



**HAL**  
open science

**Liens entre cancers cutanés et traitements anti-JAK :  
revue des données actuelles de la littérature et analyse  
du profil des cas rapportés à partir des données de la  
base mondiale de pharmacovigilance**

Cédric Jalles

► **To cite this version:**

Cédric Jalles. Liens entre cancers cutanés et traitements anti-JAK : revue des données actuelles de la littérature et analyse du profil des cas rapportés à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02954457

**HAL Id: dumas-02954457**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02954457>**

Submitted on 1 Oct 2020

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine  
Pharmacie de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2020

LIENS ENTRE CANCERS CUTANES ET TRAITEMENTS ANTI-JAK : REVUE DES DONNEES  
ACTUELLES DE LA LITTÉRATURE ET ANALYSE DU PROFIL DES CAS RAPPORTES A PARTIR DES  
DONNEES DE LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Cédric JALLES

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 29/09/20

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme le Professeur Marie-Thérèse LECCIA

Membres :

A Mme le Professeur Julie CHARLES

A Mr le Professeur Philippe GAUDIN

A Mme le Docteur Sabiha TRABELSI, directrice de thèse

A Mme le Docteur Marion LEPELLEY

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

## **Remerciements**

### **Aux membres de mon jury**

A Madame le Professeur Marie-Thérèse LECCIA,

Merci d'avoir accepté de présider mon jury et de juger ce travail.  
Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour votre écoute et la qualité de votre encadrement pédagogique tout au long de mon internat.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma considération.

A Madame le Docteur Sabiha TRABELSI,

Merci de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail, et de manière générale pour vos enseignements, dans l'apprentissage clinique de la dermatologie et de la chirurgie.  
Recevez ici la marque de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

A Madame le Docteur Marion LEPELLEY,

Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, gentillesse et votre aide précieuse pour la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Julie CHARLES,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail, et de l'accompagnement universitaire et pédagogique que vous m'avez accordé durant mon internat, toujours dans la bienveillance.  
Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma considération.

A Monsieur le Professeur Philippe GAUDIN,

Je vous remercie pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail.  
Vos connaissances et vos compétences en Rhumatologie sont reconnues de tous.  
Soyez assuré de mon profond respect.

## **A mes proches**

A ma Juliette chérie,

Sans qui tout cela n'aurait pas la même signification.

Merci pour ton soutien et tous les sacrifices que tu as fait pour moi tout au long de mes études.

Aux promesses d'avenir à tes côtés...

A mes parents et ma sœur,

Votre amour, soutien et encouragements depuis toujours auront été pour moi une force extraordinaire. Soyez assurés de ma reconnaissance et de mon amour.

A mes beaux-parents Véronique et Philippe,

Pour votre accueil et votre affection toujours au rendez-vous. A tous les bons moments à venir et à partager !

A mes grands-parents, mes cousins, mes oncles et tantes de cœur,

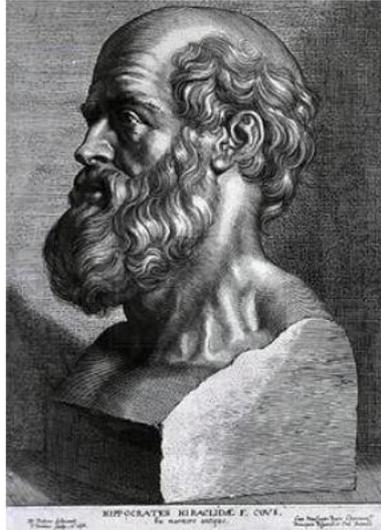
Merci pour votre présence à mes côtés et pour l'amour que vous m'avez toujours apporté.

A mon grand-père Robert,

Toi qui m'a transmis ta soif de connaissance et ton sens des valeurs, les moments privilégiés que nous avons passés ensemble resteront toujours pour moi un repère..

A mes amis d'enfance, JA, Gui, Alex, Thibaud, Florent, mes amis de faculté et mes cointernes grenoblois, pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir !

Je tiens à remercier toute l'équipe du service de dermatologie de Grenoble, pour son accueil, pour sa compétence et sa bienveillance !



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	6
<b>Abréviations</b> .....	11
<b>Résumé</b> .....	12
<b>Abstract</b> .....	13
<b>Introduction</b> .....	14
<b>Partie A Cancérogénèse cutanée</b> .....	14
<b>A-1 Généralités sur les cancers cutanés</b> .....	14
A-1-1 Le mélanome .....	15
A-1-2 Le carcinome épidermoïde .....	16
A-1-3 Le carcinome de Merkel .....	16
A-1-4 Le carcinome basocellulaire .....	17
<b>A-2 Facteurs de risques des cancers cutanés</b> .....	18
A-2-1 Rôle de l'exposition aux rayonnements ultra-violets et de l'immunosuppression .....	18
A-2-2 Le rôle des virus oncogènes .....	18
A-2-3 Médicaments pourvoyeurs de cancers cutanés .....	19
<b>A-3 Mécanismes de la cancérogénèse cutanée</b> .....	20
A-3-1 Les voies de signalisation oncogéniques .....	20
A-3-2 Système immunitaire et développement tumoral : le concept d'immuno-editing.....	20
A-3-2-1 Phase d'élimination tumorale et médiateurs de la surveillance immunitaire .....	22
A-3-2-2 Phase d'équilibre et de contrôle immunologique du cancer .....	23
A-3-2-3 Phase d'échappement tumoral au système immunitaire .....	23
<b>A-3-3 Système JAK-STAT et défense antitumorale</b> .....	24
A-3-3-1 Généralités sur le système JAK-STAT .....	24
A-3-3-2 Système JAK-STAT et immunovigilance.....	26
<b>Partie B Revue de la littérature : anti-JAK et cancers cutanés</b> .....	29
<b>B-1 Généralités sur les anti-JAK</b> .....	29
B-1-1 Présentation des anti-JAK ayant l'AMM en 2020 .....	30
B-1-2 Perspectives thérapeutiques des anti-JAK.....	32
B-1-3 Effets indésirables des anti-JAK .....	33
B-1-4 Effets potentiels des anti-JAK sur les voies de cancérogénèse cutanée.....	34
<b>B-2 Revue de la littérature sur les cas de cancers cutanés survenus sous anti-JAK</b> .....	35
B-2-1 Cas et séries de cas publiés de cancers cutanés survenus sous anti-JAK .....	35
B-2-2 Résultats des principaux essais cliniques et méta-analyses disponibles .....	36

<b>Partie C Notre étude : recherche d'un signal de disproportionnalité entre cancers cutanés et anti-JAK à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance .....</b>	<b>39</b>
C-1 Objectifs de notre étude : .....	39
C-2 Matériel et méthode : .....	40
C-3 Résultats .....	43
<b>Discussion : .....</b>	<b>53</b>
<b>Conclusion : .....</b>	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Liste des figures : .....	59
Liste des tableaux : .....	60
Bibliographie : .....	60

## Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BAT : Best Available Therapy

CBC : Carcinome Basocellulaire

CE : Carcinome Epidermoïde

CHU : Centre Hospitalier-Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4

DMARD : Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease

EMA : European Medicines Agency

EULAR : Ligue Européenne Contre le Rhumatisme

FDA : Food and Drug Administration

GVH : Graft Versus Host

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Human Papillomavirus

HTA : Hypertension Artérielle

ICSR : Individual Case Safety Report

IFN : Interféron

JAK : Janus Kinase

LT : Lymphocyte T

MIC : CMH class I Chain related protein

NK : Natural Killer

OMS : Organisation mondiale de la santé

SSM : Superficial Spreading Melanoma

TNF : Tumor Necrosis Factor

TGF $\beta$  : Transforming Growth Beta

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

UV : Ultra-Violets

## Résumé

Les cancers cutanés représentent un enjeu de santé publique important, et partagent certains facteurs de risque communs tels que les rayonnements ultra-violetes ou l'immunosuppression.

Parmi les médicaments qui agissent sur le système immunitaire, les anti-JAK sont une classe de molécule récente amenée à être de plus en plus prescrite dans de nombreuses pathologies dysimmunitaires.

L'objectif de notre travail a été de déterminer si l'utilisation des anti-JAK actuellement disponibles sur le marché (ruxolitinib, tofacitinib et baricitinib) est associée à un sur-risque de survenue de cancers cutanés.

En première partie, notre revue de la littérature a retrouvé un sur-risque modéré de cancers cutanés dans les études de phase 3 avec le ruxolitinib, et une absence de risque apparent dans les méta-analyses disponibles pour le tofacitinib et le baricitinib.

En seconde partie, nous avons recherché dans la base mondiale de pharmacovigilance (Vigibase™) l'existence d'un signal de disproportionnalité entre l'utilisation des anti-JAK et le développement des cancers cutanés, et avons analysé le profil des cas rapportés.

Ainsi, entre 1978 et le 31.12.2019, nous avons recueilli 870 observations individuelles de pharmacovigilance associant anti-JAK et mélanome, carcinome épidermoïde ou carcinome de Merkel dans Vigibase™.

Des signaux de disproportionnalité ont été détectés pour l'ensemble des tumeurs cutanées avec le ruxolitinib et le tofacitinib, et retrouvés significativement élevés pour le seul carcinome de Merkel dans le cas du baricitinib.

Ceci étaye un possible effet de classe entre la survenue de cancers cutanés et les traitements anti-JAK, ce d'autant que la population source des patients n'est pas la même selon la molécule considérée (polyarthrite rhumatoïde dans le cas du baricitinib et du tofacitinib, et myélodysplasie pour le ruxolitinib).

Nous attirons par ailleurs l'attention sur le cas des carcinomes de Merkel, tumeurs rares et favorisées par l'immunosuppression, qui sont notablement sur-représentées dans notre échantillon.

L'hypothèse d'un effet favorisant des anti-JAK sur sa carcinogénèse par interaction avec l'immunovigilance antitumorale et la réponse antivirale pourrait ainsi être soulevée.

Cependant, ces données ne permettent que de suggérer, et non d'affirmer un lien causal entre la prise d'anti-JAK et le développement de cancers cutanés, du fait des limites inhérentes à la détection des signaux de pharmacovigilance.

D'autre part, l'existence de biais de confusion potentiels, tels que la prise préalable de traitements pourvoyeurs de cancers cutanés comme l'hydroxyurée, sont à même de perturber l'interprétation de nos résultats.

Nos résultats doivent inciter à continuer de déclarer à la pharmacovigilance les cas de cancers cutanés associés aux anti-JAK. Ils pourraient être confirmés par des études de pharmaco-épidémiologie.

Des examens de dépistage dermatologiques réguliers pourraient être bénéfiques chez les patients fragiles traités par un anti-JAK afin de détecter précocement la survenue de cancers cutanés.

## Abstract

Skin cancers represent a major public health issue and share some common risk factors such as UV radiation or immunosuppression.

Among the new immunomodulatory medicines, JAK inhibitors are a recent molecule class which will be increasingly prescribed for many dysimmune diseases.

The aim of our study is to determine whether the JAK inhibitors currently available on the market (ruxolitinib, tofacitinib et baricitinib) are associated with an increased risk of skin cancers.

In the first part, our literature review has found a moderate increase in skin cancers in the phase 3 studies with ruxolitinib, and an absence of apparent risk in the available meta-analysis for tofacitinib and baricitinib.

In the second part, we searched the global pharmacovigilance database for signals of disproportionality between JAK inhibitors and skin cancers, and analysed the profile of reported cases.

The present study identified 870 individual case safety reports between 1978 and 31.12.2019 in Vigibase™, associating JAK inhibitors and melanoma, squamous cell carcinoma or Merkel carcinoma.

Disproportionality signals were detected for all of the skin cancers with ruxolitinib and tofacitinib, and were found significantly elevated for Merkel carcinomas alone in the case of baricitinib.

These results support a possible class effect between the occurrence of skin cancers and JAK inhibitors, especially as the source population of patients is not the same according to the molecule studied (rheumatoid polyarthritis in the case of ruxolitinib and myelodysplasia for the tofacitinib and baricitinib).

We also draw attention to the case of Merkel carcinoma, rare tumours favoured by immunosuppression which are notably over-represented in our sample.

The hypothesis of a favourable effect of JAK inhibitors on its carcinogenesis by interaction with anti-tumour immunovigilance and antiviral response could thus be raised.

However, these results only suggest, and not affirm, a causal link between skin cancers and JAK inhibitors, due to the inherent limitations of the detection of pharmacovigilance signals.

Moreover, the existence of potential confounding biases, such as the prior intake of skin cancer providers such as hydroxycarbamide, may disrupt the interpretation of our results.

Our results should encourage continued reporting of skin cancers associated with JAK inhibitors in pharmacovigilance, and could be confirmed by pharmaco-epidemiology studies.

Regular dermatological screening could be beneficial in vulnerable patients treated with JAK inhibitors to detect early onset of skin tumours.

## Introduction

Les cancers cutanés représentent actuellement la catégorie la plus fréquente de cancer dans la population générale. Leur incidence tend à augmenter régulièrement du fait de l'allongement de la durée de vie et des modifications des habitudes comportementales de la population.

Certaines classes médicamenteuses sont par ailleurs connues pour favoriser leur survenue, soit par leur effet photosensibilisant, soit du fait d'un mécanisme immunosuppresseur.

Au sein des thérapeutiques innovantes, les inhibiteurs de Janus kinases (anti-JAK) constituent une nouvelle classe de molécule dont les indications sont amenées à s'étendre dans les années à venir, du fait de leur action pivot sur de multiples médiateurs du système immunitaire.

Au-delà des espoirs thérapeutiques que ces traitements représentent, leur utilisation potentielle à large échelle amène à considérer leur profil de sécurité, notamment sur le plan de la carcinogénèse cutanée.

Ce travail a ainsi pour but de rechercher un lien potentiel entre la prise d'anti-JAK et la survenue de cancers cutanés. Nous centrerons notre analyse sur les carcinomes épidermoïdes, mélanomes et carcinomes de Merkel dont les liens avec le système immunitaire sont les plus démontrés.

Après un rappel sur la carcinogénèse cutanée en première partie, nous effectuerons une revue de la littérature entre ces sous-types de cancers et les anti-JAK ayant l'autorisation de mise sur le marché en 2020 (ruxolitinib, tofacitinib et baricitinib).

Notre travail en 3<sup>ème</sup> partie consistera en la recherche d'un signal de disproportionnalité entre anti-JAK et cancers cutanés avec analyse du profil des cas rapportés, à partir de la base mondiale de pharmacovigilance.

## Partie A Cancérogénèse cutanée

### A-1 Généralités sur les cancers cutanés

Les cancers cutanés représentent un enjeu de santé publique important, tant du point de vue de leur importante prévalence que de leur accessibilité à un diagnostic et traitement précoce.

Nous détaillerons brièvement dans cette partie certaines caractéristiques anatomo-cliniques et épidémiologiques du mélanome, du carcinome épidermoïde et du carcinome neuroendocrine de Merkel.

Bien que ne partageant pas les mêmes rapports physiopathologiques avec le système immunitaire, le carcinome basocellulaire sera également abordé de façon succincte, en raison de sa prévalence parmi les cancers cutanés en général.

## A-1-1 Le mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne d'origine mélanocytaire dont l'incidence tend à augmenter dans la plupart des pays occidentaux, atteignant 10 nouveaux cas par an pour 100000 habitants en France, avec un doublement tous les 10 ans[1].

Alors qu'environ 10% des mélanomes surviennent sur un terrain génétique prédisposant, une majorité d'entre eux est sporadique et touche des sujets plus fortement photoexposés[2].

On dénombre plusieurs formes anatomocliniques distinctes de mélanome : la forme superficielle extensive (SSM) la plus fréquente, la forme nodulaire d'emblée, la forme acrolentigineuse des extrémités (d'aspect souvent trompeur), le mélanome de Dubreuilh, qui atteint le plus souvent les zones photoexposées chez les sujets âgés.

Les différents types de présentation clinique de mélanome sont représentés par les figures [1] [2] [3] [4]:



Figure 1 : mélanome superficiel extensif (SSM)[3]



Figure 2 : mélanome nodulaire sous orbitaire[3]



Figure 3 : mélanome acro-lentigineux de localisation plantaire[4]



Figure 4 : mélanome de Dubreuilh de l'arrête nasale[3]

Le pronostic est conditionné par l'indice de Breslow, qui représente l'épaisseur tumorale comprise entre la partie supérieure de la couche granuleuse épidermique et la cellule tumorale la plus profonde.

L'ulcération qui minimise l'index de Breslow est également un autre facteur pronostic péjoratif majeur.

### A-1-2 Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde (ou spinocellulaire) est un cancer qui exprime une différenciation malpighienne prédominante. Son développement peut passer par des formes précurseurs intermédiaires : kératose actinique, puis carcinome in situ (ou maladie de Bowen) avec un continuum jusqu'au carcinome épidermoïde invasif.

Ces carcinomes ont une tendance évolutive vers l'infiltration puis le bourgeonnement et l'ulcération, avec un aspect ulcéro-bourgeonnant à des stades plus évolués.

La figure 5 représente un exemple de carcinome épidermoïde avec une évolution ulcéro-bourgeonnante que nous avons été amenés à prendre en charge dans notre service de dermatologie au CHU de Grenoble :



Figure 5 : carcinome épidermoïde ulcéro-bourgeonnant[3]

Dans l'exemple de ce patient, ces carcinomes épidermoïdes multiples sont survenus rapidement après instauration d'un traitement anti-JAK par ruxolitinib. L'évolution a heureusement été marquée par une réponse spectaculaire sous immunothérapie(5).

### A-1-3 Le carcinome de Merkel

Le carcinome à cellules de Merkel ou carcinome neuro-endocrine est un carcinome cutané primaire, rare et agressif. Il est dérivé de la cellule neuro-endocrine de Merkel, qui jouerait un rôle de mécanorécepteur dans la sensation tactile fine.

Une des particularités de ce carcinome cutané est son association à un virus de la famille des poliomavirus, de découverte récente[6].

Son incidence est faible, estimée entre 0,3 et 0,8 pour 100000 habitants par an, avec une augmentation régulière[7].

Cette tumeur survient le plus souvent chez des sujets âgés dans un contexte d'immunosuppression (patients atteints d'hémopathie, greffés d'organe ou atteints par le VIH)[8].

Cliniquement, il s'agit souvent d'un nodule tumoral survenant en zone photo-exposée, d'aspect peu spécifique, indolore et de croissance rapide.



Figure 6 : carcinome de Merkel, représentée par une papule violacée en zone photoexposée[9]

Son index mitotique élevé et son risque métastagène élevé explique le pronostic généralement réservé de ce cancer cutané, souvent diagnostiqué à un stade localement avancé ou d'emblée métastatique.

#### A-1-4 Le carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire (CBC) est une tumeur cutanée développée au dépend du tissu épidermique avec un potentiel d'agressivité local, n'atteignant jamais les muqueuses et avec un risque métastagène quasi nul[10].

Il s'agit du cancer cutané le plus fréquent (80% des tumeurs de peau non mélaniques), avec une incidence estimée entre 45000 et 850000 par an en France[11].

On dénombre 3 sous-types cliniques de carcinomes basocellulaires :

- Le CBC superficiel, souvent représenté par des plaques peu infiltrées érythémato-squameuses bien limitées, de bon pronostic.
- Le CBC nodulaire constitué par des papules ou nodules perlées de consistance ferme avec présence de télangiectasies.
- Le CBC sclérodermiforme, souvent constitué par une plaque blanche cireuse mal limitée, dure avec une composante enchâssée dans le derme. Les limites cliniques sont difficiles à définir et par ce fait, les récives sont plus fréquentes et le pronostic local moins bon.

Il n'existe pas de forme précurseur du carcinome basocellulaire.

## **A-2 Facteurs de risques des cancers cutanés**

### **A-2-1 Rôle de l'exposition aux rayonnements ultra-violet et de l'immunosuppression**

Les sous-types de cancers cutanés que nous venons de décrire ont donc des facteurs favorisants communs, qui définissent des groupes de sujets à risque, cibles d'un dépistage précoce.

Ces facteurs de risque principaux comprennent en premier lieu l'exposition aux rayonnements ultraviolets, qui pourraient contribuer à la genèse de 2/3 des mélanomes et de 90% des cancers cutanés épithéliaux[12].

En effet, les dommages actiniques cumulatifs constituent l'élément principal de la carcinogénèse cutanée des carcinomes épidermoïdes et basocellulaires. De manière similaire, une exposition solaire intense intermittente dans l'enfance/adolescence est reconnue comme un des facteurs de risque de mélanome[13].

Au sein du spectre des radiations solaires, les UVA (longueur d'onde 320-400nm) et UVB (280-320nm) interviennent chacun à part entière dans ces mécanismes. Les UVB de longueur d'onde plus courte agissent sur les kératinocytes et les mélanocytes, et les UVA de longueur d'onde plus longue parviennent jusqu'au derme, avec un impact sur le vieillissement actinique et la carcinogénèse.

Autre facteur de risque de cancer cutané de premier ordre, l'immunosuppression, bien documentée notamment dans les populations de patients greffés. Ces derniers sont d'ailleurs particulièrement à risque de développer des cancers cutanés de croissance rapide et avec une histologie agressive.

Chez les sujets greffés, le risque des carcinomes épidermoïdes est ainsi multiplié par 100, celui des carcinomes basocellulaires par 10, de manière proportionnelle à l'âge, l'intensité et la durée de l'immunosuppression[14].

Certaines maladies hématologiques participent également à l'affaiblissement du système immunitaire, telles que la leucémie lymphoïde chronique ou certains syndromes myélodysplasiques[15].

Dans la population des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, une méta-analyse récente confirme un sur-risque modéré de mélanome (ratio d'incidence standardisé à 1.23), de même qu'une légère augmentation du risque de lymphomes et de cancers du poumon [16].

Le tabac est également un facteur de risque reconnu de carcinome épidermoïde, de même que certains terrains inflammatoires chroniques tels que les ulcères chroniques, le lichen scléro-atrophique[17].

### **A-2-2 Le rôle des virus oncogènes**

En 2008, la découverte d'un poliomavirus intégré dans 80% des carcinomes de Merkel a permis d'étayer son lien dans la pathogénèse de ce carcinome, qui a d'ailleurs été baptisé « Merkel virus ».

Il s'agit d'un virus non enveloppé à double brin d'ADN, dont la séroprévalence augmente avec l'âge, avec un taux inférieur à 9% avant 4 ans, de 35% à l'adolescence, et de 80% environ à l'âge adulte[18].

Les données de la littérature ont depuis permis de confirmer cette association entre virus et carcinome de Merkel, avec un caractère spécifique car non retrouvé avec d'autres types de cancer, en dépit du caractère ubiquitaire du virus[19].

Bien que les mécanismes de carcinogénèse ne soient pas connus précisément à l'heure actuelle, des mutations concernant la protéine LT du poliovirus de type faux sens ou non-sens ont été identifiées, aboutissant au décalage du cadre de lecture de la transcription protéique.

Ces mutations peuvent être détectées par techniques moléculaires et constituent d'ailleurs une signature tumorale caractéristique[20,21].

Après intégration cellulaire chez son hôte, le virus de Merkel développe probablement une infection chronique persistante, dont la survenue tardive de carcinome de Merkel contraste avec le caractère précoce de l'infection virale.

Ce constat amène à poser la question d'un lien éventuel entre immunodépression et réplication virale chronique plus élevée chez les patients qui développent des tumeurs neuroendocrines, comparativement aux sujets sains[22,23].

Par analogie, ce modèle pourrait être rapproché de l'exemple du cancer du col de l'utérus associé à l'infection HPV (human papillomavirus) ;

Dans ce dernier cas, le tropisme des tumeurs pour le col utérin malgré le caractère ubiquitaire du virus pourrait s'expliquer par un niveau de réplication plus élevé dans la peau, avec une survenue privilégiée chez les femmes développant une infection chronique productive[24].

### A-2-3 Médicaments pourvoyeurs de cancers cutanés

De nombreux médicaments sont à même de favoriser la survenue de cancers cutanés, soit par un effet photosensibilisant, soit par leur action immunosuppressive intrinsèque.

Dans cette dernière catégorie, les molécules telles que le mycophénolate mofétil, la ciclosporine ou encore l'azathioprine agissent sur des voies métaboliques distinctes mais ont en commun un sur-risque important de cancer cutané, plus particulièrement de type carcinome épidermoïde, souvent plus agressif[25].

Parmi les anti-rejets, les inhibiteurs de mTor comme le sirolimus et l'évérolimus, se distinguent des autres immunosuppresseurs par un risque moindre de néoplasies cutanées[26].

Au sein de la classe des biothérapies, les anti-TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor), indiqués dans de nombreuses pathologies inflammatoires telles le psoriasis ou certaines maladies rhumatismales, favorisent eux aussi le développement des cancers cutanés en incluant le mélanome[27,28].

Très largement utilisé en dermatologie comme en rhumatologie, le méthotrexate est une molécule dont la prescription est déconseillée dans un contexte carcinologique actif sauf cas impérieux, mais dont le risque de carcinogénèse est actuellement considéré comme faible[29].

En hématologie, l'hydroxyurée, antimétabolite indiqué dans le traitement des myélodysplasies (leucémies myéloïdes chroniques, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle) est un pourvoyeur avéré de carcinomes, favorisé par le terrain immunitaire fragilisé des patients[30].

La pharmacovigilance prend dans ce contexte toute sa place dans la surveillance épidémiologique des cancers cutanés possiblement iatrogènes, et cette dernière a permis par exemple la mise en évidence d'un sur-risque de cancers cutanés avec l'hydrochlorothiazide, par son effet photosensibilisant[31].

## **A-3 Mécanismes de la cancérogénèse cutanée**

### A-3-1 Les voies de signalisation oncogéniques

La cancérogénèse cutanée est un processus complexe qui associe de façon variable des facteurs prédisposants innés (prédisposition génique) et acquis, par l'accumulation d'altérations génétiques acquises au contact de facteurs inducteurs (rayonnements ultraviolets notamment).

Plusieurs catégories de gènes participent ainsi à la promotion tumorale :

- les oncogènes, qui jouent un rôle activateur de la croissance cellulaire via la synthèse de facteurs de croissance. La protéine p53, mutée dans plus de 50% des cancers cutanés en est un exemple, particulièrement associé aux dommages induits par les ultra-violets.
- Les gènes suppresseurs de tumeur ont une action contraire, visant à limiter le développement tumoral en réparant les anomalies détectées du cycle cellulaire.
- Une autre catégorie de gènes dits métastagènes favorise quant-à elle la dissémination des cellules tumorales dans la circulation sanguine ou lymphatique.

Dans l'exemple des carcinomes épidermoïdes, la cancérogénèse suit un processus multi étapes au cours duquel les nombreuses altérations cellulaires induites par les carcinogènes aboutissent progressivement à la transformation des kératinocytes.

Un continuum existe d'ailleurs entre les cellules dysplasiques précancéreuses telles que les kératoses actiniques et les authentiques carcinomes épidermoïdes, à risque de dissémination locorégionale ou métastatique.

### A-3-2 Système immunitaire et développement tumoral : le concept d'immuno-editing

Au cours de leur développement tumoral, les cellules cancéreuses acquièrent progressivement certaines caractéristiques principales.

Elles sécrètent d'abord pour leur propre compte des signaux favorisant leur croissance, puis ignorent les signaux inhibiteurs et échappent aux signaux d'apoptose. Leur multiplication s'accompagne d'une angiogénèse et d'une dissémination via la circulation générale ou par invasion locale en franchissant la membrane basale.

Lors de ces différentes étapes, une autre caractéristique s'avère indispensable au développement des cellules cancéreuses : leur capacité à échapper au système immunitaire.

Ce dernier intervient en effet à deux niveaux : premièrement, il assure une protection contre les tumeurs viro-induites en participant à la défense antivirale. Deuxièmement, il permet l'élimination directe des cellules tumorales après leur reconnaissance, au travers de son système d'immunosurveillance anti-tumorale.

Cependant, malgré cette surveillance les cellules tumorales peuvent échapper au système immunitaire et proliférer.

Le concept d'immunosurveillance a donc évolué vers la théorie de l'immunoediting, qui s'intéresse aux interactions et évolutions conjointes entre le système immunitaire et les cellules cancéreuses.

Trois phases peuvent ainsi être individualisées pour représenter la relation tumeur-système immunitaire :

- Une phase d'élimination/clairance des cellules tumorales, correspondant à l'immunosurveillance.
- Une seconde phase dite d'équilibre, caractérisée par une persistance des cellules cancéreuses qui sont cependant contrôlées via un processus d'immunoediting et de sélection de variants peu immunogènes tumoraux.
- Une dernière phase dite d'échappement, qui aboutit à une perte de contrôle sur les cellules cancéreuses qui prolifèrent sans limitation.

Ces notions peuvent être représentées par le schéma suivant (Figure 7)[32]:

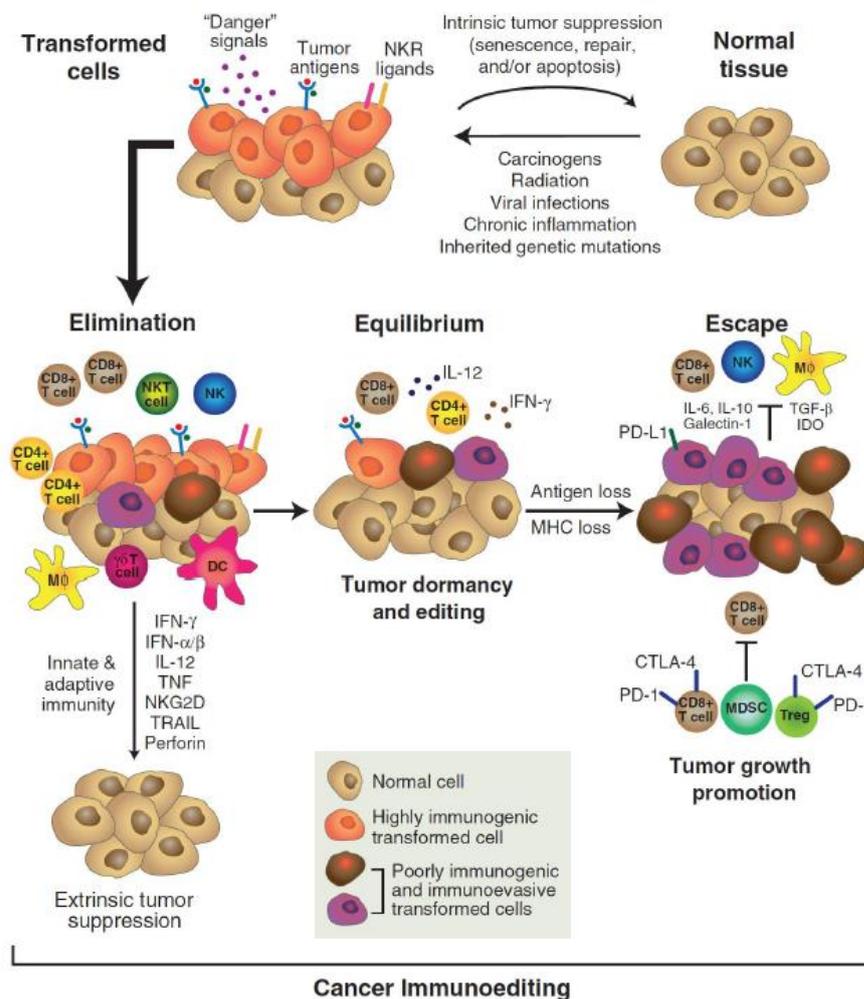


Figure 7 : le concept d'immunoediting

Ce schéma montre la succession des phases d'élimination, d'équilibre et d'échappement qui se succèdent dans le temps, permettant de représenter les relations complexes entre la tumeur et le système immunitaire.

Nous allons aborder succinctement chacune de ces phases en en détaillant les principaux médiateurs cellulaires.

### A-3-2-1 Phase d'élimination tumorale et médiateurs de la surveillance immunitaire

Au cours de cette phase, les cellules anormales cancéreuses sont efficacement reconnues et détruites par les cellules natural killers (NK) et dendritiques du système immunitaire inné d'une part, et les cellules lymphocytaires T de l'immunité adaptative d'autre part.

La signalisation interféron joue également un rôle central dans la reconnaissance et la réponse immune antitumorale.

#### a) Les lymphocytes T

Le rôle des lymphocytes T CD4 est central dans l'action antitumorale effectrice, après activation au contact d'antigènes tumoraux spécifiques apprêtés par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA).

L'activation lymphocytaire CD4 passe par la mise en jeu de signaux de co-stimulation par interaction CD80/86 des CPA avec le récepteur CD28 lymphocytaire.

Véritables chefs d'orchestre de la réponse immune, les LT CD4 activés vont ensuite activer les autres cellules de l'immunité par l'intermédiaire de diverses cytokines dont l'interféron gamma, à l'activité cytotatique et inhibitrice de l'angiogénèse[33].

Cette activation aboutit notamment à la génération de lymphocytes CD8 cytotoxiques à même de lyser les cellules tumorales après reconnaissance de leurs antigènes tumoraux par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

#### b) Les cellules NK

Les cellules natural Killer (NK) sont des effecteurs de l'immunité innée capables de reconnaître les protéines MIC (CMH class I chain related protein) homologues au complexe majeur d'histocompatibilité de type 1, via leur récepteur NKG2D.

Ces protéines s'activent en réponse à un stress ou une prolifération cellulaire dérégulée notamment d'origine tumorale, permettant d'aboutir à la fonction cytotoxique des cellules NK.

L'importance de la fonction antitumorale des cellules NK peut être illustrée par l'exemple des enfants atteints du syndrome de Chediak-Higashi, chez qui la dysfonction de la cytotoxicité de leurs cellules NK les expose à un risque de cancers de tout type 200 fois supérieur à celui de la population générale[34].

#### c) Les voies de l'interféron

Les interférons (IFN) sont des cytokines indispensables à la vie, impliquées dans la régulation de multiples fonctions de l'organisme et particulièrement importantes dans la défense anti infectieuse et anti tumorale.

Au sein des trois familles d'IFN existantes, les IFN alpha (de classe I) et les IFN gamma (de classe II) sont les principaux à considérer pour leur rôle pivot dans la défense immunitaire antitumorale[35].

Ainsi, les IFN de classe I favorisent l'action cytotoxique lymphocytaire en polarisant la réponse cellulaire vers un profil Th1. Ils contribuent également à augmenter la présentation et le processing des antigènes tumoraux via les molécules de costimulation CD40, CD80, CD86 et de présentation du CMH[36].

Enfin, ils interviennent dans l'activation des cellules NK et dans la production de messages anti-angiogéniques et pro-apoptotiques tumoraux[37].

Certaines études ont pu montrer que leur raréfaction dans le microenvironnement tumoral est associée à un développement tumoral accéléré, dans des modèles de carcinomes épidermoïdes[38,39].

Leur rôle immun antitumoral peut être également illustré par l'exemple de leur utilisation dans le traitement du mélanome métastatique avant l'ère de l'immunothérapie (IFN alpha 2b)[40].

En ce qui concerne les IFN de classe II (IFN gamma), leur rôle est complémentaire aux IFN de type I, notamment en favorisant l'expression du CMH1 tumoral afin de permettre la reconnaissance spécifique de la tumeur par les LT CD8.

### A-3-2-2 Phase d'équilibre et de contrôle immunologique du cancer

La phase d'équilibre représente la deuxième phase de l'immunoediting du cancer, au cours de laquelle les cellules cancéreuses sont maintenues dans un état quiescent par le système immunitaire.

Les cellules tumorales et l'hôte se trouvent alors dans un état d'équilibre dans lequel l'organisme contient sans toutefois pouvoir éliminer totalement les cellules tumorales, qui ont réussi à échapper à la phase primaire d'élimination[41].

Ce modèle permettrait d'expliquer la phase de latence parfois prolongée qui sépare la découverte du cancer, de l'émergence d'une maladie récidivante de façon incontrôlée.

A ce stade, le système immunitaire contrôle en partie la prolifération tumorale, tout en sculptant le profil immunologique de celle-ci par l'action de son immunité cellulaire CD4 et CD8.

Cette phase aboutit à la sélection des cellules cancéreuses aux caractéristiques potentiellement invasives mais ne pouvant cependant pas dépasser une certaine taille, soit par défaut d'angiogenèse, soit par la pression résiduelle du système immunitaire.

Certains modèles murins ont pu montrer dans ce cadre qu'une déplétion en IL12 et IFN gamma de l'immunité adaptative a conduit à une accélération de la croissance tumorale, par rapport au groupe contrôle[42].

### A-3-2-3 Phase d'échappement tumoral au système immunitaire

A cette phase d'équilibre, peut succéder une phase dite « d'échappement », où la tumeur prend le dessus sur les systèmes de défense de l'hôte en « trompant » le système immunitaire.

Les cellules cancéreuses vont être progressivement façonnées par la pression du système immunitaire, pour aboutir à des variants cellulaires de moins en moins immunogènes.

Ces changements comprennent notamment la perte d'expression du CMH de type 1 et le développement d'une insensibilité aux IFN de type I ou II, limitant ainsi la capacité d'identification des cellules malignes par l'hôte, avec apparition progressive d'une tolérance centrale ou périphérique[43].

Ce processus devient particulièrement avantageux pour la tumeur lorsque celle-ci parvient à limiter la présentation de ses antigènes de classe CMH1 par diminution de sa sensibilité aux IFN gamma.

Dans le cas du carcinome de Merkel, une étude réalisée in vitro a ainsi retrouvé ce défaut de présentation tumorale du CMH1, de façon plus marquée pour les cellules Merkel virus positives en comparaison aux cellules Merkel virus-négatives.

Ce phénomène a pu être expérimentalement reversé par l'addition d'interférons[44].

D'autres mécanismes d'immunosubversion peuvent être mis à profit par le cancer pour se soustraire à l'immunovigilance, notamment en enrichissant le microenvironnement tumoral de celles immunosuppressives, telles que TGF $\beta$ , l'IL10 ou en exprimant CTLA-4 et PDL1[45].

### **A-3-3 Système JAK-STAT et défense antitumorale**

Nous venons de voir certains mécanismes principaux de la cancérogénèse et d'échappement tumoral au système immunitaire. Intéressons-nous à présent à la place que peut jouer le système JAK-STAT au sein de ces phénomènes.

#### **A-3-3-1 Généralités sur le système JAK-STAT**

Le système JAK-STAT est un acteur majeur qui intervient dans la signalisation de multiples voies métaboliques de la physiologie humaine et des mammifères, particulièrement conservé au fil de l'évolution.

Il participe aussi bien à la régulation de l'hématopoïèse, qu'à de nombreux processus inflammatoires ou immunitaires, en signalant via des cytokines.

Les JAK ou encore « janus kinases », sont des acteurs de transduction comprenant une famille de 4 récepteurs distincts dans l'espèce humaine : JAK1, JAK2, JAK 3 et TYK2.

Chacun d'entre eux possède une activité tyrosine kinase qui libère son activité catalytique après liaison d'un ligand (le plus souvent une cytokine) sur son récepteur[46].

Dans la voie conventionnelle, cette activation aboutit à la phosphorylation de la protéine STAT qui lui est associée, permettant sa dimérisation et sa translocation au noyau, où elle agit comme facteur de transcription nucléaire.

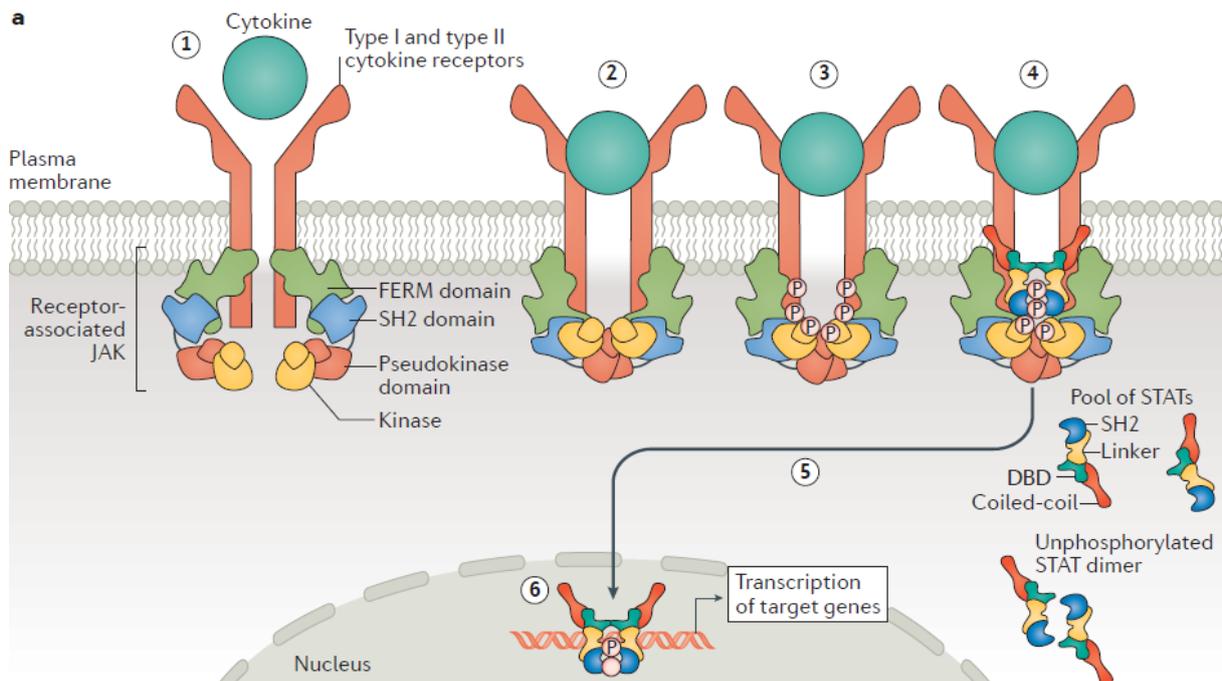


Figure 8 : mécanisme d'action des JAK[47]

Le rôle des STAT est donc double, agissant comme transducteur de signal et comme facteur de transcription dans le noyau.

Il est important de noter qu'en raison de la multiplicité des récepteurs couplés aux JAK-STAT, il n'existe pas de relation simple permettant de décrire de manière exclusive quelle famille de JAK active tel membre de STAT.

Chaque protéine STAT est associée à un ensemble défini de cytokines, dont découle la régulation de groupes de gènes spécifiques.

7 membres de la famille STAT ont ainsi été individualisés [48]:

- STAT 1 : mis en jeu en réponse aux IFN alpha/beta et gamma
- STAT 2 : impliqué dans la réponse aux IFN alpha/beta
- STAT 3 : mis en jeu par l'intermédiaire de différentes cytokines dont l'IL6
- STAT 4 : activé en réponse à l'IL12, uniquement exprimé par les LT, cellules dendritiques et NK
- STAT 5a et 5b : mis en jeu suite à l'action de l'IL12 et de la prolactine
- STAT 6 : impliqué en réponse à l'IL4 et IL13

Les gènes activés à la suite des protéines STAT codent en général pour des facteurs de croissance et des cytokines, dont la synthèse est le plus souvent renforcée par des boucles d'amplification.

Malgré le petit nombre de sous unités dont il est constitué, le système JAK-STAT présente une très faible redondance de son mode de signalisation, un même stimulus pouvant conduire à l'activation de différentes STAT et différents ligands étant à même d'agir sur la même STAT[49].

Les mécanismes de régulation qui interviennent dans le système sont par ailleurs complexes et multiples, rendant les conséquences de sa modulation dans un cadre thérapeutique ou en pathologie difficile à appréhender.

### A-3-3-2 Système JAK-STAT et immunovigilance

#### a) Modèle de transduction des signaux des voies de l'interféron

Le système JAK-STAT intervient de façon étroite dans la transmission des signaux liés à l'IFN, eux-mêmes acteurs majeurs de la réponse immunitaire antivirale et antitumorale.

Ainsi que nous l'avons décrit précédemment, les IFN sont des cytokines qui induisent une réponse immune après liaison à leur récepteur.

Dans le cas des IFN de type 1, ce récepteur est constitué d'un hétérodimère des sous unités IFNAR1 et 2, dont la fixation entraîne la phosphorylation et l'activation du JAK1 et TYK2 qui lui sont associés. Ce dernier phosphoryle à son tour les protéines STAT du couple JAK-STAT.

Ces dernières se dimérisent, s'associent à la protéine IRF9 formant ainsi le couple ISGF3 qui migre au noyau où il induit l'expression des gènes stimulés par l'IFN.

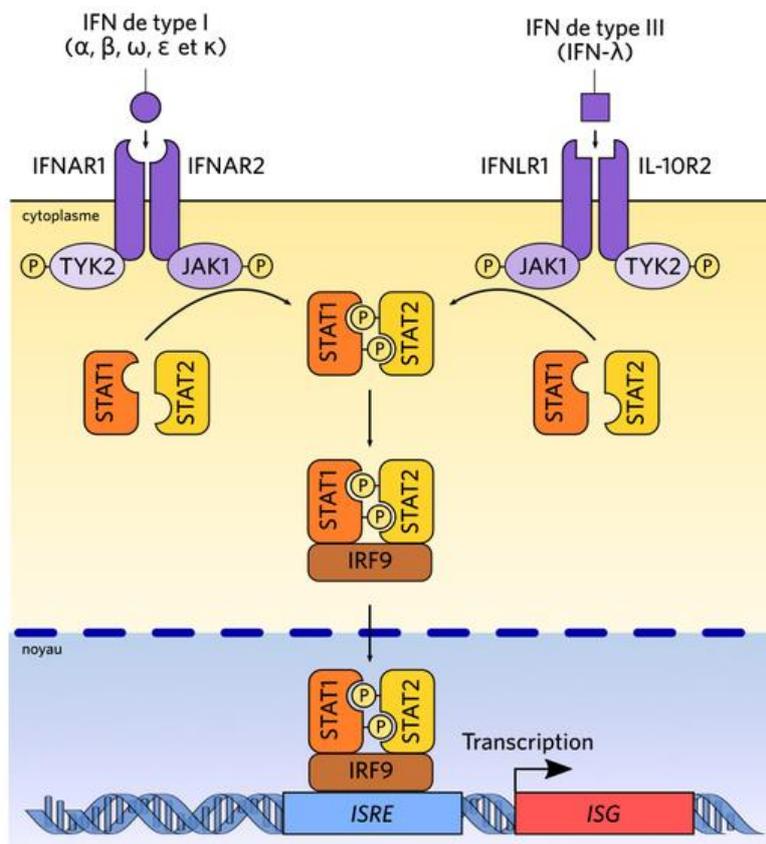


Figure 9 : exemple de signalisation des interférons de type I et III par le système JAK/STAT

La signalisation des IFN de type 2 (gamma) est pour sa part assurée par l'intermédiaire de récepteurs IFNGR1 et IFNGR2 respectivement couplés aux JAK1 et JAK2 qui vont également aboutir à la phosphorylation de STAT1.

L'homodimère STAT 1 ainsi phosphorylé se lie à l'élément GAS dans le noyau, et induit la transcription des gènes stimulés par l'IFN gamma à l'origine de l'activation immunitaire.

La coopération entre les récepteurs des IFN est ainsi nécessaire pour assurer la transduction des signaux de réponse antitumorale aussi bien innée qu'adaptative, et met en jeu l'élément STAT1.

Enfin, l'activation directe de STAT 3, STAT4 et STAT 5 en réponse aux IFN s'associe aux effets de nombreuses cytokines (dont IL2, IL4, IL6, IL 10, IL 23) et de certains facteurs (MMP9, VEGF), afin d'assurer une efficacité optimale de la réponse immunitaire au sein du microenvironnement tumoral.

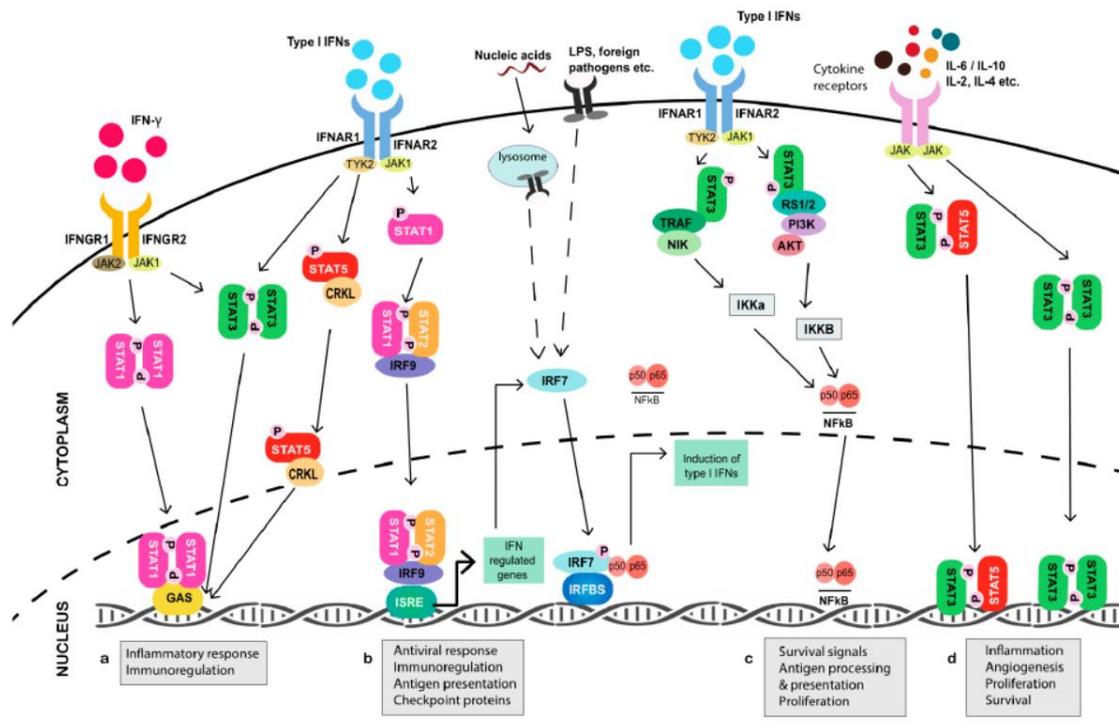


Figure 10: schéma représentant les voies de transcription et de communication des IFN permises par le système JAK-STAT[50]

## b) Altérations du système JAK et cancer

L'importance d'un système immunitaire efficace pour assurer une surveillance antitumorale est donc claire, et il en va de même pour le système JAK-STAT qui en est une partie intégrante.

Son altération en pathologie a d'ailleurs été pressentie dans certains modèles murins, où la privation d'un JAK1 fonctionnel a conduit à des taux de cytokines anormalement bas, des anomalies de développement lymphatique et une espérance de vie réduite[51].

Si l'on s'intéresse à la protéine STAT1, on comprend bien son importance, car elle est nécessaire à l'activation de la réponse immunitaire liée à l'IFN gamma, aux macrophages ou encore aux cellules NK[52].

De fait, certains modèles murins déficients en STAT1 se sont révélés incapables de produire une réponse adaptée en IFN de type 1 et 2, avec pour conséquence une susceptibilité accrue aux infections[53].

Récemment, le développement de la caractérisation moléculaire des tumeurs a permis d'identifier certaines associations entre anomalie JAK-STAT et tumorigénèse.

Des mutations de STAT1, STAT3 et STAT5 semblent ainsi surexprimées par certains cancers cutanés[54].

Les données actuelles de la littérature plaident pour un rôle plutôt pro-oncogène d'une surexpression de STAT3 et STAT5A/B. L'activation de STAT1 (et de STAT2 de façon moindre) aurait à l'inverse plutôt un rôle antitumoral[55].

Les mécanismes par lesquels ces protéines STAT3 et STAT5A/B favoriseraient la tumorigénèse relèveraient principalement d'un accroissement de l'ambiance tolérante dans le microenvironnement tumoral.

Ceci se traduirait par une polarisation lymphocytaire Th2 et un renforcement des T régulateurs, producteurs de cytokines immunosuppressives telles que l'IL1, IL 10, IL17, TGF beta, VEGF notamment[50].

Une forte expression tumorale de STAT3 favoriserait également la croissance tumorale et son caractère métastagène, en inhibant la transduction du signal STAT1 et ses effets positifs sur l'immunovigilance.

Ces éléments sont à même d'expliquer que cette surexpression STAT3 et STAT5 dans le carcinome épidermoïde, le mélanome ou encore le carcinome de Merkel soit associée à un moins bon pronostic global[55–57].

Il est intéressant de noter que certains facteurs environnementaux tels que le soleil, le tabac et certains agents pathogènes pourraient favoriser cette hyper-expression de STAT3[58].

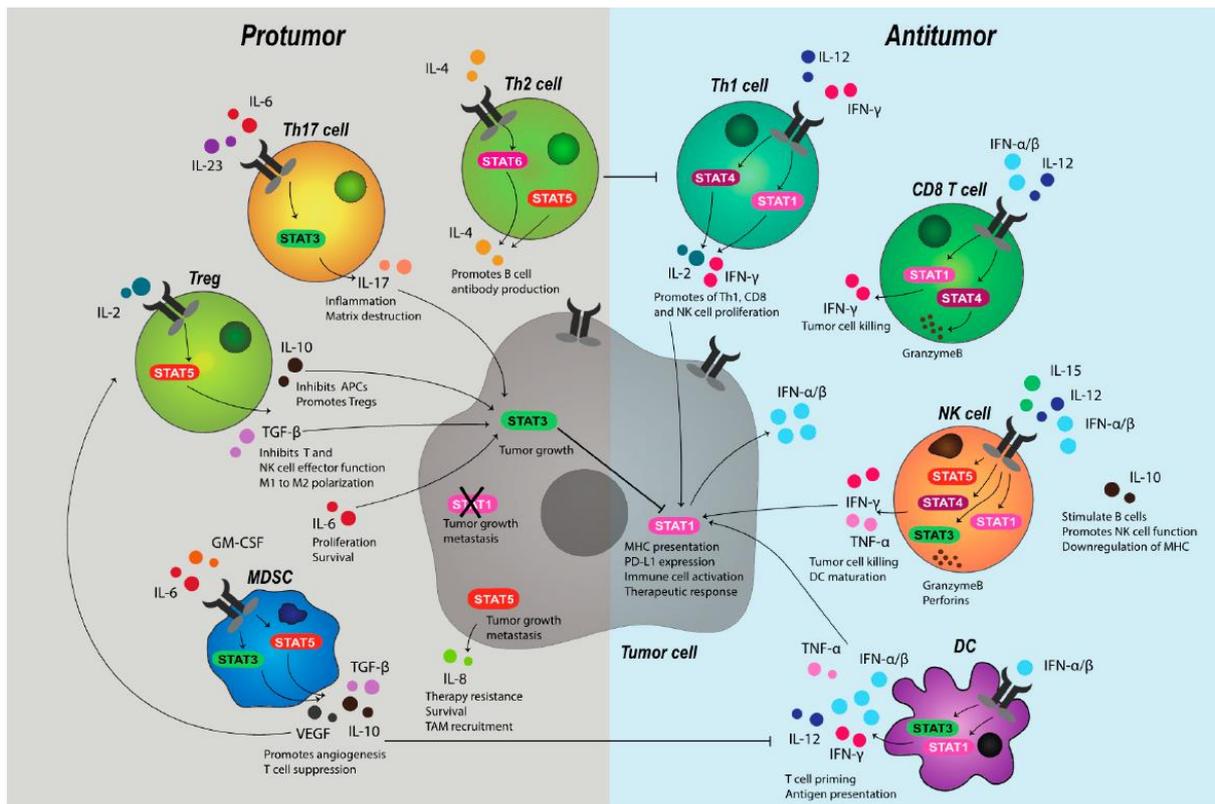


Figure 11 : schématisation de la signalisation STAT dans le micro-environnement tumoral[50]

Dans le cas de STAT1, c'est au contraire son défaut d'expression qui favoriserait la progression du cancer, potentiellement par un défaut de signalisation des IFN gamma et donc une réduction de l'immunogénicité tumorale.

STAT 1 accompagne en effet les signaux cytokiniques d'immunovigilance antitumorale (IFN-alpha/beta, IFN gamma, TNF alpha, IL-2) produits par les cellules dendritiques, LT Th1, CD8 et NK.

Il contribue à augmenter l'immunogénicité et la présentation du CMH par la tumeur.

En outre, une altération de la phosphorylation de STAT1 normalement induite par les IFN gamma pourrait limiter la réponse innée et adaptative assurée par les cellules NK et lymphocytes T[59].

Ce mécanisme profite d'ailleurs au mélanome où l'altération de la voie JAK-STAT peut conduire à une réduction de la présentation CMH2 et donc un échappement à la vigilance immunitaire[60].

## **Partie B Revue de la littérature : anti-JAK et cancers cutanés**

### **B-1 Généralités sur les anti-JAK**

L'évolution des connaissances sur la voie JAK-STAT dans nombre de mécanismes cellulaires et notamment dans la pathogénèse de certaines affections myéloprolifératives ou auto-immunes a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblées.

Les anti-JAK ont ainsi vu le jour, constituant une nouvelle classe ciblant la voie des Janus kinases, dont le premier représentant sur le marché a été le ruxolitinib, indiqué dans la polyglobulie de Vaquez grâce à son action inhibitrice sur la Janus kinase 2 (JAK2).

Depuis, les indications de cette classe thérapeutique n'ont cessé de s'élargir avec l'arrivée d'autres représentants tels que le tofacitinib, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la rectocolite ulcéro-hémorragique, ou encore le baricitinib dans la polyarthrite rhumatoïde.

Afin de mieux comprendre les conséquences du blocage des Janus kinases, il est important de noter que celles-ci ne sont pas exprimées de façon ubiquitaire et que leurs inhibiteurs n'ont pas une spécificité absolue.

Ainsi à titre d'exemple, l'expression de JAK 3 est limitée quasi exclusivement aux cellules hématopoïétiques, avec des niveaux de régulation variables.

D'autre part, la sélectivité des inhibiteurs sur chaque sous-type de JAK dépend de sa concentration sanguine, du type cellulaire concerné, et du patrimoine génétique du patient.

Chaque anti-JAK agit donc de manière privilégiée sur certaines isoformes de Janus kinase, avec une efficacité clinique différente et des effets indésirables variables d'une molécule à l'autre.

Le blocage de ces voies cellulaires par anti-JAK doit donc être considéré de manière relative plutôt qu'absolue, et la place du suivi clinique et de la pharmacovigilance des patients est d'autant plus justifiée par la difficulté à prévoir les conséquences potentielles multiples de ces molécules sur l'homéostasie de l'organisme.

Dans cette partie, nous allons présenter le ruxolitinib, baricitinib et tofacitinib, molécules anti-JAK ayant l'AMM en 2020 en Europe avant d'effectuer une revue de la littérature actuelle sur leur lien potentiel avec les cancers cutanés.

## B-1-1 Présentation des anti-JAK ayant l'AMM en 2020

### a) Ruxolitinib

Premier représentant de la classe sur le marché, le ruxolitinib (nom commercial JAKAVI®) a été développé dans l'indication de la myélofibrose et la maladie de Vaquez avec un effet anti-JAK1/JAK2 équipotent (affinité de l'enzyme similaire pour les récepteurs JAK1 et JAK2).

Initialement prescrit dans le cadre d'une ATU en 2011, il a obtenu l'AMM par l'european medicines agency (EMA) en 2012 et par la FDA en 2013 chez l'adulte dans le traitement de la myélofibrose primitive ou secondaire liée à la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle, après échec ou intolérance au traitement de première intention par hydroxyurée.

Le ruxolitinib a ainsi démontré une efficacité sur la réduction de la splénomégalie et des symptômes cliniques systémiques, et la survie globale des patients.

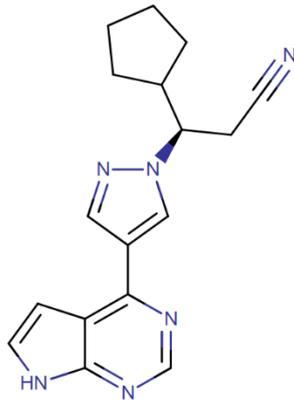


Figure 12: structure chimique du ruxolitinib

Sa posologie quotidienne recommandée est de 15 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes compris entre  $100\ 000/\text{mm}^3$  et  $200\ 000/\text{mm}^3$  et de 20 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à  $200\ 000/\text{mm}^3$ .

A l'heure actuelle, sa prescription initiale est hospitalière et réservée aux spécialistes en hématologie et maladies du sang.

### b) Le baricitinib

Inhibiteur ciblant prioritairement les JAK 1 et 2, le baricitinib (nom commercial OLUMIANT®) a l'AMM européenne depuis février 2017 dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active de score modéré à sévère chez les patients ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à plusieurs traitements de fond conventionnels DMARD (Drug Modifying the Activity of the Rheumatic Disease).

Sa place dans l'arsenal thérapeutique est actuellement en seconde ou 3<sup>ème</sup> intention selon l'HAS, le méthotrexate restant le traitement de premier recours dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. En

2019, l'EULAR s'est prononcé sur un positionnement en 2<sup>ème</sup> ligne des anti-JAK, après échec d'un DMARD conventionnel.

Il s'agit d'une petite molécule dont la représentation chimique est figurée ci-après :

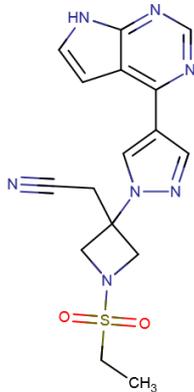


Figure 13 : structure chimique du baricitinib

La posologie de baricitinib standard recommandée est de 4 mg à raison d'une prise par jour.

Dans certaines conditions telles qu'un âge >75 ans, une clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min, une association à un inhibiteur de l'OAT3 (tel le probénécide) ou encore chez des patients aux antécédents d'infections chroniques ou récurrentes, une réduction de dose à 2 mg une fois est préconisée.

Sa prescription initiale est hospitalière et réservée aux spécialistes en rhumatologie.

### c) Le tofacitinib

Le tofacitinib (nom commercial XELJANZ®) est un anti-JAK1/JAK3 indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et la rectocolite hémorragique.

Approuvé en 2012 par la FDA, il a été refusé par l'EMA initialement en raison d'un sur-risque infectieux notamment de zona, avant d'obtenir finalement son AMM en mars 2017.

Il est actuellement indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en seconde intention après échec d'un premier DMARD, en monothérapie ou en association au méthotrexate.

Sa structure chimique est la suivante :

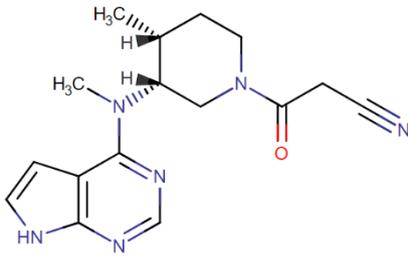


Figure 14 : structure chimique du tofacitinib

Son schéma posologique est d'un comprimé de 5 mg matin et soir dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique et de 10 mg administrée deux fois par jour en traitement d'induction de la rectocolite hémorragique pendant 8 semaines, puis 5 mg en 2 prises quotidiennes en traitement d'entretien.

## B-1-2 Perspectives thérapeutiques des anti-JAK

Depuis le développement des anti-JAK dans le traitement des pathologies myéloprolifératives et du rhumatisme psoriasique, de nombreux autres champs d'application sont à l'étude, notamment en dermatologie.

Ainsi la surexpression de la voie JAK-STAT pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique dans certaines pathologies inflammatoires avec expression cutanée telles que la pelade, le psoriasis, la dermatite atopique ou encore le lupus érythémateux systémique[61].

D'autres pathologies telles que la sclérodémie, le vitiligo ou la maladie de Behçet pourraient également bénéficier des mécanismes immunosuppresseurs des anti-JAK. Ces derniers pourraient en effet trouver une application au travers de leur action sur l'immunité innée, la différenciation Th1/th2, ou encore l'activation cellulaire B[62].

En pratique, le tofacitinib, qui bloque la production des cytokines IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 et IL-21 via JAK3 est actuellement en phase d'essai clinique dans le psoriasis en plaques, la maladie du greffon contre l'hôte et dans certaines maladies rhumatismales telles que l'arthrite juvénile et les spondylarthropathies[63].

Les anti-JAK font également l'objet d'un intérêt croissant dans la prise en charge des connectivites telles la dermatomyosite et le lupus érythémateux systémique avec interféronopathie de type 1.

En effet, les données actuelles de la littérature comportent plus d'une trentaine d'observation d'efficacité des anti-JAK dans le traitement de dermatomyosites réfractaires, améliorées soit par tofacitinib, soit par ruxolitinib selon les cas rapportés[64].

En oncologie, un bénéfice du blocage sélectif de STAT3 (et de STAT5 dans une moindre mesure) est espéré dans le traitement de certains cancers. Il n'existe cependant pas à l'heure actuelle de molécule permettant de bloquer spécifiquement cette protéine STAT3[65].

Cette notion de sélectivité est d'ailleurs au cœur des innovations et de la recherche sur les molécules anti-JAK, car le blocage large plutôt que sélectif des Janus kinases est plus à risque d'effets secondaires notamment d'ordre infectieux ou néoplasique.

Ainsi de nombreux inhibiteurs sont en cours de développement dans diverses indications telles le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques intestinales avec un anti-JAK3 (décernotinib), anti-JAK1 (filgotinib, upadacitinib, solcitinib), et anti-TYK2 à venir[47].

### **B-1-3 Effets indésirables des anti-JAK**

#### **a) Profil général de tolérance**

Depuis leur mise sur le marché, le profil des effets indésirables rapporté avec les anti-JAK concerne plus particulièrement les infections, certaines anomalies biologiques (anomalies des lignées hématologiques, hyperlipidémie), et des événements cardiovasculaires.

Une surveillance active du risque potentiel de cancers à long terme est également en cours et fait d'ailleurs l'objet d'un plan de gestion des risques.

La tolérance des anti-JAK est bonne dans l'ensemble, avec des effets indésirables variables selon les molécules.

On retrouve ainsi fréquemment une anémie souvent modérée, une thrombocytopénie et/ou neutropénie, variables selon la sélectivité de l'anti-JAK.

A titre d'exemple, une thrombopénie est fréquemment associée au ruxolitinib alors que le baricitinib a tendance à entraîner à l'inverse une thrombocytose.

D'autres anomalies biologiques sont rapportées telles qu'une cytolyse hépatique, souvent modérée et transitoire, une élévation des lipides (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie) et une augmentation des taux de créatinine ou de créatine phosphokinases.

Le ruxolitinib associe une fréquence accrue d'HTA et de certains événements hémorragiques, le plus souvent non graves à type d'ecchymoses.

Des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ont été rapportées chez des patients recevant le baricitinib. Des précautions d'utilisation doivent être prises chez les patients ayant des facteurs de risque de thrombose tels qu'un âge élevé, une obésité, des antécédents médicaux de thrombose.

#### **b) Anti-JAK et infections virales**

Lorsque l'on s'intéresse aux effets indésirables des anti-JAK, il convient en priorité d'évoquer le risque infectieux.

Sont ainsi rapportées avec une incidence accrue des infections bactériennes communes des voies respiratoires supérieures, des infections pulmonaires et urinaires, et certaines affections opportunistes à mycobactérie[66].

Cependant, c'est bien le risque d'infection virale notamment à herpès ou varicelle-zona qui est le plus documenté, et ceci avec l'ensemble des molécules anti-JAK.

Celui-ci s'explique probablement par le dé-recrutement des cellules NK induit par le blocage de JAK1 et JAK3, et la réduction de signal IFN et IL15[67].

Ce risque semble dose-dépendant, avec une estimation du taux d'infections graves liées au tofacitinib de 2.7 à 3.09 événements pour 100 personnes années[68].

Les facteurs de risque de ces infections sévères comprennent un âge élevé, une obésité ou un faible indice de masse corporelle<18, une corticothérapie concomitante.

Malgré ce profil plus à risque d'infections opportunistes, il est intéressant de noter que la courte demi-vie des anti-JAK représente un avantage par rapports à d'autres traitements biologiques, car ces derniers sont plus rapidement éliminés de l'organisme après leur interruption.

## B-1-4 Effets potentiels des anti-JAK sur les voies de cancérogénèse cutanée

Comme nous l'avions vu précédemment, le système JAK intervient dans nombre de mécanismes de l'immunité, et son blocage soulève la question d'un risque potentiel sur la carcinogénèse cutanée.

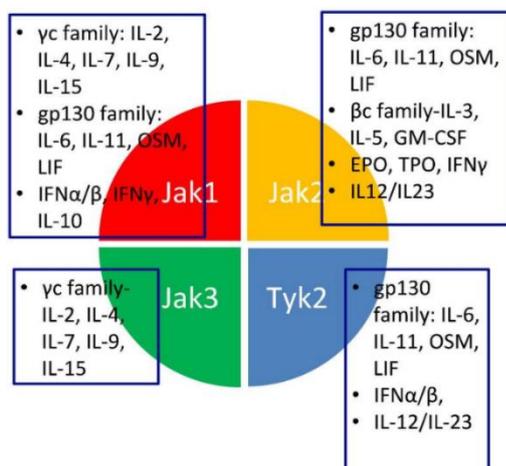


Figure 15: représentation des voies JAK empruntées par diverses cytokines[67]

Les anti-JAK présentent un effet globalement anti inflammatoire du fait de leur effet régulateur négatif sur un certain nombre de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL6/23 dans le psoriasis par exemple.

Cependant, leurs effets ne se limitent pas seulement à contrer un excès d'inflammation, le blocage JAK étant à même d'interférer avec l'activité des cellules dendritiques, des cellules NK et des lymphocytes T entre autres[54].

Ainsi, par leur effet anti-JAK1-2, le ruxolitinib et le baricitinib agissent en bloquant l'activité des cellules NK et la sécrétion d'interféron gamma, notamment par inhibition cytokinique IL2, IL15 et de la phosphorylation des cellules dendritiques liées à STAT5.

L'action immunosuppressive de ces molécules est ainsi recherchée par exemple dans le cas du traitement de la GVH chronique.[69]

De même, l'effet anti-JAK1/3 du tofacitinib entraîne un effet régulateur négatif des voies de l'IFN de type 1 via le blocage de STAT1. Cette action est d'ailleurs mise à profit notamment dans le traitement de certaines dermatomyosites sévères avec interféronopathie[64,70].

Le blocage de l'activité IFN de type 1 et IFN gamma doit cependant inciter à la vigilance, car ces cytokines participent à la fois à la réponse immunitaire antivirale mais également antitumorale.

De même, le risque de tumeurs potentiellement viro-induites favorisées par l'immunosuppression et une défense antivirale réduite peut être questionné. Certaines études ont montré un défaut de clairance des virus lié à l'altération lymphocytaire T notamment induite par le ruxolitinib[71].

Rappelons dans ce cadre l'exemple du risque notoire de carcinomes épidermoïdes HPV induits chez les patients greffés fortement immunodéprimés.

Ces données nous amènent donc à nous poser la question d'un sur-risque éventuel de cancers cutanés possiblement induits par les anti-JAK. Nous allons présentement détailler les données de la littérature disponibles sur ce sujet.

## **B-2 Revue de la littérature sur les cas de cancers cutanés survenus sous anti-JAK**

### **B-2-1 Cas et séries de cas publiés de cancers cutanés survenus sous anti-JAK**

Depuis le début de la commercialisation du ruxolitinib, des données de sécurité issues des essais cliniques avant AMM ont fait état d'un sur-risque de cancers cutanés hors mélanome.

Le résumé des caractéristiques du produit mentionne d'ailleurs ce risque potentiel en substance[72]:

« des cancers cutanés non mélanomateux (CCNM), dont le carcinome basocellulaire, épidermoïde et le carcinome à cellules de Merkel, ont été rapportés chez des patients traités par ruxolitinib.

La plupart de ces patients avaient précédemment reçu un traitement prolongé par hydroxyurée et avaient déjà eu des lésions cutanées pré-malignes ou des CCNM. Un lien de causalité avec le ruxolitinib n'a pas été établi. Des examens périodiques de la peau sont recommandés chez les patients présentant un risque accru de cancer cutané ».

A partir du moteur de recherche pubmed, nous avons effectué une requête avec les termes ruxolitinib, tofacitinib, baricitinib et les cancers cutanés de type carcinome épidermoïde ou spino-cellulaire (squamous cell carcinoma, epidermoid carcinoma), mélanome (melanoma), carcinome de Merkel ou carcinome neuro-endocrine (Merkel cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma of the skin).

8 publications ont répondu à ces critères au moment de notre recherche le 01/04/2020 :

- Au sein de celles-ci, 2 publications décrivent des cas rapportés de carcinomes épidermoïdes invasifs sous ruxolitinib [73,74];

- Deux cases reports rapportent la survenue de carcinomes épidermoïdes « éruptifs » multiples, avec respectivement l'apparition de dizaines d'éléments nouveaux dans l'année qui a suivi l'introduction de ruxolitinib chez une patiente de 70 ans, et de 5 carcinomes épidermoïdes dans les 3 mois de l'instauration du traitement chez un patient de 80 ans, tous deux traités pour une polyglobulie de Vaquez[75,76].

- Une observation regroupe 5 cas de patients traités par ruxolitinib pour une myélofibrose qui ont développé en cours de traitement des carcinomes épidermoïdes avec une histologie agressive[77].

Notons cependant que dans la majorité de ces observations, les patients avaient au préalable été exposés à l'hydroxyurée, traitement potentiellement inducteur de cancers cutanés.

- En dehors des carcinomes épidermoïdes, d'autres types de cancers cutanés ont été rapportés sous ruxolitinib, tel le cas d'une patiente de 47 ans traitée pour un syndrome myélodysplasique qui a développé un carcinome de Merkel 7 ans après l'instauration de l'anti-JAK[78].

- Un autre article fait état d'un carcinome de Merkel métastatique survenu sous ruxolitinib, qui a répondu favorablement à une immunothérapie par nivolumab malgré la poursuite de l'anti-JAK justifiée par la myélodysplasie sévère du patient[79].

Ainsi, la majorité des cas de cancers cutanés rapportés l'ont été sous ruxolitinib.

- Un cas de carcinome de Merkel a cependant été rapporté chez un patient de 66 ans à 4 ans de l'instauration du tofacitinib pour une polyarthrite rhumatoïde. Un lien causal a été évoqué devant la localisation non photo-exposée de cette tumeur (localisation dorsale) et en l'absence d'exposition préalable à un traitement immunosuppresseur[80].

Notre recherche bibliographique n'a pas identifié de cas de cancer cutané induit par le baricitinib à la date du 1/04/20.

Ces données doivent cependant conduire à la plus grande prudence dans leur interprétation car elles constituent des cas et séries de cas isolés ne tenant pas compte de biais potentiels, visant en première intention à attirer l'attention de la communauté scientifique sur un effet secondaire d'intérêt.

Elles ne permettent en aucun cas d'établir de lien de causalité formel entre médicament et cancer, et encore moins de quantifier un risque statistiquement évaluable.

## **B-2-2 Résultats des principaux essais cliniques et méta-analyses disponibles**

A l'inverse, les données issues des études cliniques de cohorte de bonne qualité méthodologique sont d'un niveau de preuve scientifique plus élevé. Elles constituent d'ailleurs le prérequis nécessaire aux études cliniques de phase 1,2 et 3 de sécurité de développement des médicaments. Outre la démonstration de leur efficacité, ces études permettent de détecter les effets secondaires potentiels les plus fréquents de ces médicaments.

Nous présenterons ci-après pour chaque anti-JAK les résultats des études ayant le meilleur niveau de preuve scientifique, en nous focalisant sur les études de cohorte de phase 3 pour le ruxolitinib (permettant une analyse plus robuste du fait des effectifs supérieurs que les études de phase 1 et 2), en l'absence de méta-analyse disponible.

Dans le cas du tofacitinib et baricitinib, nous détaillerons les résultats des méta-analyses qui regroupent les résultats des principales études de cohorte à disposition.

Concernant le ruxolitinib, nous avons effectué une recherche des études cliniques de phase 3 dont les données concernant la survenue de cancers cutanés étaient renseignées, en interrogeant la base de données pubmed le 01/04/2020.

L'algorithme de recherche utilisé a été le suivant :

(ruxolitinib OR "INC424") AND ("Randomized Controlled Trials" OR "Clinical Trials, Phase III"[MESH] OR "clinical trial, phase III"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type])

Cette recherche a donné lieu à 87 résultats, dont l'analyse manuelle a permis de retenir finalement 5 études répondant aux critères « étude randomisée de phase 3 » et comportant les données de survenue de cancers cutanés :

- Une première étude de cohorte de phase 3 randomisée en ouvert « COMFORT 1 » a ainsi inclus 110 patients intolérants ou non répondeurs à l'hydroxyurée atteints de polyglobulie de Vaquez sur une durée de 80 semaines.

A l'issue du suivi clinique, le taux de cancers cutanés hors mélanome rapporté était de 4.4 pour 100 patients année dans le bras ruxolitinib, de 2 pour le bras ruxolitinib après crossover et 2.7 avec meilleur traitement disponible ou « best available therapy » (BAT).

- L'étude COMFORT II de phase 3 qui a assuré le suivi de 219 patients atteints de myélofibrose sur 5 ans a montré que 17,1% des patients dans le bras ruxolitinib ont présenté la survenue d'un cancer cutané hors mélanome, versus 2,7% dans le bras BAT[81].

- L'étude REPOSE, essai de phase III randomisé en ouvert chez 222 patients, avait pour objectif de démontrer la supériorité du ruxolitinib seul par rapport au meilleur traitement disponible (interféron, pipobroman, anagrélide, lénalidomide ou thalidomide), chez des sujets ayant une polyglobulie de Vaquez et résistants ou intolérants au traitement par hydroxyurée[82].

A l'issue de cet essai, le taux de cancers cutanés hors mélanome chez les patients assignés au groupe ruxolitinib était de 5.1 pour 100 patients année, de 2,7 dans le bras BAT et de 2.7 après crossover.

Au sein de la population de patients qui avaient un antécédent de cancer cutané autre que mélanome, ces taux étaient de 18.6 dans le groupe ruxolitinib, 28.5 dans le bras BAT et 13.4 après crossover.

En l'absence d'antécédent de cancer cutané, ces taux étaient de 3.6 dans le groupe ruxolitinib, 1.4 dans le bras BAT et 2.0 après crossover.

- Dans l'étude RESPONSE 2, étude de phase 3b contrôlée, randomisée, réalisée sur 149 patients traités par ruxolitinib ou BAT chez des patients résistants ou intolérants à l'hydroxyurée, le taux de cancers cutanés hors mélanome a été de 0.8 pour 100 patients année dans le bras ruxolitinib, 1.5 dans le bras ruxolitinib après crossover et 1.9 avec BAT[83].

Il ressort de ces études RESPONSE que le taux de survenue des cancers cutanés hors mélanome était plus élevé chez les patients assignés au bras ruxolitinib sans antécédent de carcinome. Ces données ne permettent toutefois pas d'exclure le rôle de l'exposition antérieure à l'hydroxyurée dans leur apparition.

- Dans l'étude RELIEF, essai clinique randomisé de phase 3 ayant évalué sur 48 semaines le score d'amélioration de symptômes de myélodysplasie avec ruxolitinib (54 patients) versus hydroxyurée (56 patients), 2 cas de carcinomes épidermoïdes ont été notifiés dans le bras ruxolitinib et aucun dans le bras hydroxyurée[84].

Concernant le tofacitinib, une analyse regroupant les cas de cancers cutanés hors mélanome de 6092 patients issus de 18 essais cliniques (période d'exposition de 15103 patient-années au total) a été publiée en 2017[85].

Le taux d'incidence brut pour 100 patient-années était de 0.55 (IC 95% 0.45-0.69), stable sur la période d'observation de 84 mois de suivi, et respectivement de 0.41 (0.26-0.66) pour une dose de 5 mg de tofacitinib et 0.79 (0.60-1.05) à la posologie de 10 mg.

La conclusion pondérée sur les études de longue durée d'observation était celle d'un taux d'incidence faible de cancers cutanés et stable dans le temps, avec une valeur numériquement supérieure mais non significative à la posologie de 10mg versus 5mg pour le tofacitinib.

Une autre méta-analyse de 2017 visant à mettre en évidence le risque de cancers chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par tofacitinib ou DMARDs biologiques (anti-TNF $\alpha$ ) a regroupé les résultats de 113 études (essais cliniques randomisés ou études de suivi au long cours).

L'odd-ratio de cancers cutanés était de 1.15 (0.24-5.47) pour le tofacitinib, non significative[86].

Ces données ne sont donc pas en faveur d'un sur-risque de cancers cutanés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde exposés au tofacitinib.

Ces résultats doivent cependant être confirmés par un suivi au long cours de pharmacovigilance en population générale.

En ce qui concerne le baricitinib, les résultats disponibles sont moins nombreux en raison de la mise sur le marché plus récente de cette molécule.

Une méta-analyse effectuée en 2020 rapporte cependant les résultats de sécurité de plusieurs anti-JAK (baricitinib, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires intestinales, psoriasis et spondylarthrite ankylosante.

Au total, 23 études regroupant 26334 patients ayant des données sur les cancers cutanés ont été incluses (dont 13 études sur le tofacitinib et 4 sur le baricitinib), qui retrouvent un taux d'incidence de néoplasies cutanées global de 0.51 pour 100 patient années versus 0.27 dans le groupe contrôle et un risque relatif global de 1.05 (0.47-2.35), n'étayant pas de sur-risque statistiquement significatif[87].

### **En conclusion :**

Les résultats issus des études de cohorte dans le cas du ruxolitinib pourraient donc montrer une légère augmentation de risque de cancers cutanés en dehors du mélanome, même si l'hydroxyurée pourrait jouer un rôle de facteur de confusion dans leur survenue.

Concernant le tofacitinib, les méta-analyses réalisées chez les sujets atteints de pathologie rhumatologiques semblent rassurantes, ne révélant pas de sur-risque de cancer cutané statistiquement significatif.

Les résultats disponibles concernant le baricitinib sont également rassurants, bien que la prudence soit de mise car nous ne disposons à l'heure actuelle que de peu de recul depuis sa mise sur le marché.

Ces données ne doivent cependant pas faire exclure d'emblée à tort un risque de survenue de cancers cutanés, car elles sont issues de populations spécifiques, sélectionnées dans le cadre d'essais cliniques et portant sur des effectifs et une durée parfois limitée.

Le suivi de notifications de la pharmacovigilance permet de compléter cette analyse, car ses résultats reflètent une situation de population exposée en vie réelle, avec un large échantillon de personnes, et non limité dans le temps.

Nous allons analyser dans notre dernière partie les données de cancers cutanés issues de la base mondiale de la pharmacovigilance associées au ruxolitinib, tofacitinib et baricitinib.

## **Partie C Notre étude : recherche d'un signal de disproportionnalité entre cancers cutanés et anti-JAK à partir des données de la base mondiale de pharmacovigilance**

### C-1 Objectifs de notre étude :

La survenue d'effets indésirables parfois graves au décours de l'utilisation de nouveaux médicaments ne fait que renforcer leur nécessaire surveillance après mise sur le marché.

Bien qu'une stricte évaluation de leur profil de sécurité soit systématique avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), celle-ci n'est effectuée que sur une population restreinte de patients et durant une période limitée. Dans ces études, la population source est par ailleurs contrôlée (standardisée et présentant donc une certaine homogénéité), et ne reflète pas véritablement la population cible d'utilisation du médicament en conditions réelles.

Certains effets indésirables rares peuvent ne pas être détectés soit par un manque de puissance, soit par un temps de suivi insuffisant pour mettre en évidence les plus tardifs d'entre eux.

D'autre part, l'analyse du profil de sécurité des médicaments constitue souvent un critère de jugement secondaire, et non un critère de jugement principal.

La pharmacovigilance intervient donc dans ce cadre en ayant pour objectif le recueil, l'évaluation et l'enregistrement des informations sur les effets secondaires des médicaments après obtention de l'AMM.

Cette mission de la pharmacovigilance vise à identifier la survenue d'effets indésirables potentiels, dans laquelle s'inscrit notre travail, en recherchant une possible association entre anti-JAK et survenue de cancers cutanés.

Notre objectif principal sera de déterminer s'il existe un signal de disproportionnalité entre la survenue des cancers cutanés et le traitement par les anti-JAK (ruxolitinib, baricitinib et tofacitinib), à partir de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase™.

Un signal de disproportionnalité positif traduirait en effet un taux de notification de cancers cutanés plus important avec les anti-JAK que celui rapporté avec l'ensemble des autres médicaments de la base mondiale de pharmacovigilance. Celui-ci suggérerait le cas échéant une association entre la prise d'anti-JAK et la survenue de cancers cutanés.

Nous nous attacherons également à décrire les caractéristiques et le profil des cas de ces cancers cutanés rapportés avec les anti-JAK dans cette base mondiale de pharmacovigilance.

## C-2 Matériel et méthode :

### Source des données : la base mondiale de pharmacovigilance

Notre étude porte sur les données de la base mondiale de pharmacovigilance VigiBase™, gérée par l'Uppsala Monitoring Centre (UMC) en Suède, sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'UMC recueille depuis 1978 l'ensemble des effets indésirables rapportés au sein de plus de 130 pays contributeurs. Elle a permis d'agrèger plus de 18 millions cas d'effets indésirables, aussi appelés *Individual Case Safety Report* (ICSR) jusqu'à nos jours.

Ce système repose sur la notification spontanée de signalements d'effets indésirables par des professionnels de santé (médecins, pharmaciens), mais également par des non professionnels et des patients.

Les données recueillies sont organisées à l'aide du dictionnaire médical des affaires réglementaires MedDRA (pour *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), 10<sup>ème</sup> version de la classification internationale des maladies, du dictionnaire des substances de l'Organisation des Nations Unies, et de la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC).

Dans un but d'harmonisation, les effets indésirables, les antécédents et les indications sont codés selon cette classification MedDRA en 5 niveaux, du plus général au plus spécifique : le System Organ Classes « SOC » en constitue le premier niveau, puis vient le High-Level Group Terms (HLGT), High-Level Terms (HLT), Preferred term » (PT), le dernier niveau étant le « Lowest Level Terms » (LLT).

### Schéma de notre étude :

Notre étude consiste en une analyse de disproportionnalité de type cas/non-cas, qui vise à rechercher un signal de disproportionnalité entre utilisation des médicaments anti-JAK et la survenue de cancers cutanés.

Un signal de disproportionnalité est un outil statistique qui permet pour un médicament donné de détecter un excès de notifications d'effet indésirable, par rapport aux notifications de l'ensemble de la base de pharmacovigilance.

Les données ont été extraites de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase™ depuis 1978 jusqu'au 31 décembre 2019, par le centre régional de pharmacovigilance de Grenoble.

L'extraction des cas de cancers cutanés a été réalisée à partir de la requête standardisée large « Tumeurs cutanées, malignes et non précisées » pour les substances actives ruxolitinib (ATC L01XE18), tofacitinib (ATC L04AA29) et baricitinib (ATC L04AA37).

Un système de filtrage dans Vigibase™, l'algorithme Vigimatch, a permis d'exclure les doublons au sein de l'extraction réalisée.

Les données recueillies ont été les suivantes, faisant l'objet d'une analyse dédiée par la suite :

- Score de complétude Vigigrade (« completeness score »), qui évalue la qualité et le caractère plus ou moins complet des notifications, via un système de notation spécifique (score final côté entre 0 et 1). On considère qu'une notification est bien documentée lorsque ce score de complétude est supérieur à 0,8. Il est intéressant de noter que ce taux moyen est variable selon les pays, et est généralement meilleur en Europe qu'aux Etats-Unis.
- Age et sexe des cas.
- Indication des anti-JAK.
- Posologie des anti-JAK.
- Pays déclarant pour chaque observation individuelle de pharmacovigilance.
- Nature du cancer cutané rapporté, selon les catégories carcinomes basocellulaires, épidermoïdes, Merkel ou mélanome, de même que les autres effets indésirables concomitants. Les maladies de Bowen (carcinomes in situ) et les kérato-acanthomes ont été intégrés dans la catégorie carcinomes épidermoïdes. En raison d'une association physiopathologique très différente entre système immunitaire et sous-type de cancer cutané, nous avons recentré notre analyse sur les carcinomes épidermoïdes, mélanomes et carcinome de Merkel, dont l'étude d'une association avec les anti-JAK semble plus pertinente que pour les carcinomes basocellulaires.
- Date de début et de résolution de ces effets indésirables : ces dates ne sont pas toujours renseignées de façon précise au format jour/mois/année. Afin de pouvoir calculer le délai de survenue des effets indésirables, nous avons choisi par convention d'attribuer le début de l'effet indésirable au 15 du mois lorsque la donnée jour n'était pas précisée, et la date du 15 juin de l'année correspondante lorsque le jour/mois n'était pas mentionné. Lorsque des valeurs étaient manquantes ou insuffisamment précisées (par exemple lorsque seule l'année figure dans la date d'introduction de l'anti-JAK, identique à celle de la survenue du cancer cutané), celles-ci n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.
- Ces données nous ont permis de calculer le délai d'apparition des cancers cutanés, la différence entre la date d'instauration déclarée de l'anti-JAK et la survenue du cancer cutané.
- Evolution du cancer cutané : résolu, résolu avec présence de séquelles, en cours de résolution, non résolu, décès, inconnu.
- Gravité des cas : non grave, hospitalisation ou à l'origine d'une prolongation d'hospitalisation, incapacité ou invalidité, mise en jeu du pronostic vital, autre situation médicale grave.
- Nature des médicaments pris de façon concomitante au moment de la survenue de l'effet indésirable cancer cutané.
- Le « déchallenge », c'est à dire la conduite qui a été tenue vis-à-vis du médicament imputable : arrêt, réduction de dose, poursuite du médicament à la même posologie, action entreprise inconnue.

#### Analyse du signal de disproportionnalité des cancers cutanés pour chaque anti-JAK :

En pharmacovigilance, l'exploitation des données vise à interpréter et détecter des signaux d'effets indésirables à partir des bases de données. L'OMS définit un signal comme « une information rapportée sur une possible relation de cause à effet entre un événement indésirable et un médicament, cette relation étant inconnue ou insuffisamment documentée précédemment ».

Les méthodes employées pour détecter ces signaux reposent sur des analyses de disproportionnalité, à partir d'un modèle de cas non-cas. Ce dernier s'apparente à une méthode cas-témoin à l'intérieur d'une base de données fermée.

Les cas sont définis comme toutes les observations correspondant à l'effet indésirable étudié. Les non-cas constituent l'ensemble des autres observations dans la base de données.

On peut alors évaluer l'importance de l'association entre l'effet indésirable et le médicament par un rapport de cote d'exposition au médicament entre les cas et les non-cas.

Un signal de disproportionnalité entre médicament et effet indésirable est positif lorsque le nombre de cas observés de cet effet indésirable d'intérêt est supérieur au nombre de cas attendus.

Lorsqu'à l'inverse le signal est nul, la distribution des cas et non-cas est indépendante de l'exposition au médicament étudié, c'est-à-dire semblable entre les notifications exposées au médicament étudié et celles exposées aux autres médicaments.

Un tableau de contingence à deux entrées permet de schématiser le design des études cas non-cas afin de mettre en évidence un lien entre les cas rapportés (de l'effet indésirable d'intérêt, ici cancer cutané) et le médicament étudié (ici les anti-JAK) :

		Effet indésirable	
		Cancers cutanés « cas »	Autres effets secondaires « non-cas »
Exposition	Anti-JAK	a	b
	Autres médicaments	c	d

Tableau 1 : tableau de contingence représentant l'analyse des cas-non cas[88]

Pour notre analyse de disproportionnalité, nous avons utilisé l'indicateur Information Component (IC), développé par l'UMC. Il s'agit d'une méthode bayésienne (Bayesian Confidence Propagation Neural Network ou BCPNN), qui a montré la meilleure efficacité en terme de détection de signal[89].

L'information component est calculée de la manière suivante :

$$IC = \log_2 \left( \frac{\text{Nombre observé} + 0.5}{\text{Nombre attendu} + 0.5} \right)$$

$$\text{Où Nombre attendu} = \frac{\text{Nombre médicament} * \text{Nombre effet}}{\text{Nombre total}}$$

- Nombre observé : nombre de cas **observés** pour la combinaison effet/médicament
- Nombre attendu : nombre de cas **attendus** pour la combinaison effet/médicament
- Nombre médicament : nombre total de cas existants imputant le médicament, indépendamment des effets
- Nombre effet : nombre de cas totaux rapportés pour l'effet, indépendamment du médicament

L'IC025 correspond à la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'information component.

Une valeur d'IC025 supérieure à 0 est la valeur seuil généralement utilisée pour la détection d'un signal de disproportionnalité, traduisant le potentiel sur-risque d'effet indésirable lié au médicament.

En réalité, l'existence d'une IC025>0 et donc l'existence d'un signal de disproportionnalité ne permet que de suggérer une association entre effet indésirable et médicament.

Elle doit ensuite être confirmée par d'autres méthodes (méta-analyses notamment) pour confirmer ce supposé sur-risque(90).

Il est par ailleurs important de noter que cet outil n'est pas validé pour comparer la « force » d'un signal de disproportionnalité entre 2 médicaments qui partageraient un effet indésirable commun.

Ainsi par exemple, l'existence d'une IC025 pour couple anti-JAK/cancer cutané supérieure à celle d'un autre couple anti-JAK/cancer cutané ne permet pas de hiérarchiser le risque pro-tumoral supposé d'une molécule par rapport à l'autre(91).

Afin de vérifier la cohérence de nos données, nous avons conduit ces analyses de disproportionnalité en prenant l'azathioprine comme témoin positif. Cet immunosuppresseur employé notamment en transplantation est en effet connu pour favoriser la survenue de cancers cutanés.

Nous avons également sélectionné comme témoin négatif l'amlodipine, anti-hypertenseur largement prescrit qui n'est pas associé à la survenue de cancers cutanés induits.

### C-3 Résultats

La requête que nous avons effectuée sur Vigibase™ le 31 décembre 2019 a comporté au total 38 855 cas de cancers cutanés. Parmi ces résultats, 870 notifications individuelles de pharmacovigilance ont impliqué le ruxolitinib, le tofacitinib ou le baricitinib.

Le tableau 2 représente les caractéristiques principales de notre population de cas de cancers cutanés survenus sous anti-JAK, issue de la base mondiale de pharmacovigilance :

		Caractéristiques générales de la population de cancers cutanés N=870	
		Nombre	Proportion
Type de cancer cutané	- Carcinome basocellulaire	198	22.8%
	- Carcinome épidermoïde	267	30.6%
	- Mélanome	100	11.5%
	- Carcinome de Merkel	35	4.0%
	- Sarcome de Kaposi	12	1.4%
	- Inconnu	258	29.7%
Genre	- Femme	301	34.6%
	- Homme	288	33.1%
	- Inconnu	281	32.3%
- Age des cas	- Moyenne	68.9 ans (+10.7)	48.3%
	- Inconnu	449	51.7%
Pays déclarants	- Etats Unis	618	71%
	- Allemagne	48	5.5%
	- France	47	5.4%
	- Canada	32	3.7%
	- Royaume Unis	20	2.3%
	- Japon	16	1.8%
Type de déclarant	- Médecin	300	34.5%
	- Pharmacien	30	3.0%
	- Autre professionnel de santé	104	11.9%
	- Patients/ non professionnels de santé	383	44%
	- Inconnu	57	6.6%
Critères de gravité	- Décès	48	5.5%
	- Mise en jeu du pronostic vital	14	1.6%
	- Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	140	16.2%
	- Survenue de séquelles ou incapacités	10	1.1%
	- Autre situation médicale grave	618	71.3%
	- Inconnu	37	4.3%
Prévalence des médicaments associés	- Hydroxyurée	75	8.6%
	- Méthotrexate	59	6.8%
	- Allopurinol	88	9.9%
	- Acide acétylsalicylique	182	20.9%

Tableau 2 : caractéristiques générales de notre population de cancers cutanés issue de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase™

Notre population se compose de 303 cas de cancers cutanés survenus chez des femmes (36,5%), 275 (33,1%) chez des hommes, la catégorie de sexe n'étant pas renseignée dans 253 cas (30,4%).

La répartition des cas de cancers cutanés en fonction du sexe est donc assez homogène dans notre échantillon, malgré un taux de données manquantes significatif.

L'âge moyen des cas s'établit à 68.9 ans en moyenne, calculé à partir des 421 valeurs (48.3%) où cette variable est disponible. On observe ainsi qu'une large majorité de patients est âgée de plus de 65 ans.

Si l'on calcule cette donnée pour chaque anti-JAK, l'âge moyen des 175 cas renseignés survenus sous ruxolitinib est de 71 ans (+-10.0), de 67 ans (+-10.9) pour le tofacitinib (241 cas) et de 67.4 (+-7.3) ans pour le baricitinib (5 cas).

Au sein des pays déclarants, on observe qu'une majorité des déclarations émanent des États-Unis, avec 618 notifications sur 870 (71 % de l'ensemble).

Avec 47 cas déclarés, la France arrive en 3<sup>ème</sup> position après l'Allemagne, représentant 5.4% de l'ensemble des cas de cancers cutanés rapportés sous anti-JAK.

Parmi les personnes déclarantes, 430 individus (49.4 %) sont des professionnels de santé, parmi lesquels 300 (39.1%) sont médecins, 30 (3.4%) pharmaciens et 104 (11.9%) des professionnels de santé de catégorie non précisée.

386 déclarations (44%) ont été effectuées par des non professionnels de santé, majoritairement en provenance des États-Unis. Ceci est conforme avec un taux de notification par des non professionnels de santé plus fréquent dans ce pays.

Dans 57 cas (6.6%), le statut de la personne déclarante n'est pas connu.

Le score de complétude moyen de notre échantillon, qui représente le taux de remplissage des notifications, est de 0.31, avec des valeurs variant de 0.10 à 1. Celui-ci est généralement mieux renseigné par les professionnels de santé européens.

Au sein des cancers cutanés représentés dans notre échantillon, les carcinomes épidermoïdes arrivent en tête avec 267 cas notifiés (30.6% du total), suivis des carcinomes basocellulaires avec 198 cas (22,8%), des mélanomes avec 100 notifications (11.5%) puis des carcinomes de Merkel (35 cas soit 4%) et des sarcomes de Kaposi (12 cas soit 1.4%).

En ce qui concerne les conséquences de ces cancers cutanés dans notre échantillon, plusieurs modalités de déclarations ont été renseignées par les notificateurs. Celles-ci ont été renseignées comme ayant mise en jeu le pronostic vital chez 14 patients (1.6%) sans précision supplémentaire, aboutit au décès de 48 patients (5.5% de l'ensemble), et entraîné une hospitalisation chez 140 d'entre eux (16.2%).

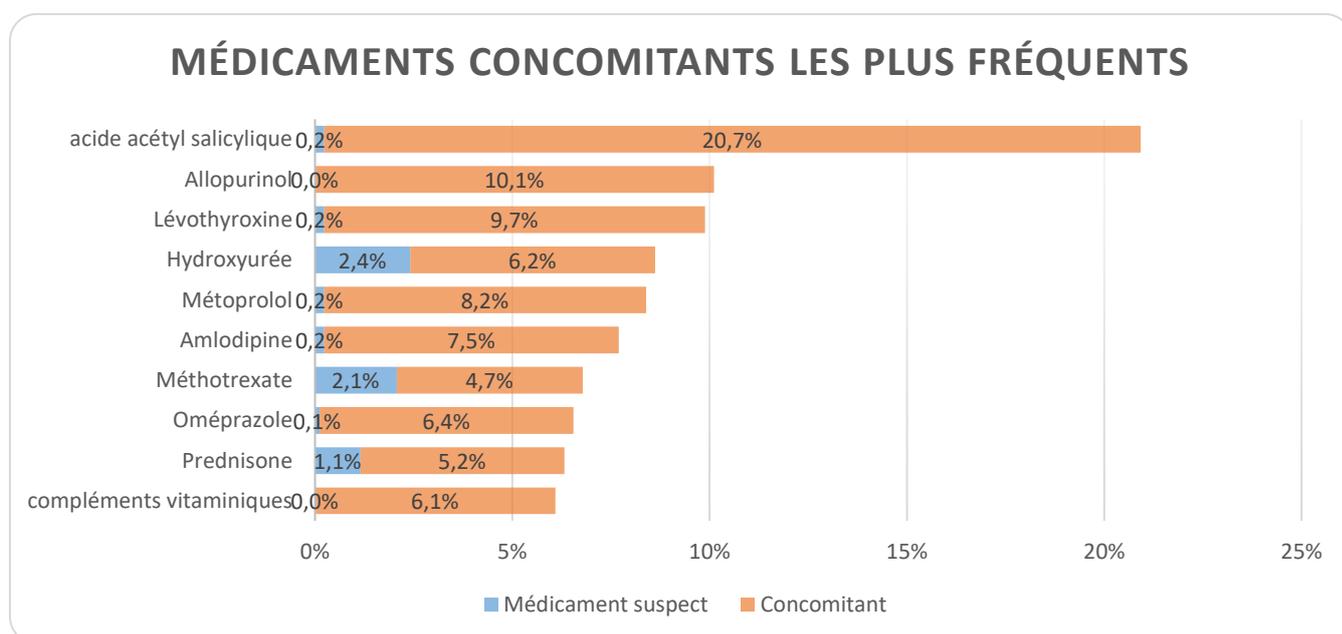
Dans 10 cas (1.1%), ces cancers cutanés ont conduit à la survenue d'une invalidité ou d'une incapacité.

Pour 618 patients la situation a été jugée comme préoccupante par la personne déclarante sans précision complémentaire, et dans 37 cas (4,3%) ces données n'ont pas été renseignées.

La co-prescription de médicaments associés aux anti-JAK est intéressante à analyser, car elle peut témoigner de caractéristiques particulières de notre population, et permettre d'identifier des biais potentiels à prendre en compte dans l'interprétation de nos résultats.

La figure 16 montre les traitements les plus fréquemment associés aux anti-JAK au moment de la survenue des cancers cutanés :

Médicaments	Médicament suspect	Médicament concomitant	Total (%)	Pourcentage de médicament « suspect »	Pourcentage de médicament « concomitant »
Acide acétylsalicylique	2	180	182 (20.9%)	0,2%	20,7%
Allopurinol	0	88	88 (10.1%)	0,0%	10,1%
Lévothyroxine	2	84	86 (9.9%)	0,2%	9,7%
Hydroxyurée	21	54	75 (8.6%)	2,4%	6,2%
Métoprolol	2	71	73	0,2%	8,2%
Amlodipine	2	65	67	0,2%	7,5%
Méthotrexate	18	41	59 (6.8%)	2,1%	4,7%
Oméprazole	1	56	57	0,1%	6,4%
Prednisone	10	45	55	1,1%	5,2%
Compléments vitaminiques	0	53	53	0,0%	6,1%



**Figure 16 : prévalence des médicaments les plus fréquemment associés aux anti-JAK, classés par le notificateur selon leur caractère suspect (couleur bleue) ou concomitant (orange) dans la survenue des cancers cutanés**

Parmi les médicaments les plus fréquemment co-prescrits avec les anti-JAK, l'acide acétylsalicylique arrive en première position, associé à 182 notifications de cancers cutanés (20.9% du total), suivi de l'allopurinol dans 88 cas (10.1%), puis de la lévothyroxine avec 86 cas (9.9%) et de l'hydroxyurée avec 75 cas (8.6%).

Si l'on considère l'imputabilité de ces molécules estimée par le notificateur, l'hydroxyurée représente le médicament le plus suspecté dans la survenue des cancers cutanés avec 21 cas concernés (2.4%), suivi du méthotrexate avec 18 cas (2.1%), puis de la prednisone avec 10 cas (1.1%).

Les autres médicaments les plus fréquemment rapportés sont majoritairement considérés par le déclarant comme « concomitants », c'est-à-dire non imputables dans l'apparition des cancers cutanés, à l'instar de l'acide acétyl-salicylique, de l'allopurinol, de la lévothyroxine, de l'amlodipine ou encore du métoprolol.

Nous présentons nos résultats de cancers cutanés centrés sur les carcinomes épidermoïdes, mélanomes et carcinomes de Merkel, qui partagent certains points communs physiopathologiques, notamment liés à l'immunosuppression.

Le tableau 3 représente les caractéristiques principales des cancers cutanés de notre population, issues de la base mondiale de pharmacovigilance :

Caractéristiques des cancers cutanés selon la molécule anti-JAK associée					
	Type de cancer cutané :	ruxolitinib	tofacitinib	baricitinib	Total
Nombre de cancers	- Ensemble des cancers cutanés	567	294	9	N = 870
	-Carcinome épidermoïde	207	57	3	N= 267
	-Mélanome	38	65	1	N= 100
	-Carcinome de Merkel	25	7	3	N= 35
Information Component (IC 025)	- Ensemble des cancers cutanés	3.29	1.31	-0.99	
	-Carcinome épidermoïde	3.92	0.82	-1.53	
	-Mélanome	0.81	0.74	-4.74	
	-Carcinome de Merkel	4	1.01	0.53	
Délai moyen d'apparition des cancers cutanés (+- écart-type)	- Ensemble des cancers cutanés	742 jours (+-461)	793 jours (+-1429)	406 jours (+-573)	734 jours (+-590)
	-Carcinome épidermoïde	737 jours (+-465)	425 jours (+-271)	227 jours (+-295)	706 jours (+-464)
	-Mélanome	515 jours (+-120)	472 jours (+-594)	1538 jours (NC)*	591 jours (+-557)
	-Carcinome de Merkel	1060 jours (+-135)	360 jours (NC)*	148 jours (+-86)	487jours (+-458)
Posologie moyenne des anti-JAK (+- écart-type)	- Ensemble des cancers cutanés	15.5mg (+-9.1)	7.3 mg (+-3.2)	3.5 mg (+-0.9)	
	-Carcinome épidermoïde	17.8 mg (+-9.7)	7.3 mg (+-3.2)	2.6 mg (+-1.1)	
	-Mélanome	13.8 mg (+-8.2)	8.3 mg (+-3.4)	4 mg (NC)*	
	-Carcinome de Merkel	14,8 mg (+-6.3)	5 mg (NC)*	4 mg (NC)*	

(\*NC, non calculable : l'écart-type ne peut être calculé dans cette situation, en raison de la valeur unique des résultats à disposition)

**Tableau 3 : principales caractéristiques des cas de cancers cutanés survenus sous anti-JAK, issus de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase™**

Parmi l'ensemble des 870 notifications de cancers cutanés issus de la base mondiale de pharmacovigilance, 567 sont survenus sous ruxolitinib, 294 sous tofacitinib et 9 avec le baricitinib.

Si l'on analyse la répartition des cas en fonction du type de cancer, au sein des 267 cas de carcinomes épidermoïdes notifiés : 207 (82,2%) sont survenus sous ruxolitinib, 57 cas (22.6%) concernent le tofacitinib et 3 cas (1.2%) le baricitinib.

En ce qui concerne le mélanome, parmi l'ensemble des 100 cas référencés, 37 cas (37%) sont rapportés avec le ruxolitinib, 62 cas (62%) avec le tofacitinib et 1 cas (1%) avec le baricitinib.

Dans la catégorie des carcinomes de Merkel, 25 cas (71.4% des 35 cas au total) ont été rapportés avec le ruxolitinib, 7 cas (20%) avec le tofacitinib et 3 cas (8.6%) avec le baricitinib.

La figure 17 représente l'évolution du nombre de cas de cancers cutanés déclarés pour chaque anti-JAK en fonction des années, depuis le début de leur utilisation en 2012 :

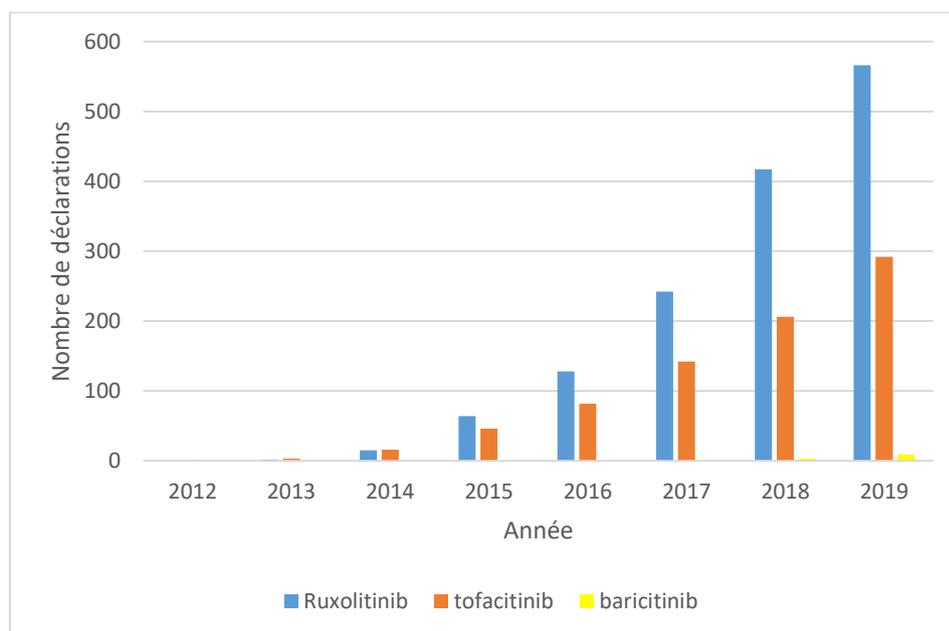


Figure 17 : représentation du nombre de déclarations de cancers cutanées pour chaque molécule anti-JAK en fonction des années entre 2012 et 2019

L'analyse des notifications de cancers cutanés associés aux anti-JAK en fonction des années montre une progression croissante du nombre des cas déclarés entre 2012 et 2018, avec un léger infléchissement en 2019.

Ces données sont cohérentes avec l'arrivée progressive des anti-JAK sur le marché, depuis la première autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du ruxolitinib en 2011 (AMM en 2013 aux Etats-Unis), suivi du tofacitinib (première utilisation en 2013 aux USA jusqu'à l'AMM européenne en 2017) et du baricitinib (AMM européenne en 2017).

Par ailleurs, ce graphique nous montre également que la courbe de notification des cancers cutanés associés aux anti-JAK reste régulière au fil des années, sans cassure ni pic de notification spécifique entre 2012 et 2019. Ce constat est valable tant pour le ruxolitinib que pour le tofacitinib, qui bénéficient des effectifs et de la durée de commercialisation les plus importants.

En ce qui concerne le baricitinib, les premières déclarations datent de 2018, avec un nombre de notifications cumulées encore faible au moment de notre analyse (9 cas au total sur 870 en décembre 2019).

- Calcul du délai moyen de survenue des cancers cutanés associés aux anti-JAK :

Le tableau 4 représente pour chaque anti-JAK, le délai moyen de survenue des cancers cutanés en fonction de leur type histologique, ainsi que les valeurs extrêmes, maximales et minimales de notre échantillon :

		Délai d'apparition des cancers cutanés pour chaque anti-JAK (jours)			
		ruxolitinib N total = 567	tofacitinib N total = 294	baricitinib N total = 9	Total N total = 870
Ensemble des cancers cutanés	- Moyenne (Ecart-type)	742 (+461)	793 (+1429)	406 (+573)	734 (+590)
	- Min	41	42	18	18
	- Max	2310	4766	1538	4766
	- Nombre	112	13	6	131
Carcinome épidermoïde	- Moyenne (Ecart-type)	737 (+465)	425 (+271)	227 (+295)	706 (+464)
	- Min	83	240	18	18
	- Max	2310	737	436	2310
	- Nombre	58	3	2	63
Mélanome	- Moyenne (Ecart-type)	515 (+120)	472 (+594)	1538 (NC)*	591 (+557)
	- Min	399	42	1538	42
	- Max	640	1609	1538	1609
	- Nombre	3	6	1	10
Carcinome de Merkel	- Moyenne (Ecart-type)	1060 (+135)	360 (NC)*	148 (+86)	487 (+458)
	- Min	964	360	94	94
	- Max	1156	360	248	1156
	- Nombre	2	1	2	5

(\*NC, non calculable : l'écart-type ne peut être calculé dans cette situation, en raison du caractère unique des valeurs disponibles)

**Tableau 4 : représentation du délai moyen, minimal et maximal de survenue de chaque sous-type de cancers cutanés en fonction des molécules anti-JAK**

Le délai moyen de survenue des cancers cutanés dans leur ensemble est de 734 jours avec un intervalle de confiance de +/- 590 jours, établi à partir de valeurs comprises entre un minimum de 18 jours et un maximum de 4766 jours.

Si l'on calcule ce paramètre pour chacune des molécules anti-JAK, ce délai moyen global est de 742 jours (+/- 461) pour le ruxolitinib, de 793 jours (+/-1429) pour le tofacitinib et de 406 jours (+/-573) dans le cas du baricitinib.

L'analyse par sous-type de cancer révèle un délai moyen de survenue de carcinome épidermoïde de 737 jours (+/-465) avec le ruxolitinib, de 425 jours (+/-271) avec le tofacitinib et de 227 jours (+/-295) avec le baricitinib.

Concernant le mélanome, le délai moyen d'apparition est de 515 jours (+120) pour le ruxolitinib, de 472 jours (+594) avec le tofacitinib. Dans le cas du baricitinib il n'est pas possible de calculer de délai moyen car nous n'avons à notre disposition qu'une valeur de délai de survenue renseignée par les notificateurs dans notre échantillon (1538 jours).

En ce qui concerne le carcinome de Merkel, les données de délai moyen sont hétérogènes avec une moyenne de 1060 jours (+135) pour le ruxolitinib, de 148 jours (+86) pour le baricitinib. Dans le cas du tofacitinib, le délai de survenue calculé est de 360 jours, mais n'est établi qu'à partir d'une unique valeur à notre disposition.

- Quelles sont les données concernant la posologie des anti-JAK au moment de la survenue des cancers cutanés ?

Le tableau 5 représente les valeurs minimales, maximales et moyennes avec écarts-types de la posologie des anti-JAK prescrits au moment de la survenue de chaque sous-type de cancer cutané :

		Posologie moyenne des anti-JAK		
		ruxolitinib	tofacitinib	baricitinib
- Ensemble des cancers cutanés	- Moyenne (Ecart-type)	15.5 mg (+9.10)	7.3 mg (+3.2)	3.5mg (+0.9)
	- Minimum	1 mg	1 mg	2 mg
	- Maximum	50 mg	20 mg	4 mg
	- Nombre	565	291	9
- Carcinome épidermoïde	- Moyenne (Ecart-type)	17.8mg (+9.7)	7.3mg (+3.2)	2.6mg (+1.1)
	- Minimum	1mg	1 mg	2 mg
	- Maximum	50 mg	11 mg	4 mg
	- Nombre	199	52	3
-Mélanome	- Moyenne (Ecart-type)	13.8 mg (+8.2)	8.3 mg (+3.4)	4 mg (NC)*
	- Minimum	5 mg	5 mg	4 mg
	- Maximum	30 mg	20 mg	4 mg
	- Nombre	37	62	1
-Carcinome de Merkel	- Moyenne (Ecart-type)	14,8mg (+6.3)	5 mg (+0)	4 mg (+0)
	- Minimum	2 mg	5 mg	4 mg
	- Maximum	25 mg	5 mg	4 mg
	- Nombre	25	5	3

(\*NC, non calculable : l'écart-type ne peut être calculé dans cette situation, en raison de la valeur unique des résultats à disposition)

Tableau 5 : posologie moyenne, minimale et maximale des anti-JAK rapportée pour chaque type de cancers cutanés au moment de leur survenue

Dans le cas du ruxolitinib, la posologie moyenne prescrite au moment de la survenue des cancers cutanés tous types confondus est de 15.5mg (+9.10mg), avec des valeurs comprises entre un minimum de 1 mg et un maximum de 50mg.

Si l'on analyse ces données par sous-type de cancers, la posologie moyenne du ruxolitinib prescrite lors de la survenue des carcinomes épidermoïdes est de 17.8mg (+9.7mg), alors qu'elle est de 13.8 mg pour le mélanome (+8.2gm) et de 14.8mg (+6.3mg) pour le carcinome de Merkel.

Dans le cas du tofacitinib, la posologie moyenne prescrite au moment de la survenue des cancers cutanés tous types confondus est de 7.3mg (+3.2), avec des valeurs minimales quotidiennes de 1 mg et maximales de 20 mg.

Les valeurs posologiques moyennes sont respectivement de 7.3mg (+3.2) dans le cas des carcinomes épidermoïdes, de 8.3 mg (+3.4) pour le mélanome et de 5 mg pour le carcinome de Merkel.

Pour le baricitinib, la posologie moyenne rapportée à l'étude de l'ensemble des cancers cutanés est de 3.5 mg (+0.9), de 2.6mg (+1.1) dans le cas des carcinomes épidermoïdes et de 4mg pour le mélanome et le carcinome de Merkel, avec des intervalles posologiques compris entre 2mg et 4mg au maximum.

Ces données issues de la base mondiale de pharmacovigilance nous ont donc permis d'étudier certaines caractéristiques épidémiologiques des cancers cutanés survenus sous anti-JAK.

A partir de cette base de données, nous allons à présent évaluer si un signal de disproportionnalité existe entre les différents types de cancers cutanés et chacune des molécules anti-JAK étudiées.

Le tableau 6 représente nos résultats de recherche d'un signal de disproportionnalité (information component IC025) entre la survenue de cancers cutanés pour les sous-types mélanome, carcinome épidermoïde, carcinome de Merkel et chaque molécule anti-JAK :

Médicament	Cancers cutanés		Carcinome de Merkel		Mélanome		Carcinomes épidermoïdes	
	Nombre	IC025	Nombre	IC025	Nombre	IC025	Nombre	IC025
ruxolitinib	N = 567	<b>3.29</b>	N = 25	<b>4.00</b>	N = 38	<b>0.81</b>	N = 220	<b>3.92</b>
baricitinib	N=9	<b>-0.99</b>	N = 3	<b>0.53</b>	N = 1	<b>-4.74</b>	N = 3	<b>-1.53</b>
tofacitinib	N = 294	<b>1.31</b>	N = 7	<b>1.01</b>	N = 65	<b>0.74</b>	N = 57	<b>0,82</b>
azathioprine (témoin positif)	N = 717	<b>3.86</b>	N = 14	<b>3.07</b>	N = 118	<b>1.28</b>	N = 288	<b>4.26</b>
amlodipine (témoin négatif)	N = 49	<b>-1.93</b>	N = 0	<b>-11.93</b>	N = 14	<b>-2.33</b>	N = 4	<b>-4.90</b>

Tableau 6 : recherche d'un signal de disproportionnalité avec l'information component (IC025) entre les sous-types de cancers cutanés mélanome, carcinome épidermoïde, carcinome de Merkel et les molécules anti-JAK

- Avec une valeur d'information component (IC025) positive à 3.29 pour le ruxolitinib et 1.31 pour le tofacitinib, il existe un signal de disproportionnalité significatif entre les cancers cutanés dans leur ensemble et ces deux molécules.

L'absence de positivité de l'information component (IC025 à -0.99) entre le baricitinib et les cancers cutanés en général ne permet pas en revanche de retenir de signal de pharmacovigilance significatif, mais le nombre de déclarations est encore faible (9 cas rapportés au 31.12.19 dans la base mondiale de pharmacovigilance).

- Au sein de la catégorie des carcinomes épidermoïdes, il existe un signal de disproportionnalité positif avec le ruxolitinib (IC025 calculé à 3.92), et le tofacitinib (IC025 à 0.82), alors que celui-ci est non significatif dans le cas du baricitinib (IC025 négative à -1.53).

- Dans la catégorie des mélanomes, une disproportion de signal est retrouvée significative avec le ruxolitinib (IC025 à 0.81>0) et le tofacitinib (IC025 à 0.74), alors qu'elle est absente dans le cas du baricitinib (IC025 négatif à -4,74).

- Pour les carcinomes de Merkel, Il existe une disproportion de signal positive avec chacun des 3 anti-JAK, avec des IC025 respectivement calculées à 4.00 pour le ruxolitinib, 1.01 pour le tofacitinib et 0.53 pour le baricitinib.

Afin de renforcer la validité de nos analyses, nous avons inclus dans notre analyse un témoin positif, l'azathioprine, et un témoin négatif, l'amlodipine.

Le calcul de l'information component pour chacune de ces molécules retrouve une disproportion de signal significative avec l'azathioprine (IC025 à 4.08) alors qu'elle est absente avec notre témoin négatif l'amlodipine (IC025 à -11.93).

## Discussion :

La population à partir de laquelle sont extraites nos données présente un sexe ratio équilibré avec un total renseigné de 275 hommes (33.1%) et de 303 femmes (36.5%), et un âge moyen de 68.9 ans.

La majorité des déclarations émane des Etats-Unis et des pays occidentaux (Allemagne, France, Canada). Elle a été établie par un professionnel de santé dans 434 cas soit 49.4% (principalement des médecins et pharmaciens), ou une personne non professionnelle de santé dans 366 cas (44%).

Cette proportion non négligeable de déclarations par des non professionnels de santé pourrait expliquer le score modeste de complétude moyen de notre échantillon de 0.31 (valeurs comprises entre 0.10 et 1), reflétant des scores individuels de déclaration hétérogènes.

Notre recueil porte sur un total de 870 notifications, constituées de 567 cas (65.2%) sous ruxolitinib, 294 (33.8%) sous tofacitinib et 9 (1%) sous baricitinib.

Parmi les cancers cutanés d'intérêt dans ce travail, 267 (30.6%) sont représentés par des carcinomes épidermoïdes, 100 (11.5%) des mélanomes, et 35 (4%) des carcinomes de Merkel.

48 notifications font état de la survenue d'un décès (5.5%), 140 (16.2%) d'une nécessité d'hospitalisation et 10 (1.1%) de la survenue d'une invalidité ou d'un handicap, confirmant l'intérêt d'un dépistage cutané précoce au sein de ces populations fragiles.

Au niveau des posologies des anti-JAK sous lesquelles sont survenus ces cancers cutanés, celles-ci étaient en moyenne de 15.5mg pour le ruxolitinib, 7.3mg pour le tofacitinib et 3.5mg pour le baricitinib.

Ces valeurs posologiques sont pour la majorité d'entre elles conformes aux autorisations de mise sur le marché de ces molécules, hormis certaines posologies extrêmes qui sont associées dans la plupart des cas à des protocoles d'essais cliniques en cours au moment de la notification.

Les délais de survenue des cancers cutanés sont dans l'ensemble longs, avec un délai moyen de 737 jours pour les carcinomes épidermoïdes, 515 jours pour les mélanomes et 487 jours pour les carcinomes de Merkel, variables selon les molécules anti-JAK considérées.

Ces données doivent cependant être interprétées avec prudence en raison de leur caractère déclaratif, ne permettant pas d'harmoniser le processus de dépistage et de déclaration des cancers cutanés comme dans le cas d'une étude prospective standardisée.

De cette première étape de caractérisation de notre population ressort donc un échantillon représentatif des cancers cutanés en population générale, au sein duquel les sous-types de cancers cutanés d'intérêt pour notre étude sont bien représentés.

Concernant la recherche d'un signal de disproportionnalité, l'un des objectifs principaux de ce travail, il ressort un signal significatif avec le ruxolitinib et le tofacitinib pour les cancers cutanés dans leur ensemble (IC025 respectif à 3.29 et 1.31), les carcinomes épidermoïdes (IC025 respectif de 3.92 et 0.82), les mélanomes (IC025 respectif de 0.81 et 0.74).

Ce signal n'est pas présent entre le baricitinib et ces cancers (IC025 respectivement de -0.99 pour les cancers cutanés dans leur ensemble, de -1.53 pour les carcinomes épidermoïdes, -4.74 pour le mélanome, inférieurs à 0).

Cependant, le peu de recul et de données dont nous disposons à l'heure actuelle pour cette molécule ne permet pas de valider ces résultats préliminaires de façon fiable, qui devront être confirmés ultérieurement.

Dans le cas du carcinome de Merkel, ce signal de disproportionnalité est retrouvé significativement élevé pour l'ensemble des anti-JAK ruxolitinib (IC025 à 4), tofacitinib (IC025 à 1.01) et baricitinib (IC025 à 0.53), faisant ressortir la sur-représentation relative des 35 cas de cette tumeur très rare dans vigibase avec ces trois molécules.

Dans cette analyse, les témoins positif (azathioprine) et négatif (amlodipine) ont bien joué leur rôle.

Ainsi, il existe une disproportion de signal significativement élevée avec l'azathioprine (IC025 à 4.08) alors qu'elle est absente avec l'amlodipine (IC025 -11.93), ce qui renforce la validité de nos analyses.

De ce constat d'un signal de disproportionnalité significativement élevé, peut-on retenir un lien de causalité entre la prise des anti-JAK et la survenue des cancers cutanés ?

Dans ce but, il convient en premier lieu de tenir compte de potentiels biais dans notre analyse, qui pourraient fausser l'interprétation de nos résultats.

- Un premier biais à considérer est le biais d'indication, qui est présent lorsqu'un médicament est prescrit préférentiellement à des patients qui ont un risque plus élevé de présenter l'effet secondaire considéré[92].

Dans notre cas, celui-ci est plausible avec la population de patients myélodysplasiques qui ont un sur-risque intrinsèque de cancers cutanés en lien avec leur immunosuppression, indépendamment de la prise surajoutée d'autres traitements immunosuppresseurs.

Dans la population de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ce biais existe, mais il semble plus ténu, en raison d'un risque moindre de cancers cutanés inhérent au terrain de ces patients[16].

- En ce qui concerne la présence d'un éventuel biais de déclaration dans notre analyse, il semble que nos données soient affectées par l'effet Weber. Celui-ci correspond en effet à un pic de notifications d'effets indésirables dans les 2 ans suivant la commercialisation d'un nouveau médicament, suivi d'un déclin progressif (diminution de l'enthousiasme pour les notifications d'effets indésirables devenus mieux connus).

L'impact de l'effet Weber sur l'estimation d'un signal de disproportionnalité peut aboutir à un effet masquant lorsque la plupart des notifications concerne un effet secondaire non grave lié au médicament.

A l'inverse, il peut également conduire à une surestimation de ce risque, en particulier si l'effet étudié est sur-déclaré lors d'une médiatisation par exemple (« biais de notoriété »).

Dans notre analyse cela ne semble pas être le cas car il n'y a pas eu d'alerte particulière susceptible d'entraîner une sur-déclaration temporaire avec les anti-JAK.

Ce constat est également renforcé par notre schéma d'analyse temporelle des notifications, qui ne retrouve pas de pic ou de cassure de la courbe de déclarations en fonction des années (figure 20).

- Un autre biais important à évoquer est le biais de confusion potentiel entre cancers cutanés survenus sous anti-JAK, et l'exposition préalable de nos patients à d'autres médicaments inducteurs de cancers cutanés.

Cet élément est primordial à analyser en particulier dans le cas du ruxolitinib, car une majorité des patients a été traitée au préalable par hydroxyurée, qui est lui-même un inducteur connu de cancers cutanés.

A cet effet, nous avons tenu compte de la présence d'hydroxyurée au sein des notifications de cancers cutanés, cette molécule ayant été retenue comme co-suspecte avec le ruxolitinib dans la majorité des 75 cas (8.6%) notifiés.

Il nous faut cependant considérer que cette prévalence de l'association hydroxyurée-ruxolitinib à 8,6% est probablement sous-estimée, une majorité des patients ayant vraisemblablement été traitée par hydroxyurée avant le ruxolitinib.

Par ailleurs, ce biais de confusion pourrait également exister avec le tofacitinib et le baricitinib dans l'indication de la polyarthrite rhumatoïde, où un traitement par méthotrexate est également associé dans un nombre significatif de cas.

Ainsi nous avons relevé 59 cas (6.8%) de co-traitements par méthotrexate dans notre échantillon au moment de la notification, mais cette donnée sous-estime très probablement le nombre de prescriptions totales préalables.

Cependant, bien que non négligeable, le risque de cancers cutanés favorisés par le méthotrexate est sans commune mesure avec celui de l'hydroxyurée, les données de la littérature se montrant en majorité rassurantes vis-à-vis de ce risque(93).

En outre, le fait qu'un signal de disproportionnalité existe aussi bien pour le ruxolitinib que pour le tofacitinib qui ne partagent ni la même population source, ni l'exposition aux mêmes traitements préalables, plaide plutôt pour un effet de classe des anti-JAK sur les cancers cutanés.

Autres éléments fondamentaux à considérer dans l'interprétation de nos résultats, les limites intrinsèques aux études de pharmacovigilance, qui ne permettent pas en tant que tel d'établir de lien de causalité direct entre médicament et effet secondaires potentiels.

En effet, le caractère spontané des déclarations de pharmacovigilance sans suivi prospectif ne permet pas le recueil exhaustif de la population source dont sont extraites les données, et n'autorise donc pas de calcul de taux d'incidence.

D'autre part, le nombre d'événements en vie réelle est dans la majorité des cas sous-évalué. Certaines études estiment ainsi que seuls 5 à 10% des effets secondaires existants sont effectivement déclarés à la pharmacovigilance.

Cette dernière donnée serait cependant plus à même de sous-estimer un lien existant entre effet indésirable et médicaments, que de produire un excès de signal[94].

La deuxième limite d'une analyse de disproportionnalité concerne sa faible valeur prédictive positive, qui reflète sa capacité à mettre en évidence des signaux positifs de disproportionnalité correspondant réellement à un effet indésirable.

Cette valeur prédictive positive ne serait en réalité que d'environ 18% pour la méthode avec l'information component, équivalente à la moyenne des autres techniques de détection de signal en pharmacovigilance existantes(91).

Outre une analyse en situation de vie réelle, les avantages des études de pharmacovigilance sont leur sensibilité et leur capacité à mettre en évidence un effet secondaire de façon précoce ou lorsque celui-ci est rare. En effet, les études prospectives de cohorte, bien qu'étant d'un niveau de preuve plus élevé, sont limitées par leur durée de suivi et la taille de leurs effectifs.

Ainsi dans ce contexte, il est important d'analyser ces signaux de disproportionnalité au regard de données physiopathologiques compatibles entre cancers cutanés et prise d'anti-JAK, et surtout de confronter nos résultats à ceux d'études prospectives de niveaux de preuve élevés.

Ainsi que nous l'avons vu en première partie, le mécanisme d'action des anti-JAK peut interférer avec les nombreuses et complexes voies de contrôle du développement tumoral cutané, principalement à l'échelle du système immunitaire.

La modulation des voies de l'interféron par les anti-JAK, véritables carrefours de l'immunovigilance antitumorale lymphocytaire, questionne notamment sur leur risque potentiel de réduction de cette vigilance immune.

En effet, ainsi que nous l'avons détaillé précédemment, cette signalisation interféron constitue un gardien précoce de l'organisme contre le développement de cellules anormales, soit tumorales soit infectées par des virus.

De leur rôle pivot dans la signalisation lymphocytaire découle un ensemble de réponses immunitaires qui activent les cellules innées telles les cellules NK et cellules dendritiques, ou l'immunité adaptative via les LTCD8 notamment.

Ces acteurs peuvent ainsi voir leurs capacités d'activation réduites soit directement par l'effet propre des anti-JAK (blocage de l'activité NK par inhibition cytokinique IL2, IL15 par exemple), soit indirectement par les effets anti inflammatoires liés aux anti-JAK.

La question d'un risque de cancer viro-induit peut également être posée, comme certaines études semblent montrer une diminution de la clairance virale avec certains anti-JAK tels le ruxolitinib[71].

Cependant, les mécanismes mis en jeu sont complexes et certaines données récentes de la littérature peuvent induire une certaine confusion sur la nature des effets pro ou anti-tumoraux des anti-JAK sur la cancérogénèse en général.

Ainsi certains essais cliniques de phase II testent actuellement le ruxolitinib chez des patients atteints de cancer du sein[95], de cancers du poumon non à petites cellules[96] localement avancés ou métastatiques, mais également pour certains carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou en situation néoadjuvante[97].

Bien que ces données ne soient pas validées à l'heure actuelle, l'emploi du ruxolitinib se justifie par son action sur les voies STAT3 suractivées par la tumeur, et/ou son inhibition d'un environnement inflammatoire protumoral.

Ainsi que nous l'avons vu en première partie, le rôle des interférons, bien qu'essentiel à l'immunovigilance antitumorale, peut avoir un effet à l'inverse délétère lors d'un excès d'inflammation chronique et aboutir à une mise au repos du système immunitaire par rétrocontrôle négatif.

Les anti-JAK pourraient alors lever cette inhibition immunitaire par leur effet anti inflammatoire, et paradoxalement aider à rétablir une meilleure réponse immune antitumorale.

En ce qui concerne les données d'essais cliniques disponibles, notre revue de la littérature retrouvait une absence de sur-risque de cancers cutanés dans les méta-analyses concernant le tofacitinib, et des données rassurantes concernant le baricitinib. Rappelons cependant qu'il n'existe pas encore de suivi prospectif de longue durée disponible pour cette molécule récente.

Dans le cas du ruxolitinib, les études retrouvent un sur-risque modéré de cancers cutanés.

Cependant, il est important de noter que nous ne pouvons pas nous affranchir des effets additionnels de l'hydroxyurée, qui est un facteur de confusion potentiel dans la survenue des cancers cutanés.

Malgré ces données de sécurité relativement rassurantes, les données d'essais cliniques ne permettent pas d'éliminer formellement ce risque, à fortiori lorsque celui-ci est rare ou de survenue potentiellement retardée dans le temps.

A ce titre, l'exemple de l'hydrochlorothiazide est très instructif; en effet, seules les études de pharmacoépidémiologie ont permis de mettre en évidence tardivement le sur-risque de cancers cutanés que ce traitement occasionne, risque que n'avaient pu détecter les études de cohorte prospectives pré-commercialisation [31].

Ainsi, bien que nos résultats d'étude de disproportionnalité positifs ne permettent à eux seuls d'affirmer un lien causal entre prise d'anti-JAK et survenue de cancers cutanés, il nous semble important d'attirer l'attention sur ce risque potentiel, afin d'encourager une vigilance et un suivi sur le long terme.

A la lumière de nos résultats, nous tenons à insister en particulier sur la catégorie des carcinomes de Merkel, concernés par un signal de disproportionnalité significatif pour l'ensemble des anti-JAK étudiés.

Nous avons à ce titre été surpris de constater un taux de prévalence proportionnellement élevé dans notre échantillon de ce cancer très rare, avec 35 cas soit 4% du total. Ce constat ne doit cependant rester que qualitatif, car la pharmacovigilance ne permet pas de connaître l'incidence réelle de ces cancers survenus sous anti-JAK.

Par ailleurs, les mécanismes de carcinogénèse supposés du carcinome de Merkel pourraient rendre plausible la thèse d'un sur-risque induit par les anti-JAK. En effet, ces molécules en plus d'induire une potentielle immunosuppression pourraient favoriser le caractère viro-induit de cette tumeur.

Cette hypothèse pourrait également être étendue aux carcinomes épidermoïdes, dont nous connaissons le rôle promoteur des virus HPV, en particulier dans un contexte d'immunosuppression.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Cédric JALLES

**TITRE :**

LIENS ENTRE CANCERS CUTANES ET TRAITEMENTS ANTI JAK : REVUE DES DONNEES ACTUELLES DE LA LITTERATURE ET ANALYSE DU PROFIL DES CAS RAPPORTES A PARTIR DES DONNEES DE LA BASE MONDIALE DE PHARMACOVIGILANCE

**CONCLUSION :**

Notre étude visait donc à rechercher un lien causal entre cancers cutanés et prise d'anti-JAK en effectuant une revue de la littérature et en analysant les données de la base mondiale de pharmacovigilance.

Nos résultats retrouvent un signal de disproportionnalité significativement élevé pour l'ensemble des cancers cutanés avec le ruxolitinib et le tofacitinib, et présent seulement pour le carcinome de Merkel avec le baricitinib.

Ces données semblent aller dans le sens d'un excès de risque de cancers cutanés avec les anti-JAK, alors que les données de la littérature ne mettent en évidence qu'un risque modéré avec le ruxolitinib.

Ceci nous permet de soulever l'hypothèse d'un possible effet de classe de ces traitements, ce d'autant que la population source des patients n'est pas la même selon la molécule considérée (polyarthrite rhumatoïde dans le cas du baricitinib et du tofacitinib, et myélodysplasie pour le ruxolitinib).

Nous tenons par ailleurs à attirer l'attention sur la catégorie du carcinome de Merkel, significativement représentée dans notre échantillon, malgré sa très faible incidence en vie réelle.

Se pourrait-il que les anti-JAK favorisent sa carcinogénèse en interagissant à la fois avec l'immunovigilance antitumorale et avec la réponse anti virale immunitaire ?

La méthodologie d'une étude de disproportionnalité doit cependant inciter à la plus grande prudence, car elle ne permet pas à elle-seule d'affirmer de lien causal entre médicament et effet indésirable.

Il est de plus important de signaler que nombre des patients traités par ruxolitinib ont reçu au préalable de l'hydroxyurée, connu pour son rôle dans la carcinogénèse. Ceci pourrait induire un biais de confusion dans l'interprétation de nos résultats.

Nos données doivent néanmoins encourager à maintenir la vigilance des cliniciens à l'égard des cancers cutanés survenant sous anti-JAK, et à les signaler à la pharmacovigilance le cas échéant. Des études de pharmaco-épidémiologie pourraient permettre de confirmer nos résultats.

Nous recommandons un dépistage dermatologique des sujets à risque sous anti-JAK afin de détecter précocement la survenue éventuelle de cancers cutanés.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :**

**LE DOYEN**

Pour le Président  
et par délégation

Pr. **Patrice MORAND**  
Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

Pr. **LECCIA**

## Liste des figures :

Figure 1 : mélanome superficiel extensif (SSM) avec une évolution nodulaire inférieure

Figure 2 : mélanome nodulaire sous orbitaire

Figure 3 : mélanome acro-lentigineux de localisation plantaire

Figure 4 : mélanome de Dubreuil de l'arrête nasale

Figure 5 : carcinome épidermoïde ulcéro-bourgeonnant

Figure 6 : carcinome de Merkel, représentée par une papule violacée en zone photoexposée

Figure 7 : le concept d'immunoédition

Figure 8 : mécanisme d'action des JAK

Figure 9 : exemple de signalisation des interférons de type I et III par le système JAK/STAT

Figure 10 : schéma représentant les voies de transcription et de communication des IFN permises par le système JAK-STAT

Figure 11 : schématisation de la signalisation STAT dans le micro-environnement tumoral

Figure 12 : structure chimique du ruxolitinib

Figure 13 : structure chimique du baricitinib

Figure 14 : structure chimique du tofacitinib

Figure 15 : Représentation des voies JAK empruntées par diverses cytokines

Figure 16 : prévalence des médicaments les plus fréquemment associés aux anti-JAK, classés par le notificateur selon leur caractère suspect (couleur bleue) ou concomitant (orange) dans la survenue des cancers cutanés

Figure 17 : représentation du nombre de déclarations de cancers cutanées pour chaque molécule anti-JAK en fonction des années entre 2012 et 2019

## Liste des tableaux :

Tableau 1 : tableau de contingence représentant l'analyse des cas-non cas

Tableau 2 : caractéristiques générales de notre population de cancers cutanés issue de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase™

Tableau 3 : principales caractéristiques des cas de cancers cutanés survenus sous anti-JAK, issus de la base mondiale de pharmacovigilance Vigibase™

Tableau 4 : représentation du délai moyen, minimal et maximal de survenue de chaque sous-type de cancers cutanés en fonction des molécules anti-JAK

Tableau 5 : posologie moyenne, minimale et maximale des anti-JAK rapportée pour chaque type de cancers cutanés au moment de leur survenue

Tableau 6 : recherche d'un signal de disproportionnalité avec l'information component (IC025) entre les sous-types de cancers cutanés mélanome, carcinome épidermoïde, carcinome de Merkel et les molécules anti-JAK

## Bibliographie :

1. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol.* janv 2014;170(1):11-9.
2. Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 24 juill 2012;345:e4757.
3. Item 299 – UE 9 Tumeurs cutanées épithéliales et mélaniques. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2018;145:S165-85.
4. Dermato-Info. les mélanomes [Internet]. *dermato-info.fr.* [cité 15 août 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-des-seniors/les-m%C3%A9lanomes>
5. Degache E, Crochet J, Simon N, Tardieu M, Trabelsi S, Moncourier M, et al. Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* juill 2018;32(7):e257-8.
6. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.* 22 févr 2008;319(5866):1096-100.
7. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. *Am Surg.* août 2015;81(8):802-6.
8. Asgari MM, Sokil MM, Warton EM, Iyer J, Paulson KG, Nghiem P. Effect of host, tumor, diagnostic, and treatment variables on outcomes in a large cohort with Merkel cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* juill 2014;150(7):716-23.

9. Le carcinome de Merkel [Internet]. [cité 30 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.caraderm.org/carcinome-de-merkel/a-propos.php>
10. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* déc 2004;23(3-4):389-402.
11. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3:40-5.
12. Armstrong BK, Kricger A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* oct 2001;63(1-3):8-18.
13. Bashline B. Skin Cancer: Squamous and Basal Cell Carcinomas. *FP Essent.* juin 2019;481:17-22.
14. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol.* mars 2008;58(3):375-81.
15. Landtblom AR, Bower H, Andersson TM-L, Dickman PW, Samuelsson J, Björkholm M, et al. Second malignancies in patients with myeloproliferative neoplasms: a population-based cohort study of 9379 patients. *Leukemia.* 2018;32(10):2203-10.
16. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 15 août 2015;17:212.
17. Combemale P, Bousquet M, Kanitakis J, Bernard P, Angiodermatology Group, French Society of Dermatology. Malignant transformation of leg ulcers: a retrospective study of 85 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* août 2007;21(7):935-41.
18. Chang Y, Moore PS. Merkel cell carcinoma: a virus-induced human cancer. *Annu Rev Pathol.* 2012;7:123-44.
19. Sastre-Garau X, Peter M, Avril M-F, Laude H, Couturier J, Rozenberg F, et al. Merkel cell carcinoma of the skin: pathological and molecular evidence for a causative role of MCV in oncogenesis. *J Pathol.* mai 2009;218(1):48-56.
20. Korup S, Rietscher J, Calvignac-Spencer S, Trusch F, Hofmann J, Moens U, et al. Identification of a novel human polyomavirus in organs of the gastrointestinal tract. *PLoS One.* 2013;8(3):e58021.
21. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, Rosen ST, Gjoerup O, Moore PS, et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 oct 2008;105(42):16272-7.
22. Kassem A, Technau K, Kurz AK, Pantulu D, Löning M, Kayser G, et al. Merkel cell polyomavirus sequences are frequently detected in nonmelanoma skin cancer of immunosuppressed patients. *Int J Cancer.* 15 juill 2009;125(2):356-61.
23. Shuda M, Arora R, Kwun HJ, Feng H, Sarid R, Fernández-Figueras M-T, et al. Human Merkel cell polyomavirus infection I. MCV T antigen expression in Merkel cell carcinoma, lymphoid tissues and lymphoid tumors. *Int J Cancer.* 15 sept 2009;125(6):1243-9.
24. Vonsky M, Shabaeva M, Runov A, Lebedeva N, Chowdhury S, Palefsky JM, et al. Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. *Biochem Biokhimiia.* juill 2019;84(7):782-99.
25. Andrés A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol.* oct 2005;56(1):71-85.

26. Holdaas H, De Simone P, Zuckermann A. Everolimus and Malignancy after Solid Organ Transplantation: A Clinical Update. *J Transplant.* 2016;2016:4369574.
27. 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.* nov 2011;70(11):1895-904.
28. Le Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2012;30(5):756-64.
29. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2014;43(4):489-97.
30. Cantisani C, Kiss N, Naqeshbandi AF, Tosti G, Tofani S, Cartoni C, et al. Nonmelanoma skin cancer associated with Hydroxyurea treatment: Overview of the literature and our own experience. *Dermatol Ther.* 2019;32(5):e13043.
31. Jensen AØ, Thomsen HF, Engebjerg MC, Olesen AB, Sørensen HT, Karagas MR. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 4 nov 2008;99(9):1522-8.
32. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 25 mars 2011;331(6024):1565-70.
33. Jeannin P, Duluc D, Delneste Y. IL-6 and leukemia-inhibitory factor are involved in the generation of tumor-associated macrophage: regulation by IFN- $\gamma$ . *Immunotherapy.* avr 2011;3(4 Suppl):23-6.
34. Kobayashi N. Malignant neoplasms in registered cases of primary immunodeficiency syndrome. *Jpn J Clin Oncol.* avr 1985;15 Suppl 1:307-12.
35. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol.* juill 2015;15(7):405-14.
36. Gessani S, Conti L, Del Cornò M, Belardelli F. Type I interferons as regulators of human antigen presenting cell functions. *Toxins.* 26 mai 2014;6(6):1696-723.
37. Braumüller H, Wieder T, Brenner E, Aßmann S, Hahn M, Alkhaled M, et al. T-helper-1-cell cytokines drive cancer into senescence. *Nature.* 21 févr 2013;494(7437):361-5.
38. Clifford JL, Walch E, Yang X, Xu X, Alberts DS, Clayman GL, et al. Suppression of type I interferon signaling proteins is an early event in squamous skin carcinogenesis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* juill 2002;8(7):2067-72.
39. Clifford JL, Yang X, Walch E, Wang M, Lippman SM. Dominant negative signal transducer and activator of transcription 2 (STAT2) protein: stable expression blocks interferon alpha action in skin squamous cell carcinoma cells. *Mol Cancer Ther.* mai 2003;2(5):453-9.
40. Belardelli F, Ferrantini M, Proietti E, Kirkwood JM. Interferon-alpha in tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.* avr 2002;13(2):119-34.
41. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer.* nov 2007;7(11):834-46.

42. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, Zerafa N, Rodig SJ, Old LJ, et al. Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature*. 6 déc 2007;450(7171):903-7.
43. Jäger E, Ringhoffer M, Karbach J, Arand M, Oesch F, Knuth A. Inverse relationship of melanocyte differentiation antigen expression in melanoma tissues and CD8+ cytotoxic-T-cell responses: evidence for immunoselection of antigen-loss variants in vivo. *Int J Cancer*. 16 mai 1996;66(4):470-6.
44. Paulson KG, Tegeder A, Willmes C, Iyer JG, Afanasiev OK, Schrama D, et al. Downregulation of MHC-I expression is prevalent but reversible in Merkel cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. nov 2014;2(11):1071-9.
45. Terabe M, Berzofsky JA. Immunoregulatory T cells in tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. avr 2004;16(2):157-62.
46. Brooks AJ, Dai W, O'Mara ML, Abankwa D, Chhabra Y, Pelekanos RA, et al. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. *Science*. 16 mai 2014;344(6185):1249783.
47. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 28 déc 2017;17(1):78.
48. Bromberg J, Darnell JE. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. *Oncogene*. 15 mai 2000;19(21):2468-73.
49. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol*. 22 2017;18(4):374-84.
50. Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT Signaling: A Double-Edged Sword of Immune Regulation and Cancer Progression. *Cancers*. 12 déc 2019;11(12).
51. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell*. 1 mai 1998;93(3):373-83.
52. Swann JB, Hayakawa Y, Zerafa N, Sheehan KCF, Scott B, Schreiber RD, et al. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juin 2007;178(12):7540-9.
53. Plataniias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signalling. *Nat Rev Immunol*. mai 2005;5(5):375-86.
54. Cornez I, Yajnanarayana SP, Wolf AM, Wolf D. JAK/STAT disruption induces immuno-deficiency: Rationale for the development of JAK inhibitors as immunosuppressive drugs. *Mol Cell Endocrinol*. 15 2017;451:88-96.
55. Thomas SJ, Snowden JA, Zeidler MP, Danson SJ. The role of JAK/STAT signalling in the pathogenesis, prognosis and treatment of solid tumours. *Br J Cancer*. 28 juill 2015;113(3):365-71.
56. González-Vela MDC, Curiel-Olmo S, Derdak S, Beltran S, Santibañez M, Martínez N, et al. Shared Oncogenic Pathways Implicated in Both Virus-Positive and UV-Induced Merkel Cell Carcinomas. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):197-206.
57. Review of STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription) in head and neck cancer. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25817923>
58. Aziz MH, Manoharan HT, Verma AK. Protein kinase C epsilon, which sensitizes skin to sun's UV radiation-induced cutaneous damage and development of squamous cell carcinomas, associates with Stat3. *Cancer Res*. 1 févr 2007;67(3):1385-94.

59. Meissl K, Macho-Maschler S, Müller M, Strobl B. The good and the bad faces of STAT1 in solid tumours. *Cytokine*. 2017;89:12-20.
60. Osborn JL, Greer SF. Metastatic melanoma cells evade immune detection by silencing STAT1. *Int J Mol Sci*. 17 févr 2015;16(2):4343-61.
61. Alves de Medeiros AK, Speeckaert R, Desmet E, Van Gele M, De Schepper S, Lambert J. JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164080.
62. Welsch K, Holstein J, Laurence A, Ghoreschi K. Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors. *Eur J Immunol*. 2017;47(7):1096-107.
63. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*. 10 janv 2013;368(2):161-70.
64. Aeschlimann FA, Frémond M-L, Duffy D, Rice GI, Charuel J-L, Bondet V, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain J Neurol*. 01 2018;141(11):e80.
65. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diverse+targets+of+the+transcription+factor+STAT3+contribute+to+T+cell+pathogenicity+and+homeostasis>
66. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 15 déc 2015;17:362.
67. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. avr 2013;72 Suppl 2:ii111-115.
68. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl*. 1 févr 2019;58(Supplement\_1):i34-42.
69. Janus kinase-2 inhibition induces durable tolerance to alloantigen by human dendritic cell-stimulated T cells yet preserves immunity to recall anti... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Janus+kinase-2+inhibition+induces+durable+tolerance+to+alloantigen+by+human+dendritic+cell-stimulated+T+cells+yet+preserves+immunity+to+recall+antigen>
70. Hornung T, Janzen V, Heidgen F-J, Wolf D, Bieber T, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med*. 25 déc 2014;371(26):2537-8.
71. Heine A, Held SAE, Daecke SN, Wallner S, Yajnanarayana SP, Kurts C, et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function in vitro and in vivo. *Blood*. 15 août 2013;122(7):1192-202.
72. Jakavi 5mg Tablets - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/4298/smpc>
73. Fabiano A, Calzavara-Pinton P, Monari P, Moggio E, Pellacani G, Manganoni AM, et al. Eruptive squamous cell carcinomas with keratoacanthoma-like features in a patient treated with ruxolitinib. *Br J Dermatol*. oct 2015;173(4):1098-9.
74. Fournier JB, Cummings F, Cannella J, Breen C, Zhou L, Iwamoto S. Drug-associated skin lesions in a patient with myelofibrosis receiving ruxolitinib. *Dermatol Online J*. 15 oct 2014;20(10).
75. Aboul-Fettouh N, Nijhawan RI. Aggressive squamous cell carcinoma in a patient on the Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *JAAD Case Rep*. juin 2018;4(5):455-7.

76. Khanna U, Richardson V, Hexner E, Nguyen CV, Elenitsas R, Rosenbach M. A photo-distributed papulopustular eruption and multiple squamous cell carcinomas in a patient on ruxolitinib. *JAAD Case Rep.* oct 2019;5(10):895-7.
77. Blechman AB, Cabell CE, Weinberger CH, Duckworth A, Leitenberger JJ, Zwald FO, et al. Aggressive Skin Cancers Occurring in Patients Treated With the Janus Kinase Inhibitor Ruxolitinib. *J Drugs Dermatol JDD.* 1 mai 2017;16(5):508-11.
78. Rastrelli M, Ferrazzi B, Tropea S, Costa A, Finotto S, Marino D, et al. Aggressive Merkel Cell Carcinoma After Janus Kinase Inhibitor Ruxolitinib for Polycythemia Vera. *Vivo Athens Greece.* oct 2019;33(5):1667-9.
79. Debureaux PE, Arrondeau J, Bouscary D, Goldwasser F. Nivolumab combined with ruxolitinib: antagonism or synergy? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 01 2018;29(5):1334-5.
80. Koike Y, Murayama N, Kuwatsuka Y, Utani A. A case of Merkel cell carcinoma development under treatment with a Janus kinase inhibitor. *JAAD Case Rep.* nov 2017;3(6):498-500.
81. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Knoops L, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia.* 2016;30(8):1701-7.
82. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M, Pane F, Masszi T, Harrison CN, et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythaemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol.* mars 2020;7(3):e226-37.
83. Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol.* sept 2018;97(9):1591-600.
84. Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, Zachee P, Garg M, Lyons R, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol.* janv 2017;176(1):76-85.
85. Curtis JR, Lee EB, Martin G, Mariette X, Terry KK, Chen Y, et al. Analysis of non-melanoma skin cancer across the tofacitinib rheumatoid arthritis clinical programme. *Clin Exp Rheumatol.* août 2017;35(4):614-22.
86. Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):149-56.
87. Olivera P, Lasa J, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients with Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 8 janv 2020;
88. Faillie J-L. [Case-non case studies: Principles, methods, bias and interpretation]. *Therapie.* juin 2018;73(3):247-55.
89. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol.* juin 1998;54(4):315-21.
90. Pham M, Cheng F, Ramachandran K. A Comparison Study of Algorithms to Detect Drug-Adverse Event Associations: Frequentist, Bayesian, and Machine-Learning Approaches. *Drug Saf.* 2019;42(6):743-50.
91. Candore G, Juhlin K, Manlik K, Thakrar B, Quarcoo N, Seabroke S, et al. Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* juin 2015;38(6):577-87.

92. Raschi E, Poluzzi E, Salvo F, Pariente A, De Ponti F, Marchesini G, et al. Pharmacovigilance of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: What a clinician should know on disproportionality analysis of spontaneous reporting systems. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD*. 2018;28(6):533-42.
93. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L, Wluka AE, Giles G, Hall S, et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum*. 15 juin 2008;59(6):794-9.
94. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of spontaneous reporting of adverse drug reactions in France. *JAMA*. 2 oct 2002;288(13):1588.
95. MD NL. Phase II Study of Ruxolitinib (INCB018424) in Patients With PSTAT3+ Breast Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2017 janv [cité 9 juill 2020]. Report No.: study/NCT01562873. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01562873>
96. Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, Bendell JC, Beck JT, Wade SM, et al. Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer for Whom Therapy With Gemcitabine Has Failed. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 déc 2015;33(34):4039-47.
97. Ruxolitinib in Operable Head and Neck Cancer - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cité 12 juill 2020]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153982>