuls deux cas avaient été précédemment publiés (173). Nous décrivons 13 nouveaux cas dont 11/13 sont de type indolent, avec un délai d'apparition après le début de la biothérapie plus long que celui des LCT.

Parmi les patients pour qui la biothérapie a été arrêtée (n=11/15, 73 %) seuls 3 ont récidivé après arrêt de la biothérapie, et parmi les 4 patients qui ont poursuivi la biothérapie 2 ont récidivé entraînant un arrêt définitif de la biothérapie, les 2 autres sont en rémission complète après traitement spécifique du LCP, à 15 et 108 mois. Ceci peut suggérer un rôle inducteur des anti-TNF $\alpha$  et plus précisément des anticorps monoclonaux (11/15) comme cela avait été suggéré par Mariette et al.(101). En rhumatologie, le suivi des LCB apparus sous biothérapies est potentiellement biaisé par l'utilisation de rituximab en remplacement de la biothérapie pour la pathologie de fond.

## **Lymphomes survenant sous d'autres biothérapies que les anti-TNF $\alpha$ :**

Un MF a été rapporté sous secukinumab (177), 2 MF sous abatacept (GFELC et BNPV) et 4 MF, 1 syndrome de Sézary et 1 LCT CD8+ cytotoxique sous ustekinumab (GFELC, (173,174)).

Tous les patients qui ont présenté un lymphome cutané sous USK étaient traités pour un psoriasis. Dans l'étude tolérance de l'USK (PHOENIX 2) aucun cas de LCP n'a été rapporté à 5 ans (87). Tsuda et al. ont suggéré que les anti-IL12/23 n'interfèrent pas avec l'immunité médiée par les lymphocytes T (205). Pour un patient du GFELC, l'USK a été repris après contrôle du MF, renforçant l'hypothèse de Tsuda et al. Notre faible échantillon de patients ne permet pas de conclusion formelle quant au rôle joué par l'USK dans la lymphomagénèse.

Concernant l'abatacept, nous rapportons les deux premiers cas de MF chez des patients atteints de PR, sans antécédents dermatologiques connus. Il est difficile de conclure quant au rôle joué par la biothérapie, d'autant plus que l'abatacept entraîne une inhibition lymphocytaire T en se liant à CD80 et CD86 sur les cellules présentatrices d'antigènes.

## **Quel rôle des traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou concomitants ?**

Foo et al.(206) ont souligné l'importance des traitements immunosuppresseurs et leur potentiel rôle de facteur « précipitant » dans le développement des LCT. Ils rapportent 6 MF (dont 2 stades  $\geq$  IIB) et 3 syndromes de Sézary apparus au cours d'un traitement immunosuppresseurs. Parmi eux 5 avaient reçu de la CsA, 4 de l'AZA et 2 de la CsA et AZA de manière séquentielle. L'un d'eux avait également eu un traitement par anti-TNF $\alpha$  en plus de la CsA (MF stade IVA2). Tous recevaient une biothérapie pour une indication dermatologique : psoriasis, eczéma et pityriasis rubra pilaris, le délai du diagnostic du LCT variait de 4 à 69 mois.

### **Ciclosporine et lymphomes cutanés apparus sous biothérapies :**

Sur l'ensemble des cas de notre recueil de données, nous avons identifié 13 patients (13%) qui ont reçu un traitement antérieur par CsA :

-10 à partir de la revue de la littérature : 6 MF (dont 4 stades  $\leq$  IIA), 1 MF-T, 1 SS, 1 LCT CD30+ et 1 LCT CD8+ (173,176,177,183,188). Le délai moyen calculé est de 4,3 mois (1,1-15) pour les MF. Pour les autres LCT, il est de 5 mois pour le LCT CD30+ et de 4 mois pour le LCT CD8+. Tous ont été mis en rémission complète ou partielle après un traitement spécifique et arrêt de la biothérapie, en dehors d'un MF stade IB qui a présenté une progression et du cas de LCT CD8+ qui a entraîné le décès du patient (173).

-3 à partir de la cohorte du GFELC : 3 MF dont 1MF-T et 2 de stades  $\leq$  IIA Le délai moyen était de 9 mois (5-12). Tous ont été mis en rémission partielle ou complète avec un traitement spécifique et arrêt de la biothérapie.

Un traitement antérieur par ciclosporine semble entrainer une « révélation » plus rapide d'un LCT sous-jacent en cas de traitement par biothérapie, cependant il ne semble pas aggraver le stade des lymphomes ni modifier leurs pronostics. Aucun cas de lymphome cutané B avec un traitement antérieur par ciclosporine n'a été rapporté.

### **Thiopurines et lymphomes cutanés apparus sous biothérapies :**

Sur l'ensemble des cas de nos recueils de données, nous avons identifié 7 patients (7%) qui ont reçu un traitement antérieur ou concomitant par une thiopurine :

-1 MF stade IA apparu avec un délai de 30 mois après initiation de la biothérapie (BNPV) ;

-1 MF stade IA apparu 18 mois après la biothérapie et 1 PL apparue 24 mois après la biothérapie (GFELC) ;

-2 MF stades IIB et IVA avec un délai de 8 mois pour le MF IVA (173) ;

-1 LCT type NOS avec un délai de 8 mois (173) et 1 PL avec un délai de 120 mois (189).

Le délai d'apparition moyen pour les MF était de 18.7 mois (8-30). Tous ont été mis en rémission complète ou partielle avec un traitement spécifique (sauf le cas de PL (189), rémission spontanée) et arrêt de la biothérapie. Aucun cas de lymphome cutané B n'a été rapporté.

A partir de ces données les thiopurines ne semblent pas influencer la survenue ou l'évolution des LCP.

# LIMITES

Il s'agit d'une étude rétrospective, le recueil de données s'est fait à partir d'une base de données déclarées par les médecins référents des patients ou à qui les dossiers ont été référés (centre expert).

Le caractère déclaratif introduit un biais de sélection et de recrutement des patients, de plus, il ne permet pas de déduire une prévalence de ces lymphomes par rapport à la population générale.

Notre travail rétrospectif et observationnel nous limite dans le recueil des données et le suivi des patients. Certaines données sont manquantes en dépit de la prise de contact auprès des différents centres.

Nous n'avons, de ce fait, pas pu exploiter certaines données paracliniques. Nous n'avons pas les résultats de toutes les biopsies et clonalités lymphocytaires cutanées (et sanguines pour les stades avancés) initiales lorsque les patients ont eu un traitement par biothérapie pour une dermatose étiquetée psoriasis, eczéma ou parapsoriasis.

# CONCLUSION

## PROPOSITIONS PRATIQUES DE PRISE EN CHARGE

(Figure 14)

### I. Guide pour le diagnostic

#### A. Indication dermatologique de la biothérapie

##### 1) Patients atteints de psoriasis avant de débuter une biothérapie

Afin de ne pas méconnaître un MF diagnostiqué à tort pour un psoriasis, l'indication de réalisation d'une ou plusieurs biopsies et de clonalité (s) lymphocytaire(s) cutanée (s) ou sanguine pourrait se discuter avant débuter une biothérapie dans 2 situations (figure 9) :

**-Phénotypes « atypiques »** : présence de lésions en zones non-bastions (zones photo-respectées telles que la zone du caleçon, les flancs...), plaques plus infiltrées, arciformes et/ou tumeurs, kératodermie palmoplantaire, dépilation avec alopecie...

**-Erythrodermie** : faire plusieurs biopsies et surtout faire l'étude en PCR peau-sang à la recherche d'un clone T identique peau-sang.



a	b
c	

**Figure 13 : Présentations cliniques de mycosis fongoïdes pouvant être prises à tort pour un psoriasis.**

a : MF érythrodermique (T4) ; b : plaques infiltrées ; c : lésions annulaires, infiltrées et tumorales en regard de la zone du caleçon.

## 2) Patients atteints de psoriasis sous biothérapie

Remise en question du diagnostic initial avant de conclure à une perte d'efficacité du traitement dans deux situations :

**-Psoriasis dont les lésions s'aggravent ou se modifient** (infiltration, apparition de lésions en dehors des zones bastions, arciformes, infiltrées voire tumorales, kératodermie palmoplantaire, ectropion...) : MF diagnostiqué à tort pour un psoriasis.

**- Changement de phénotype** : « blanchiment » des lésions de psoriasis et démasquage de lésions de MF : coexistence MF- psoriasis.

### B. Indication non dermatologique de la biothérapie

Interrogatoire précis des patients sur d'éventuels antécédents dermatologiques.

#### 1) Patients sans antécédent dermatologique

Devant l'apparition de lésions psoriasiformes ou eczématiformes étiquetées « paradoxales », une ou plusieurs biopsies cutanées +/- clonalité (s) lymphocytaire(s) cutanée(s) ou sanguine peuvent être recommandées dans deux situations :

-Présentation clinique non caractéristique de réactions paradoxales cutanées ;

-Non réponse ou progression avec les thérapeutiques usuelles de ces réactions paradoxales psoriasiformes ou eczématiformes.

#### 2) Patients avec antécédent(s) dermatologique(s)

Il faudra faire préciser le diagnostic de cette dermatose chronique (eczéma, psoriasis, parapsoriasis), les traitements déjà entrepris et, en cas d'absence de certitude demander un avis dermatologique +/- biopsie cutanée avant de débiter la biothérapie.

Sous biothérapie, une prise en charge dermatologique peut s'avérer nécessaire dans plusieurs situations :

-Exacerbation de la dermatose sous biothérapie ;

-Présentation clinique atypique de réactions paradoxales décrites ;

-Aggravation de la dermatose initiale avec modification phénotypique.

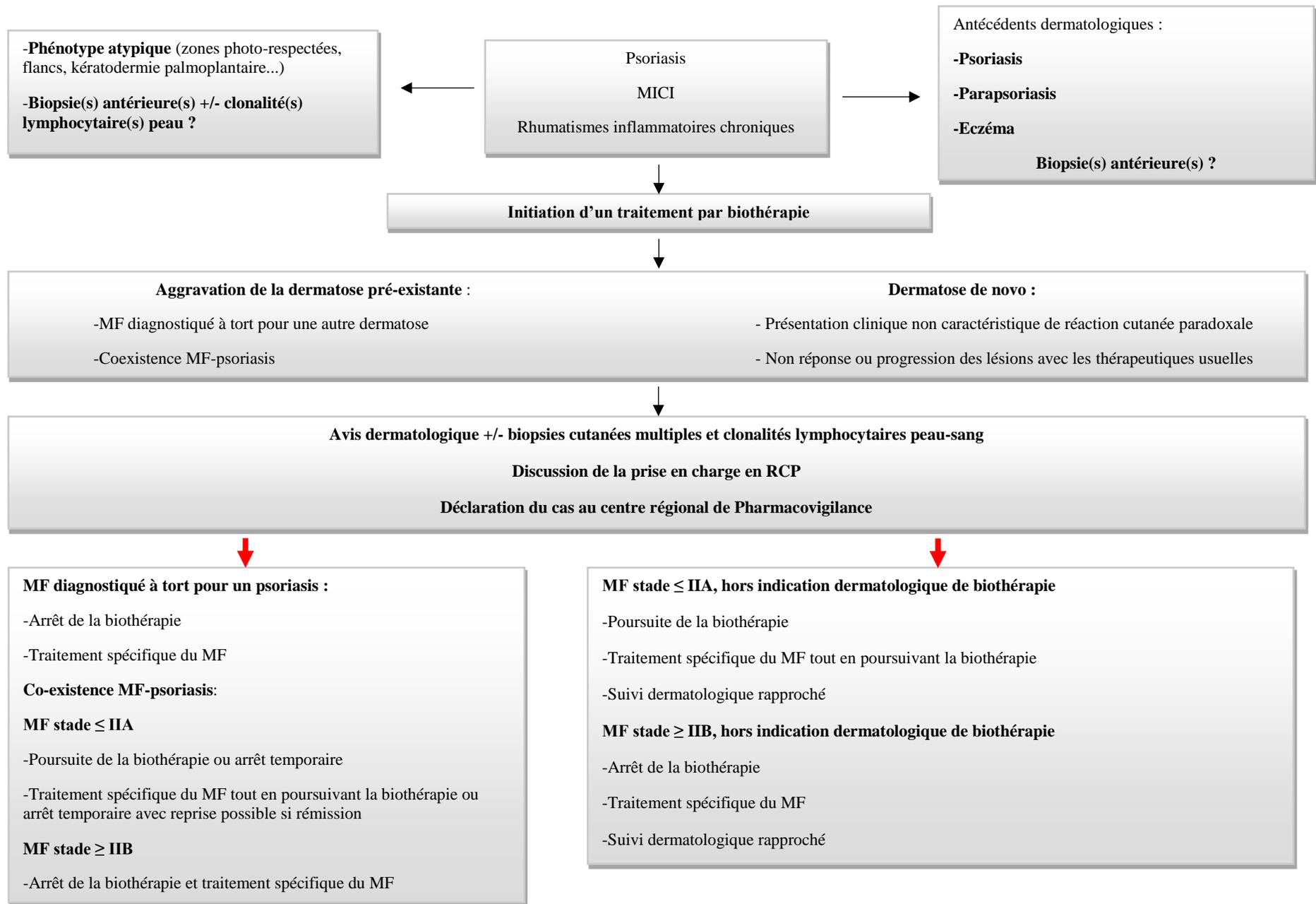


Figure 14 : Synthèses des perspectives diagnostiques et thérapeutiques. Proposition d'un algorithme de prise en charge.

## II. Guide de prise en charge thérapeutique

### A. Mycosis fongiques apparus sous biothérapies

#### 1) Erreur diagnostique, MF dès le départ

Arrêt de la biothérapie et traitement spécifique du MF, adapté au stade.

#### 2) Coexistence psoriasis – MF

**MF stade  $\leq$  IIA (T1 et T2 NOMOB0ou1) :**

-La poursuite de la biothérapie (notamment pour les anti-IL12/23 ou anti-IL17) peut se discuter en évaluant la balance bénéfique/risque et les alternatives thérapeutiques ;

-Traitement spécifique du MF tout en poursuivant la biothérapie ;

-Surveillance dermatologique rapprochée, tous les 3 mois initialement.

-Un arrêt temporaire de la biothérapie peut être discuté avec reprise si rémission du MF.

**MF stade  $\geq$  IIB ( $\geq$ T3 NxMxBx) :**

-Arrêt de la biothérapie ;

-Traitement spécifique du MF.

#### 3) MF « de novo »

**MF stade  $\leq$  IIA (T1 et T2 NOMOB0ou1) :**

-Poursuite de la biothérapie, après étude de la balance bénéfique/risque et des alternatives thérapeutiques concernant la pathologie de fond justifiant la biothérapie ;

-Traitement spécifique du MF tout en poursuivant la biothérapie ;

-Surveillance dermatologique rapprochée, tous les 3 mois initialement.

**MF stade  $\geq$  IIB ( $\geq$ T3 NxMxBx) :**

-Arrêt de la biothérapie ;

-Traitement spécifique du MF.

### B. Autres lymphomes cutanés T apparus sous biothérapies

Il est difficile de conclure compte tenu du faible échantillon de patients. Se fier à la clinique, l'évolutivité et les données connues sur le pronostic habituel du type de lymphome ou lymphoprolifération.

### **C. Lymphomes cutanés B apparus sous biothérapies**

Peu de cas ont été rapportés, il s'agit pour la plupart des cas de formes indolentes à lésion unique (stades T1).

Selon l'indication de la biothérapie, après étude de la balance bénéfique/risque et des alternatives thérapeutiques concernant la pathologie de fond, une poursuite de la biothérapie peut être discutée avec traitement spécifique local du LCB (radiothérapie le plus souvent) et suivi dermatologique rapproché.

### **III. Enregistrement des cas**

Il existe manifestement une sous-déclaration des cas de LCP apparus sous biothérapies. Seulement 3 cas issus du GFELC ont été déclarés à la pharmacovigilance. Afin de mieux caractériser ces LCP, d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients il apparaît nécessaire de déclarer les cas aux centres de pharmacovigilance concernés.

D'autre part, la prise en charge concernant la biothérapie et le LCP nécessite une discussion et une validation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La notification des cas à partir de la pharmacovigilance et des réunions de concertations pluridisciplinaires pourraient ainsi enrichir nos données et conclusions.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005 May 15;105(10):3768–85.
2. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017 Oct;92(10):1085–102.
3. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control CCC*. 2005 Dec;16(10):1253–9.
4. Wohl Y, Tur E. Environmental risk factors for mycosis fungoides. *Curr Probl Dermatol*. 2007;35:52–64.
5. Fischmann AB, Bunn PA, Guccion JG, Matthews MJ, Minna JD. Exposure to chemicals, physical agents, and biologic agents in mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Cancer Treat Rep*. 1979 Apr;63(4):591–6.
6. Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Drug-induced reversible lymphoid dyscrasia: a clonal lymphomatoid dermatitis of memory and activated T cells. *Hum Pathol*. 2003 Feb;34(2):119–29.
7. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer*. 2013 Feb 15;119(4):825–31.
8. Shimizu S, Inokuma D, Murata J, Kikuchi K, Ito T, Fukasawa Y, et al. Cutaneous manifestations of methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: report of two cases and a review of the literature. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar;95(3):366–7.
9. Gru AA, Jaffe ES. Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Jan;34(1):60–75.
10. Bazarbachi A, Soriano V, Pawson R, Vallejo A, Moudgil T, Matutes E, et al. Mycosis fungoides and Sezary syndrome are not associated with HTLV-I infection: an international study. *Br J Haematol*. 1997 Sep;98(4):927–33.
11. Cerroni L, Zöchling N, Pütz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol*. 1997 Sep;24(8):457–61.
12. Seçkin D, Barete S, Euvrard S, Francès C, Kanitakis J, Geusau A, et al. Primary cutaneous posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant recipients: a multicenter European case series. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2013 Aug;13(8):2146–53.
13. Chang TW, Weaver AL, Shanafelt TD, Habermann TM, Wriston CC, Cerhan JR, et al. Risk of cutaneous T-cell lymphoma in patients with chronic lymphocytic leukemia and other subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Dermatol*. 2017 Nov;56(11):1125–9.
14. Barzilai A, Trau H, David M, Feinmesser M, Bergman R, Shpiro D, et al. Mycosis fungoides associated with B-cell malignancies. *Br J Dermatol*. 2006 Aug;155(2):379–86.
15. Willemze R, Kerl H, Sterry W, Berti E, Cerroni L, Chimenti S, et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood*. 1997 Jul 1;90(1):354–71.

16. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019–32.
17. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
18. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 Sep 15;110(6):1713–22.
19. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007 Jul 15;110(2):479–84.
20. Zackheim HS, McCalmont TH. Mycosis fungoides: the great imitator. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Dec;47(6):914–8.
21. Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C, de Mascarel A, Delaunay M, de Muret A, et al. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. A variant of mycosis fungoides? French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Arch Dermatol*. 1996 Jun;132(6):683–7.
22. Lehman JS, Cook-Norris RH, Weed BR, Weenig RH, Gibson LE, Weaver AL, et al. Folliculotropic mycosis fungoides: single-center study and systematic review. *Arch Dermatol*. 2010 Jun;146(6):607–13.
23. Willemze R. Mycosis fungoides variants-clinicopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*. 2018 Mar;37(1):11–7.
24. Hodak E, Amitay-Laish I, Feinmesser M, Davidovici B, David M, Zvulunov A, et al. Juvenile mycosis fungoides: cutaneous T-cell lymphoma with frequent follicular involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jun;70(6):993–1001.
25. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, S Jaffe E, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*. 2005 Nov;32(10):647–74.
26. Vergier B, de Muret A, Beylot-Barry M, Vaillant L, Ekouevi D, Chene G, et al. Transformation of mycosis fungoides: clinicopathological and prognostic features of 45 cases. French Study Group of Cutaneous Lymphomas. *Blood*. 2000 Apr 1;95(7):2212–8.
27. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1643–9.
28. Fauconneau A, Pham-Ledard A, Cappellen D, Frison E, Prochazkova-Carlotti M, Parrens M, et al. Assessment of diagnostic criteria between primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma and CD30-rich transformed mycosis fungoides; a study of 66 cases. *Br J Dermatol*. 2015 Jun;172(6):1547–54.
29. Ortonne N, Le Gouvello S, Mansour H, Poillet C, Martin N, Delfau-Larue M-H, et al. CD158K/KIR3DL2 transcript detection in lesional skin of patients with erythroderma is a tool for the diagnosis of Sézary syndrome. *J Invest Dermatol*. 2008 Feb;128(2):465–72.
30. Scarisbrick JJ, Hodak E, Bagot M, Stranzenbach R, Stadler R, Ortiz-Romero PL, et al. Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow

- cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018 Apr;93:47–56.
31. Ponti R, Quaglino P, Novelli M, Fierro MT, Comessatti A, Peroni A, et al. T-cell receptor gamma gene rearrangement by multiplex polymerase chain reaction/heteroduplex analysis in patients with cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides/Sézary syndrome) and benign inflammatory disease: correlation with clinical, histological and immunophenotypical findings. *Br J Dermatol*. 2005 Sep;153(3):565–73.
  32. Beylot-Barry M, Sibaud V, Thiebaut R, Vergier B, Beylot C, Delaunay M, et al. Evidence that an identical T cell clone in skin and peripheral blood lymphocytes is an independent prognostic factor in primary cutaneous T cell lymphomas. *J Invest Dermatol*. 2001 Oct;117(4):920–6.
  33. Delfau-Larue MH, Laroche L, Wechsler J, Lepage E, Lahet C, Asso-Bonnet M, et al. Diagnostic value of dominant T-cell clones in peripheral blood in 363 patients presenting consecutively with a clinical suspicion of cutaneous lymphoma. *Blood*. 2000 Nov 1;96(9):2987–92.
  34. Vergier B, Beylot-Barry M, Pulford K, Michel P, Bosq J, de Muret A, et al. Statistical evaluation of diagnostic and prognostic features of CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 65 cases. *Am J Surg Pathol*. 1998 Oct;22(10):1192–202.
  35. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4024–35.
  36. Willemze R, Jansen PM, Cerroni L, Berti E, Santucci M, Assaf C, et al. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma: definition, classification, and prognostic factors: an EORTC Cutaneous Lymphoma Group Study of 83 cases. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):838–45.
  37. Michonneau D, Petrella T, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, Franck N, Barete S, et al. Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta Derm Venereol*. 2017 Mar 10;97(3):358–64.
  38. Battistella M, Beylot-Barry M, Bachelez H, Rivet J, Vergier B, Bagot M. Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol*. 2012 Jul;148(7):832–9.
  39. Wang JY, Nguyen GH, Ruan J, Magro CM. Primary Cutaneous Follicular Helper T-Cell Lymphoma: A Case Series and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol*. 2017 May;39(5):374–83.
  40. Berti E, Tomasini D, Vermeer MH, Meijer CJ, Alessi E, Willemze R. Primary cutaneous CD8-positive epidermotropic cytotoxic T cell lymphomas. A distinct clinicopathological entity with an aggressive clinical behavior. *Am J Pathol*. 1999 Aug;155(2):483–92.
  41. Robson A, Assaf C, Bagot M, Burg G, Calonje E, Castillo C, et al. Aggressive epidermotropic cutaneous CD8+ lymphoma: a cutaneous lymphoma with distinct clinical and pathological features. Report of an EORTC Cutaneous Lymphoma Task Force Workshop. *Histopathology*. 2015 Oct;67(4):425–41.
  42. Kluk J, Kai A, Koch D, Taibjee SM, O'Connor S, Persic M, et al. Indolent CD8-positive lymphoid proliferation of acral sites: three further cases of a rare entity and an update on a unique patient. *J Cutan Pathol*. 2016 Feb;43(2):125–36.
  43. Swick BL, Baum CL, Venkat AP, Liu V. Indolent CD8+ lymphoid proliferation of the ear: report of two cases and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2011 Feb;38(2):209–15.
  44. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma

- consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008 Sep 1;112(5):1600–9.
45. Senff NJ, Hoefnagel JJ, Jansen PM, Vermeer MH, van Baarlen J, Blokk WA, et al. Reclassification of 300 primary cutaneous B-Cell lymphomas according to the new WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas: comparison with previous classifications and identification of prognostic markers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1581–7.
  46. Grange F, Bekkenk MW, Wechsler J, Meijer CJ, Cerroni L, Bernengo M, et al. Prognostic factors in primary cutaneous large B-cell lymphomas: a European multicenter study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3602–10.
  47. Grange F, Beylot-Barry M, Courville P, Maubec E, Bagot M, Vergier B, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type: clinicopathologic features and prognostic analysis in 60 cases. *Arch Dermatol*. 2007 Sep;143(9):1144–50.
  48. Menguy S, Gros A, Pham-Ledard A, Battistella M, Ortonne N, Comoz F, et al. MYD88 Somatic Mutation Is a Diagnostic Criterion in Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2016 Aug 1;136(8):1741–4.
  49. Servitje O, Muniesa C, Benavente Y, Monsálvez V, Garcia-Muret MP, Gallardo F, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: response to treatment and disease-free survival in a series of 137 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep;69(3):357–65.
  50. Terhorst D, Mestel DS, Humme D, Sterry W, Beyer M. Evaluation of different methods in the follow-up of patients with indolent types of primary cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol*. 2012 Jun;166(6):1295–300.
  51. Balato A, Scala E, Balato N, Caiazzo G, Di Caprio R, Monfrecola G, et al. Biologics that inhibit the Th17 pathway and related cytokines to treat inflammatory disorders. *Expert Opin Biol Ther*. 2017 Nov;17(11):1363–74.
  52. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008 Feb;117(2):244–79.
  53. Takeuchi T. Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents - as a typical and common immune-mediated inflammatory disease. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(8):600–8.
  54. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38:11–27.
  55. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw*. 2017 Feb;17(1):25–40.
  56. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016 Mar;75(3):499–510.
  57. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769–84.
  58. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
  59. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):960–77.

60. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, et al. Dual neutralization of both IL-17A and IL-17F with bimekizumab in patients with psoriasis: results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Mar 30;
61. Lee EB, Amin M, Bhutani T, Wu JJ. Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. *Cutis*. 2018 Mar;101(3S):5–9.
62. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1070–7.
63. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):571–92.
64. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Burge R, et al. Long-term Impact of Ixekizumab on Psoriasis Itch Severity: Results from a Phase III Clinical Trial and Long-term Extension. *Acta Derm Venereol*. 2018 Jan 12;98(1):98–102.
65. Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova J-L, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med*. 2015 Jul;21(7):719–29.
66. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, Randazzo B, Wasfi Y, Shen Y-K, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405–17.
67. Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Kimball AB, Gooderham M, Tyring SK, et al. Safety of Tildrakizumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Pooled Analysis of Three Randomised Controlled Trials. *Br J Dermatol*. 2018 May 9;
68. Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):469–84.
69. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res* [Internet]. 2018 Apr 27 [cited 2018 May 16];6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5920070/>
70. Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018 May 7;24(17):1868–80.
71. Carrascosa J-M, Jacobs I, Petersel D, Strohal R. Biosimilar Drugs for Psoriasis: Principles, Present, and Near Future. *Dermatol Ther*. 2018 Mar 16;
72. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Jun;19(6):37.
73. Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, et al. Mice deficient in tumor necrosis factor- $\alpha$  are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med*. 1999 Jul;5(7):828–31.
74. Waterston AM, Salway F, Andreakos E, Butler DM, Feldmann M, Coombes RC. TNF autovaccination induces self anti-TNF antibodies and inhibits metastasis in a murine melanoma model. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1279–84.

75. Larmonier N, Cathelin D, Larmonier C, Nicolas A, Merino D, Janikashvili N, et al. The inhibition of TNF-alpha anti-tumoral properties by blocking antibodies promotes tumor growth in a rat model. *Exp Cell Res*. 2007 Jul 1;313(11):2345–55.
76. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006 May 17;295(19):2275–85.
77. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517–24.
78. Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Feb;20(2):119–30.
79. LE Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):712–5.
80. Liu Y, Fan W, Chen H, Yu M-X. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF- $\alpha$  antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2014;15(8):3403–10.
81. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Kotb A, Christensen R, Mudano AS, et al. Biologics or tofacitinib for rheumatoid arthritis in incomplete responders to methotrexate or other traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 13;(5):CD012183.
82. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1895–904.
83. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA*. 2014 Jun 18;311(23):2406–13.
84. Bonovas S, Minozzi S, Lytras T, González-Lorenzo M, Pecoraro V, Colombo S, et al. Risk of malignancies using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(sup1):35–54.
85. Peleva E, Exton LS, Kelley K, Mason KJ, Smith CH. Risk of Cancer in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review. *Br J Dermatol*. 2017 Jul 19;
86. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):844–54.
87. Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1371–83.

88. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(3):310–21.
89. van Lümig PPM, Menting SP, van den Reek JMPA, Spuls PI, van Riel PLCM, van de Kerkhof PCM, et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2015 Apr;29(4):752–60.
90. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ.* 2013 Apr 8;346:f1939.
91. Lázár-Molnár E, Hegyesi H, Tóth S, Falus A. Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma. *Cytokine.* 2000 Jun;12(6):547–54.
92. Hofmann MA, Kiecker F, Küchler I, Kors C, Trefzer U. Serum TNF- $\alpha$ , B2M and sIL-2R levels are biological correlates of outcome in adjuvant IFN- $\alpha$ 2b treatment of patients with melanoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011 Mar;137(3):455–62.
93. Hoekstra HJ, Veerman K, van Ginkel RJ. Isolated limb perfusion for in-transit melanoma metastases: melphalan or TNF-melphalan perfusion? *J Surg Oncol.* 2014 Mar;109(4):338–47.
94. Deroose JP, Eggermont AM, van Geel AN, Verhoef C. Isolated limb perfusion for melanoma in-transit metastases: developments in recent years and the role of tumor necrosis factor alpha. *Curr Opin Oncol.* 2011 Mar;23(2):183–8.
95. Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):386–91.
96. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov;77(5):845-854.e5.
97. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2018 Feb 14;
98. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L, Kelman A, Porter-Brown B, Pulley J, et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open.* 2016;2(1):e000213.
99. Weinreich DM, Elaraj DM, Puhlmann M, Hewitt SM, Carroll NM, Feldman ED, et al. Effect of interleukin 1 receptor antagonist gene transduction on human melanoma xenografts in nude mice. *Cancer Res.* 2003 Sep 15;63(18):5957–61.
100. Wendling D, Aubin F. Metastatic malignant melanoma in a patient taking interleukin-1 receptor antagonist. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2006 May;73(3):333–4.
101. Mariette X, Tubach F, Bagheri H, Bardet M, Berthelot J-M, Gaudin P, et al. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):400–8.
102. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2025–30.

103. Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2016 Sep;26(5):642–50.
104. Morgan CL, Emery P, Porter D, Reynolds A, Young A, Boyd H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept with reference to disease-modifying anti-rheumatic drugs: long-term safety and survival using prospective, observational data. *Rheumatol Oxf Engl*. 2014 Jan;53(1):186–94.
105. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y, Ehrenpreis ED. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jan;108(1):99–105.
106. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Oct;15(10):1413–20.
107. van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai T-F, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):83-98.e4.
108. Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013 Jun;40(6):787–97.
109. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012 Jul;51 Suppl 5:v38-47.
110. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699–710.
111. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711–21.
112. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LTH, Kristensen L-E, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):105–11.
113. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):538–46.
114. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low ALS, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(3):497–503.
115. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Sep 5;308(9):898–908.
116. Bykerk VP, Cush J, Winthrop K, Calabrese L, Lortholary O, de Longueville M, et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):96–103.

117. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009 Aug;7(8):874–81.
118. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb;109(2):212–23.
119. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2013 Nov;145(5):1007-1015.e3.
120. Kimball AB, Rothman KJ, Kricorian G, Pariser D, Yamauchi PS, Menter A, et al. OBSERVE-5: observational postmarketing safety surveillance registry of etanercept for the treatment of psoriasis final 5-year results. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Jan;72(1):115–22.
121. Abásolo L, Júdez E, Descalzo MA, González-Alvaro I, Jover JA, Carmona L, et al. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthritis Rheum.* 2008 Jun;37(6):388–97.
122. Raaschou P, Simard JF, Asker Hagelberg C, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ.* 2016 Jan 28;352:i262.
123. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol.* 2005 Nov;32(11):2130–5.
124. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, et al. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Sep 20;98(18):1321–30.
125. Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A, et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Jan 4;98(1):51–60.
126. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A, Backlin C, Granath F, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006 Mar;54(3):692–701.
127. Hellgren K, Smedby KE, Backlin C, Sundstrom C, Feltelius N, Eriksson JK, et al. Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, and Risk of Malignant Lymphoma: A Cohort Study Based on Nationwide Prospectively Recorded Data From Sweden. *Arthritis Rheumatol.* 2014 May 1;66(5):1282–90.
128. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159 Suppl 2:2–9.
129. Pouplard C, Brenaut E, Horreau C, Barnetche T, Misery L, Richard M-A, et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2013 Aug;27 Suppl 3:36–46.
130. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume J-C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003 Feb;120(2):211–6.
131. Reddy SP, Martires K, Wu JJ. The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Apr;76(4):639-647.e2.

132. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001 Jun;137(6):778–83.
133. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006 Oct;126(10):2194–201.
134. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009 Nov;129(11):2604–12.
135. Bhate SM, Sharpe GR, Marks JM, Shuster S, Ross WM. Prevalence of skin and other cancers in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 1993 Sep;18(5):401–4.
136. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol*. 2006 Sep;142(9):1132–5.
137. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003 Nov;139(11):1425–9.
138. Kamstrup MR, Skov L, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017 Dec 16;
139. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2003 Mar;39(4):511–6.
140. Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2001 Dec;117(6):1531–7.
141. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol*. 2016 Mar;152(3):282–90.
142. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):417–29.
143. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990 Nov 1;323(18):1228–33.
144. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A-M, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):166-175.e8.
145. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1559–68.
146. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015 09;373(2):195.
147. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Apr;19(4):789–99.
148. van den Heuvel TRA, Wintjens DSJ, Jeurink SFG, Wassink MHH, Romberg-Camps MJL, Oostenbrug LE, et al. Inflammatory bowel disease, cancer and medication: Cancer risk in the Dutch population-based IBDL cohort. *Int J Cancer*. 2016 15;139(6):1270–80.
149. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2012 Jun;10(6):639–45.

150. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis.* 2006 Feb;26(1):31–41.
151. Garg SK, Velayos FS, Kisiel JB. Intestinal and Nonintestinal Cancer Risks for Patients with Crohn’s Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):515–29.
152. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2010 Mar;8(3):268–74.
153. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2012 Aug;143(2):390-399.e1.
154. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, Laharie D, Dupas J-L, Flourié B, et al. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Nov;18(11):2063–71.
155. Askling J, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Björkholm M, Löfberg R, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005 May;54(5):617–22.
156. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jul;105(7):1480–7.
157. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis.* 2014 Jan;8(1):31–44.
158. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2009 Nov 7;374(9701):1617–25.
159. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders: the dust is starting to settle. *Gut.* 2009 Oct;58(10):1427–36.
160. Chang M, Chang L, Chang HM, Chang F. Intestinal and Extraintestinal Cancers Associated With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Jun 27;
161. Seror R, Mariette X. Malignancy and the Risks of Biologic Therapies: Current Status. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017 Feb;43(1):43–64.
162. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, Haynes K, Chiesa-Fuxench ZC, Zhang J, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol.* 2016 Feb;152(2):164–72.
163. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J, et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 2002 Jun 1;99(11):3909–15.
164. Salloum E, Cooper DL, Howe G, Lacy J, Tallini G, Crouch J, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1996 Jun;14(6):1943–9.
165. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA, et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993 May 6;328(18):1317–21.

166. Caillard S, Lachat V, Moulin B. Posttransplant lymphoproliferative disorders in renal allograft recipients: report of 53 cases of a French multicenter study. PTLD French Working Group. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2000;13 Suppl 1:S388-393.
167. Durnian JM, Stewart RMK, Tatham R, Batterbury M, Kaye SB. Cyclosporin-A associated malignancy. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2007 Dec;1(4):421–30.
168. Pomerantz RG, Campbell LS, Jukic DM, Geskin LJ. Posttransplant cutaneous T-cell lymphoma: case reports and review of the association of calcineurin inhibitor use with posttransplant lymphoproliferative disease risk. *Arch Dermatol*. 2010 May;146(5):513–6.
169. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, Bouvier A-M, Chevaux J-B, Simon T, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011 Nov;141(5):1621-1628.e1-5.
170. Shale M, Kanfer E, Panaccione R, Ghosh S. Hepatosplenic T cell lymphoma in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1639–41.
171. Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA*. 2017 Nov 7;318(17):1679–86.
172. Sanli H, Ataman S, Akay BN, Yilmaz A, Yildizlar D, Gürgey E. Mycosis fungoides in a patient with ankylosing spondylitis during infliximab therapy. *J Drugs Dermatol JDD*. 2007 Aug;6(8):834–6.
173. Martinez-Escala ME, Posligua AL, Wickless H, et al. Progression of undiagnosed cutaneous lymphoma after anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78:1068-1076;
174. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol*. 2012 May;66(5):742–51.
175. Lourari S, Prey S, Livideanu C, Jamard B, Lamant L, Cantagrel A, et al. Cutaneous T-cell lymphoma following treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor-alpha blocking agents: two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009 Aug;23(8):967–8.
176. Nikolaou V, Papadavid E, Economidi A, Marinou L, Moustou E, Karampidou K, et al. Mycosis fungoides in the era of antitumour necrosis factor- $\alpha$  treatments. *Br J Dermatol*. 2015 Aug;173(2):590–3.
177. De A, Raychaudhury T, Rajagopalan M, Sarda A, Sharma N. A Case of Cutaneous T-cell Lymphoma, Masquerading as Psoriasis, Was Given Etanercept and Secukinumab: Emphasizing the Need for Biopsy Confirmation before Starting Biologics. *Indian J Dermatol*. 2017;62(5):533–5.
178. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, et al. Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNFalpha blockade. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):660–2.
179. Dalle S, Balme B, Berger F, Hayette S, Thomas L. Mycosis fungoides-associated follicular mucinosis under adalimumab. *Br J Dermatol*. 2005 Jul;153(1):207–8.
180. Berthelot C, Cather J, Jones D, Duvic M. Atypical CD8+ cutaneous T-cell lymphoma after immunomodulatory therapy. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Jan;6(4):329–32.

181. Chuang GS, Wasserman DI, Byers HR, Demierre M-F. Hypopigmented T-cell dyscrasia evolving to hypopigmented mycosis fungoides during etanercept therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Nov;59(5 Suppl):S121-122.
182. Lafaille P, Bouffard D, Provost N. Exacerbation of undiagnosed mycosis fungoides during treatment with etanercept. *Arch Dermatol*. 2009 Jan;145(1):94–5.
183. Suga H, Sugaya M, Toyama T, Sumida H, Fujita H, Kogure A, et al. A case of mycosis fungoides with large cell transformation associated with infliximab treatment. *Acta Derm Venereol*. 2014 Mar;94(2):233–4.
184. Dauendorffer JN, Rivet J, Allard A, Bachelez H. Sézary syndrome in a patient receiving infliximab for ankylosing spondylitis. *Br J Dermatol*. 2007 Apr;156(4):742–3.
185. Flendrie M, Vissers WHPM, Creemers MCW, de Jong EMGJ, van de Kerkhof PCM, van Riel PLCM. Dermatological conditions during TNF-alpha-blocking therapy in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(3):R666-676.
186. Park J-H, Lee J, Lee JH, Lee D-Y, Koh E-M. Lymphomatoid papulosis in a patient treated with adalimumab for juvenile rheumatoid arthritis. *Dermatol Basel Switz*. 2012;225(3):259–63.
187. Hruska CJ, Bertoli RJ, Young YD, Burkhart PH, Googe PB. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a patient receiving adalimumab. *JAAD Case Rep*. 2015 Mar;1(2):56–9.
188. Mahé E, Descamps V, Grossin M, Fraitag S, Crickx B. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with ciclosporin and infliximab. *Br J Dermatol*. 2003 Jul;149(1):170–3.
189. Outlaw W, Fleischer A, Bloomfeld R. Lymphomatoid papulosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jul;15(7):965–6.
190. Jacks SM, Taylor BR, Rogers RP, Ralston JS, Metcalf JS, Lazarchick J. Rapid deterioration in a patient with primary aggressive cutaneous epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell ('Berti') lymphoma after administration of adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Sep;71(3):e86-87.
191. Koens L, Senff NJ, Vermeer MH, Ronday HK, Willemze R, Jansen PM. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma during treatment with etanercept for rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol*. 2009 Nov;89(6):653–4.
192. Michot C, Costes V, Gerard-Dran D, Guillot B, Combes B, Dereure O. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2009 Apr;160(4):889–90.
193. Bittencourt AL, Oliveira PD, Bittencourt VG, Carvalho EM, Farre L. Adult T-cell leukemia/lymphoma triggered by adalimumab. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2013 Oct;58(2):494–6.
194. Sbidian E, Giboin C, Bachelez H, Paul C, Beylot-Barry M, Dupuy A, et al. Factors associated with the choice of the first biologic in psoriasis: real-life analysis from the Psobioteq cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 Dec;31(12):2046–54.
195. Yamaguchi Y, Fujita Y, Hirata Y, Nishimura M, Shinkuma S, Natsuga K, et al. Psoriasiform mycosis fungoides masquerading as tumorous plaques. *Eur J Dermatol EJD*. 2017 01;27(3):295–6.
196. Jinno N, Yamana Y, Kawashima M, Tsunemi Y. Mycosis fungoides with psoriasiform lesions. *J Dermatol*. 2015 Feb;42(2):227–9.
197. Doukaki S, Aricò M, Bongiorno MR. A Rare Presentation of Mycosis Fungoides Mimicking Psoriasis Vulgaris. *Case Rep Dermatol*. 2009 Oct 27;1(1):60–5.

198. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, et al. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):1053–63.
199. Donigan JM, Snowden C, Carter JB, Kimball AB. The temporal association between cutaneous T-cell lymphoma and psoriasis: implications for common biologic processes. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 Oct;30(10):e31–2.
200. Nikolaou V, Marinos L, Moustou E, Papadavid E, Economidi A, Christofidou E, et al. Psoriasis in patients with mycosis fungoides: a clinicopathological study of 25 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017 May 30;
201. Papadavid E, Economidou J, Psarra A, Kapsimali V, Mantzana V, Antoniou C, et al. The relevance of peripheral blood T-helper 1 and 2 cytokine pattern in the evaluation of patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2003 Apr;148(4):709–18.
202. Krejsgaard T, Ralfkiaer U, Clasen-Linde E, Eriksen KW, Kopp KL, Bonefeld CM, et al. Malignant cutaneous T-cell lymphoma cells express IL-17 utilizing the Jak3/Stat3 signaling pathway. *J Invest Dermatol*. 2011 Jun;131(6):1331–8.
203. Romagnani S, Del Prete G, Maggi E, Chilosi M, Caligaris-Cappio F, Pizzolo G. CD30 and type 2 T helper (Th2) responses. *J Leukoc Biol*. 1995 May;57(5):726–30.
204. Tracey L, Villuendas R, Dotor AM, Spiteri I, Ortiz P, Garcia JF, et al. Mycosis fungoides shows concurrent deregulation of multiple genes involved in the TNF signaling pathway: an expression profile study. *Blood*. 2003 Aug 1;102(3):1042–50.
205. Tsuda K, Yamanaka K, Kondo M, Matsubara K, Sasaki R, Tomimoto H, et al. Ustekinumab Improves Psoriasis without Altering T Cell Cytokine Production, Differentiation, and T Cell Receptor Repertoire Diversity. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Dec 14 [cited 2017 Dec 9];7(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3522598/>
206. Foo SH, Shah F, Chaganti S, Stevens A, Scarisbrick JJ. Unmasking mycosis fungoides/Sézary syndrome from preceding or co-existing benign inflammatory dermatoses requiring systemic therapies: patients frequently present with advanced disease and have an aggressive clinical course. *Br J Dermatol*. 2016 Apr;174(4):901–4.

# **ANNEXES**

## **Annexe 1 : Cadre éthique du travail**

### **Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies**

#### **Etude rétrospective multicentrique du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés.**

#### **Données de la Base Nationale de la Pharmacovigilance**

**Le travail a été réalisé à partir de deux cohortes « historiques » de patients, observationnelles, rétrospectives, sans implication directe de la personne humaine, tous les patients sont anonymes :**

- Patients issus de la cohorte du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés (GFELC) : cas déclarés par les dermatologues du GFELC à partir d'une fiche de recueil de données exhaustive, il s'agit d'une base clinique annotée déclarée à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Libertés) dans le cadre du réseau INCa (Institut National du Cancer) tumeurs rares ;
- Patients issus de la Base Nationale de la Pharmacovigilance (BNPV) : lymphomes cutanés rapportés apparus sous biothérapie entre la période de 01/01/1975 et 30/06/2017. Extraction des données faites le 08/08/2017.

**Les objectifs** de l'étude étaient de décrire les lymphomes cutanés apparus sous biothérapie (type, stade), leur évolution, la prise en charge (arrêt ou non de la biothérapie, traitement spécifique du lymphome cutané), le terrain (antécédent dermatologique ou non) et l'évolution.

-Il s'agit donc d'une **étude rétrospective multicentrique déclarative observationnelle**

-Types de données collectées pour les besoins de la recherche :

\*Données démographiques et cliniques : patient (âge au moment du diagnostic, sexe, antécédent dermatologique)

\*Lymphome cutané (type, stade), délai d'apparition depuis l'initiation de la biothérapie

\*Pathologie justifiant l'indication de la biothérapie, traitements immunosuppresseurs antérieurs et/ou en cours

\*Prise en charge : arrêt ou poursuite de la biothérapie, traitement spécifique du lymphome

\*Evolution

Une requête a été faite pour l'enregistrement du travail au **Comité d'Expertise pour les Recherches, les Etudes et les Evaluations dans le domaine de la Santé (CEREES)**.

## Annexe 2 : Fiche de recueil de données des patients issus du GFELC

### Fiche Lymphomes cutanés et biothérapies (anti-TNF, anti-CTLA4...)

Responsables de l'étude : Nathalie Franck, Marie Beylot-Barry

Etude rétrospective et prospective.

#### Critères d'inclusion :

-Lymphome cutané dont le diagnostic est fait alors que le patient est traité par biothérapies pour une pathologie non néoplasique

-Diagnostic validé lors d'une réunion du GFELC (si pas fait, dossier à présenter)

**Critère d'exclusion :** Lymphome déjà connu avant la mise sous biothérapie.

---

CENTRE DU GFELC :

MEDECIN RESPONSABLE :

---

#### PATIENT

Nom : \_\_ Prénom : \_\_ (2 premières lettres)

Sexe : M  F

Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_

Patient inclus dans base du GFELC :  oui  non\*

Patient discuté en RCP nationale  oui  non\*

\* si non fait à prévoir pour inclusion définitive

---

#### CARACTERISTIQUES DU LYMPHOME CUTANE

-Date du début du Lymphome (mois/année) : \_\_/\_\_/\_\_

-Date du diagnostic certain du Lymphome : \_\_/\_\_/\_\_

(= date de la biopsie ayant permis le diagnostic) *Si possible fournir la copie anonymisée du CR anapath*

#### Type de lymphome cutané :

Mycosis fongoïde

Syndrome de Sézary

Lymphome T CD30+

Papulose lymphomatoïde

Lymphome de la zone marginale

Lymphome centrofolliculaire

Lymphome B à grandes cellules type jambe

Autre (préciser) : .....

Stade TNMB/TNM du lymphome au diagnostic :

Des photos sont-elles disponibles ? :  Oui  Non

#### Recherche d'EBV :

Hybridation in situ (EBER):  positif  négatif  non fait

PCR EBV :  positif (préciser nombre de copies : .....)

négatif  non fait

---

**Etat immunitaire au diagnostic de lymphome :**

Taux de lymphocytes CD4+ : ...../ml

Electrophorèse des protides :  normale  anormale (préciser : .....)

Sérologie HIV :  négative  positive  non fait

---

**TRAITEMENT PAR BIOTHERAPIE****Nom et posologie de la biothérapie :**

.....  
.....

Date du début du traitement par biothérapie (mois – année) : \_/\_/\_

Pathologie motivant la mise sous biothérapie :

.....

Etat de la pathologie au moment du diagnostic de lymphome :

en rémission  activité modéré bien contrôlée  évolutive malgré le traitement

**Autres traitements pris simultanément ou antérieurement à la biothérapie** (en particulier corticothérapie générale, immunosuppresseurs) pour cette pathologie :

(Préciser la date de début ou de fin ou préciser si en cours)

.....  
.....  
.....

---

**ANTECEDENTS NOTABLES**

**Autre Lymphoprolifération** (hors lymphome cutané) :

non  oui : date \_/\_/\_ et traitement réalisé

Commentaires :

.....

**Cancers** (hors lymphome) :

non  oui : date \_/\_/\_ et traitement réalisé

**Antécédent de lésions cutanées précessives au traitement par biothérapie**

non  oui : date début \_/\_/\_ et préciser le type et le traitement réalisé :

.....  
.....  
.....

**Autres antécédents notables** (hors pathologie ayant justifié la prescription de la biothérapie)

.....  
.....  
.....

**Traitement en cours** (autre que la biothérapie) :

.....  
.....  
.....

---

**PRISE EN CHARGE DU LYMPHOME CUTANE :**

Arrêt de la biothérapie :  non  oui : date \_/\_/\_

Arrêt des immunosuppresseurs le cas échéant :  non  oui : date \_/\_/\_

Traitement(s) spécifique(s) du lymphome cutané  non  oui : date \_/\_/\_

Si oui, précisez le ou les traitements réalisés :

.....  
.....  
.....

---

**EVOLUTION DU LYMPHOME CUTANE :**

	Arrêt biothérapie seul	Traitement spécifique + arrêt de la biothérapie	Traitement spécifique en poursuivant la biothérapie
Rémission complète (préciser la date)			
Rémission partielle			
Stabilité			
Progression (préciser la date et le type de progression cutanée ou extra- cutanée)			

SI PCR EBV initialement positive, préciser l'évolution :

.....  
.....

---

**EVOLUTION DE LA MALADIE AYANT JUSTIFIE LA BIOTHERAPIE**

.....  
.....

La même biothérapie a-t-elle été reprise ?  non  oui :

Si oui, préciser la date de reprise : \_\_/\_\_/\_\_

Une autre biothérapie a-t-elle été débuté ? :  non  oui :

Si oui, préciser le nom et la date de début : \_\_/\_\_/\_\_

Une récurrence (après RC) ou progression du lymphome cutané est-elle survenue à la reprise de la biothérapie ?  non  oui :

Si oui, préciser le délai et le mode de récurrence ou progression :

.....  
.....  
.....  
.....

---

**DERNIERES NOUVELLES**

Date des dernières nouvelles : \_\_/\_\_/\_\_

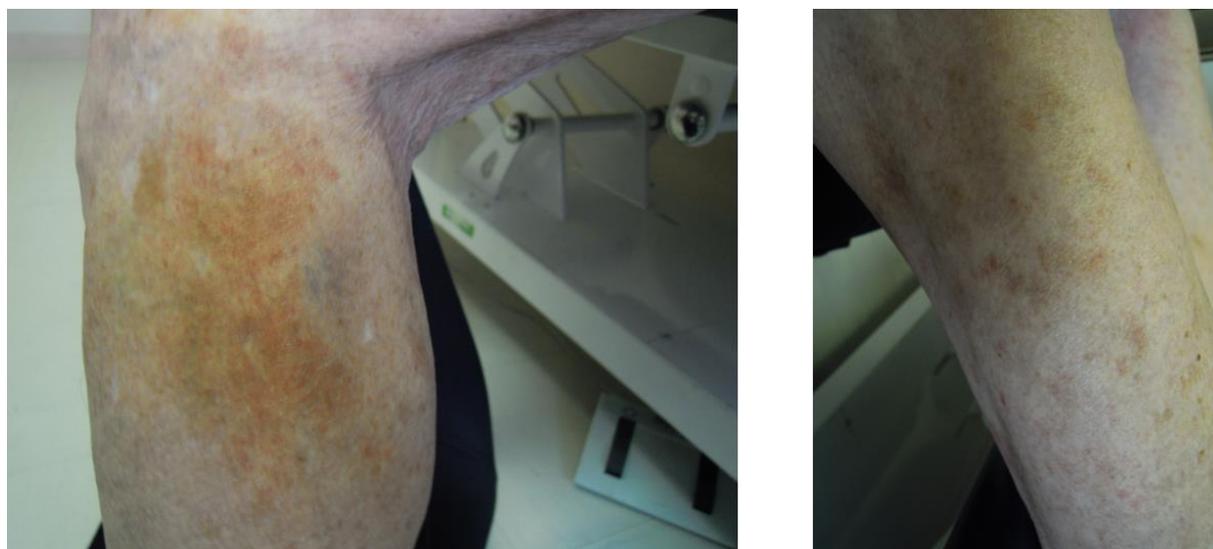
**Etat aux dernières nouvelles :**

- Vivant en rémission
- Vivant avec lymphome
- Décédé du lymphome (date : \_\_/\_\_/\_\_)
- Décédé d'autre cause (date : \_\_/\_\_/\_\_)

**Annexe 3 : Présentations cliniques des lymphomes cutanés déclarés par les membres du GFELC.**



**Patient 1 : Mycosis fongoïde T1N0M0 (*Pr Beylot-Barry*).**



**Patient 2 : Mycosis fongoïde T1N0M0 (*Dr Ingen-Housz-Oro*).**



**Patiente 4 : Coexistence d'un mycosis fungoïde (haut) T1aN0M0 et d'une lymphoprolifération T CD30+ (bas) (Dr Franck).**



**Patient 5 : Mycosis fongoïde T2N0M0 (*Pr Dalle*).**

Photographies prises avant et après la biothérapie, où les lésions de mycosis fongoïde sont démasquées.



**Patient 6 : Mycosis fongoïde T2N0M0 (*Dr Skowron*).**



**Patient 7 : Mycosis fongoïde T2N0M0 (*Dr Adamski*).**



**Patient 9 : Mycosis fongoïde T2N0M0 (*Pr Beylot-Barry*).**



**Patiente 10 : Mycosis fongoïde T2aN0M0 (Dr Ram-Wolff).**



**Patient 12 : Mycosis fongoïde transformé T3N0M0 (*Dr Cortes*).**



**Patient 14 : Mycosis fongoïde transformé T3N<sub>x</sub>M0 (Pr Grange).**



**Patient 15 : Mycosis fongoïde transformé T4N0M0 (*Pr Dalle*).**



**Patient 16 : Papulose lymphomatoïde T1N0M0 (*Dr Franck*).**



**Patiente 19 : LSCT type panniculite  $\alpha\beta$  T2bN0M0 (*Pr Verneuil*).**



**Patient 20 : Lymphome cutané B centro-folliculaire T1N0M0 (*Dr Franck*).**



**Patient 21 : Lymphome cutané B centro-folliculaire T1N0M0 (*Dr Adamski*).**

**ANNEXE 4 : Synopsis de l'étude pour notre requête dans la BNPV.**

Date : 07/07/2017

TITRE	<b>Lymphomes cutanés apparus sous biothérapie</b>
CRPV CONCERNE	CRPV de Bordeaux
BUT DU TRAVAIL	*Travail de thèse de médecine (interne de dermatologie) *Publication scientifique / Communication à un congrès
RESPONSABLE DE L'ETUDE	Pr BEYLOT-BARRY (CHU de Bordeaux),  Dr Nathalie FRANCK (APHP)  Cécile Pageot / Paola Sanchez-Pena (CRPV de Bordeaux)
PERSONNES IMPLIQUEES	Laure Dequidt, interne de dermatologie (CHU de Bordeaux)  Ghada Miremont-Salamé, médecin (CRPV de Bordeaux)
DATE DE LA REQUETE	Juillet 2017
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Lymphome cutané quelque soit son type B ou T :  Termes MedDRA® (HLGT) :  - "Lymphomes NCA" ;  - "Lymphomes non hodgkiniens à cellules B"  - "Lymphomes non hodgkiniens à cellules T"  - "Lymphomes non hodgkiniens, histologie non précisée"  Terme MedDRA® (PT) : "papulose lymphomatoïde"
MEDICAMENTS, CLASSE(S) THERAPEUTIQUE(S), CIBLES(S)	Biothérapies :  -Anti-TNF alpha : adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab-pegol, golimumab  -Anti-IL12/23 : ustekinumab  -Anti-IL17 : secukinumab, ixekizumab

	<p>-CTLA4 mimétiques : abatacept</p> <p>-Anti-IL1 : anakinra</p>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Quelques cas de lymphomes cutanés apparus sous biothérapie ont été rapportés dans la littérature ; que ces biothérapies aient été prescrites pour une indication rhumatologique, gastroentérologique ou dermatologique. Lorsque l'indication de la biothérapie est un psoriasis, se pose la question du diagnostic différentiel initial psoriasis – lymphome cutané où le lymphome cutané serait finalement préexistant.</p> <p>Il n'est pas établi, à l'heure actuelle, si la survenue d'un lymphome cutané sous biothérapie est un évènement fortuit ou non, s'il s'agit d'un type de lymphome plus fréquent, si une biothérapie donnée est plus fréquemment associée et quelle est l'évolution et le pronostic du lymphome si la biothérapie est maintenue ou si elle est arrêtée.</p>
DESIGN / METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	<p>Etude rétrospective descriptive de cohorte multicentrique</p> <p>Recueil de données à partir :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la base de données du GFELC (Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés),</li> <li>- des registres des Société Française de Rhumatologie et d'Hépatogastro-Entérologie,</li> <li>- de la cohorte PSOBIOTEQ,</li> <li>- de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)</li> </ul>
OBJECTIF PRINCIPAL	<p>Evaluer le type de lymphome cutané survenant au cours d'un traitement par biothérapie et leur évolution selon la pathologie initiale, la biothérapie et le traitement reçu.</p>
CHAMPS INVESTIGUES	<p>Patient, médicaments, effets indésirables, commentaires</p>
PERIODE INVESTIGUEE	<p>Dates de notifications : tous les cas notifiés jusqu'au 30/06/2017</p>
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	<p>Tous les cas notifiés pour les biothérapies étudiées pour la période d'étude et pour les effets indésirables précités.</p>
RETOMBEES ATTENDUES	<p>Travail de thèse et publication scientifique (co-auteurs régis selon les règles habituelles du RFCRPV : les 2 centres qui ont le plus de cas comme co-auteurs et/ou des centres en charge du suivi national)</p>

**Annexe 5 : Extraction des résultats de la BNPV.** Données issues de la pharmacovigilance. Total de 10870 évènements rapportés. 166 lymphomes rapportés sous biothérapie entre la période de 01/01/1975 et 30/06/2017. Extraction des données le 08/08/2017.

Nombre de cas enregistrés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance française											
	Tous effets confondus (01/01/75 - 30/06/17)	Lymphomes NCA (HLGT)	N° enregistrement	Lymphomes non hodgkiniens à cellules B (HLGT)	N° enregistrement	Lymphomes non hodgkiniens à cellules T (HLGT)	N° enregistrement	Lymphomes non hodgkiniens, histo non précisée (HLGT)	N° enregistrement	Papulose lymphomatoïde (PT)	N° enregistrement
Tout effets confondu (01/01/1975 - 30/06/17)		186		167		56		84		4	
BIOTHERAPIES (Médicaments suspects et concomitants)											
adalimumab	2533	16	1	19	2	4	3	8	4	0	
etanercept	2284	18	5	25	6	6	7	8	8	0	
infliximab	4351	14	9	10	10	6	11	14	12	1	13
certolizumab	147	0		0		0		0		0	
golimumab	253	1	14	1	15	4	16	1	17	0	
ustekinumab % ustékinumab%	494	0		1	18	0		1	19	0	
secukinumab	94	0		0		0		0		0	
ixekizumab % IXEKIZUMABUM%	0	0		0		0		0		0	
abatacept	482	2	20	2	21	1	22	0		0	
anakinra	232	1	23	2	24	0		0		0	
<b>TOTAL</b>	<b>10870</b>	<b>52</b>		<b>60</b>		<b>21</b>		<b>32</b>		<b>1</b>	<b>166</b>
Extraction faite le 08/08/2017											
Les colonnes vertes contiennent le n° d'enregistrement des documents .pdf (fiches denses) se rapportant aux couples médicament + effet indésirable											
Exemple : on retrouve 16 cas de lymphomes NCA* sous adalimumab. Ces 16 cas sont détaillés dans le fichier pdf correspondant n°1 intitulé "01_n16"											
Attention! Le fichier n°6 est scindé en 2 parties											
* NCA = non classé ailleurs (subtilité du dictionnaire MedDRA® ...)											

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raison et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **Cutaneous lymphomas appearing under biologics :**

**Retrospective multicentric study among the French Study Group on Cutaneous Lymphomas.**

**Additional analysis from the National Pharmacovigilance Database.**

### **Background:**

Controversies exist regarding the primary cutaneous lymphomas (PCL) risk under biologics, their prognosis and management. Most cases reported occurred under TNF $\alpha$  inhibitors. Our objective was to describe PCL occurring under biologics, type, behavior and management.

### **Methods:**

Retrospective, multicenter declarative (exhaustive data collection sheet) study among the 8364 patients registered from 2010 to 2017 into the French Cutaneous Lymphoma Study Group (GFELC). Additional analysis from the National Pharmacovigilance Database.

### **Results:**

Forty-four cases were notified: 30 men and 14 women. Main biologic: anti-TNF $\alpha$  (n=40), unrelated to the PCL subtype.

Cutaneous T cell lymphoma (CTCL) : 31 cases (70%) including 15 with past dermatological history. Mean onset: 32 months; 24 mycosis fungoides (MF), including 5 transformed-MF (T-MF) with aggressive behavior. For all T-MF but one, psoriasis was the disease justifying biologics. After CTCL diagnosis, biologic was discontinued in all except 3 patients (n=2 Crohn disease and n=1 rheumatoid arthritis) with limited MF, stage  $\leq$  IIA, who achieved partial or complete remission with local specific treatment while continuing biologics.

Cutaneous B cell lymphoma (CBCL) : 13 cases (30%) including 2 with past dermatological history. Mean onset: 69 months. Most were indolent forms with good prognosis (n=11; 85%). Biologics were discontinued in all but one, either initially or owing to relapse of CBCL

### **Conclusion:**

As in non-exposed patients, MF are the most common, but not the unique subtype of PCL. Biologic's aggravating role may be suspected in two situations: pre-existing MF misdiagnosed as psoriasis (aggressive behavior) and psoriasis-associated MF. However, PCL (MF or not MF) might occur outside of psoriasis, with a variable course. In limited MF, biologics may be continued with close follow-up if the underlying disease justifies it. Recurrence of CBCL when biologic was re-introduced or continued, may suggest an inducing role.

## **Lymphomes cutanés apparus sous biothérapies :**

**Etude rétrospective multicentrique du Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés.**

**Données de la Base Nationale de la Pharmacovigilance.**

### **Introduction :**

Quelques cas de lymphomes cutanés primitifs (LCP) apparus sous biothérapies ont été rapportés, principalement des mycosis fongoïdes (MF). Notre étude a pour objectif une meilleure description de ces LCP.

### **Matériel et méthodes :**

Etude multicentrique, rétrospective, déclarative (fiche de recueil de données exhaustive) et observationnelle au sein des 8364 patients enregistrés au Groupe Français d'Etude des Lymphomes Cutanés. Analyse complémentaire issue de la Base Nationale de la Pharmacovigilance.

### **Résultats :**

Quarante-quatre patients inclus : 30 hommes et 14 femmes. Biothérapie principale : anti-TNF $\alpha$  (n=40), indépendante du type de LCP.

LCT : n=31, 70%, dont 15 avec antécédents dermatologiques. Délai moyen de 32 mois ; 24 MF, dont 5 MF transformés (MF-T). Pour tous les MF-T, l'évolution était agressive. L'indication de la biothérapie était un psoriasis incontrôlé pour 4 MF-T. Pour tous les LCT la biothérapie a été arrêtée, sauf pour 3 patients (n=2 maladies de Crohn, n=1 polyarthrite rhumatoïde) avec un MF de stade  $\leq$  IIA en rémission complète ou partielle sous traitement spécifique.

LCB : n=13, 30%, dont 2 avec antécédents dermatologiques. Délai moyen de 69 mois. 11/13 (85%) sont des formes indolentes de bon pronostic. La biothérapie a été interrompue initialement ou en raison d'une rechute, pour tous les patients sauf pour un, en rémission complète après traitement spécifique du LCB.

### **Conclusion :**

Les LCP décrits sous biothérapies sont majoritairement des MF où peut se discuter un MF pré-existant diagnostiqué à tort comme un psoriasis (évolution agressive du MF) ou l'association MF-psoriasis. Cependant, des LCP (MF ou non MF) peuvent survenir en dehors du psoriasis, d'évolution variable. Dans les formes limitées de MF, la biothérapie peut être poursuivie avec un suivi dermatologique rapproché, si la pathologie sous-jacente le justifie. Concernant les LCB, une récurrence lorsque la biothérapie est réintroduite ou poursuivie peut suggérer un rôle inducteur.

**DISCIPLINE :** Dermatologie-Vénérologie.

**MOTS-CLES :** Psoriasis, lymphome cutané, mycosis fongoïde, biothérapie, anti-TNF $\alpha$ .

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES,** 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux.