



Université de Picardie Jules Verne

FACULTÉ de MÉDECINE d'AMIENS

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019-2020

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

N° **2020** - 123

Diplôme d'état

Dermatologie et Vénéréologie

Traitement du psoriasis par biothérapies et apremilast en cas
d'antécédent d'hémopathie maligne en rémission ou évolutive:
une série de cas.

Soutenance le 29 septembre 2020 par Madame Raphaëlla Cohen-Sors

Présidente du jury : Madame le Professeur Catherine Lok

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Pierre Marolleau

Monsieur le Professeur Vincent Goëb

Monsieur le Professeur Guillaume Decocq

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Guillaume Chaby

À MA PRÉSIDENTE DE JURY

Madame le Professeur Catherine LOK Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Dermatologie-Vénérologie)

Membre du Conseil de l'UFR de Médecine

Chef du Service de Dermatologie

Je suis honorée de votre présidence pour mon travail de thèse et vous adresse mon profond respect.

À MES JUGES

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Marolleau Professeur des Universités-Praticien
Hospitalier (Hématologie, transfusion)

Chef de service d'Hématologie clinique et thérapie cellulaire

Chef du Pôle "Oncopole"

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail, fruit de la collaboration de nos deux services. Je suis honorée de votre présence dans mon jury.

Monsieur le Professeur Vincent Goëb Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Rhumatologie)

Chef du service de Rhumatologie

Chef du Pôle "Autonomie"

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je suis honorée de votre présence et je vous adresse l'expression de ma considération respectueuse.

Monsieur le Professeur Decocq Guillaume
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Pharmacologie-Centre de Pharmacovigilance)

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse et d'enrichir ce jury par votre regard transdisciplinaire. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À MON DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur le Docteur Guillaume Chaby Praticien Hospitalier (Dermatologie)
Pôle des 5 sens

Je te remercie de m'avoir confié ce sujet de thèse passionnant, et de m'avoir guidé tout au long de sa réalisation. Je suis honorée d'avoir fait partie d'un travail collaboratif avec le groupe RESOPSO.

Merci encore pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton écoute.

Ton exigence et ta sagesse forcent le respect.

Je t'adresse ma sincère reconnaissance.

À mon Mazal, mon ange, pour le meilleur et le pire.

À mes parents, on ne choisit pas sa famille mais c'est vous que j'aurais choisi.

À Julieva-didi, sœur par chance amie par choix.

À Boris, mon modèle.

À Mamie, tes encouragements et ton soutien m'ont donné des ailes.

À Nono et Karim, sans vous ces années auraient cruellement manqué d'épices.

À Momo, qui m'a appris à prendre du recul.

À Hélène qui m'a aidé à lancer ce travail de thèse.

À mes cointernes, Nessou pour ce que tu m'as transmis et ta pêche en toute circonstance, Quentin : un binôme hors pair, Constance pour m'avoir impliqué dans ce beau travail de dermatologie pédiatrique, Alanoud Partner in crime, Fanny, Lulu, Aurélie, Chlo, Réda, Eulalie, Romain, Anna et Clément.

À mes aînés, Jean-Philippe, Ali, Florian, Thomas, Eva, Camille, Fanny, Angèle, Anne-Fleur, Esther et Laetitia, pour ce que vous m'avez appris.

Merci au service de dermatologie d'Amiens pour ces années passées avec vous : toutes les secrétaires, les aides soins et bien sûr les infirmières et infirmiers avec qui j'ai eu le plaisir de travailler dans la joie et la bonne humeur.

Et enfin je remercie sincèrement tous les participants du groupe RESOPSO, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

ABREVIATIONS

APR : Apremilast

BSA : Body Surface Area

BSRBR : British Society of Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis

BT : Biothérapie

CNIL : Comité Nationale de l'Information et des Libertés

DMARD : Disease Modifying Antirheumatic Drug

DRCI : Direction de Recherche Clinique et de l'Innovation

FLIPI : Follicular Lymphoma International Prognostic Index

IL : Interleukine

IPI : Index Pronostic International

IS : Immunosuppresseurs

ISS : International Staging System

LAM : Leucémie Aigue Myéloblastique

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique

LH : Lymphome de Hodgkin

LNH : Lymphome non Hodgkinien

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MM : Myélome multiple

MP : Myélofibrose Primitive

MF : Myélofibrose

MV : Maladie de Vaquez

MW : Maladie de Waldenström

PASI : Psoriasis Area Severity Index

PDE-4 : Phosphodiesterase 4

PGA : Physician's Global Assessment

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RCD : Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone

R-CHOP : Rituximab-cyclophosphamide-hydroxy doxorubicine-Oncovin (vincristine)-Prednisone

R-DHAOx : Rituximab-dexamethasone-cytarabine-oxaliplatine

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SMD : Syndrome Myélodysplasique

TE : Thrombocytémie Essentielle

TNF α : Tumor Necrosis Factor

TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION.....	8
1.	Indications des traitements par BT/APR dans le psoriasis.....	8
2.	Risque d'hémopathie maligne sous BT ou APR	10
	a) Au cours du psoriasis.....	10
	b) Au cours des rhumatismes inflammatoires.....	11
	c) Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales.....	12
3.	Risque de récurrence de cancer sous BT ou APR au cours du psoriasis.....	12
4.	Risque de récurrence ou de progression des hémopathies malignes sous BT ou APR.....	14
5.	Interaction entre le mode d'action des BT/APR et les voies de signalisation des hémopathies.....	18
	a) Action du TNF α	18
	b) Action de l'IL-17.....	23
	c) Action de l'IL-12 et IL-23.....	26
	d) Action de la PDE4.....	28
6.	Rationnel et objectif de l'étude.....	29
II.	OBJECTIFS.....	29
1.	Objectif principal.....	29
2.	Objectif secondaire.....	29
III.	METHODOLOGIE.....	30
1.	Type d'étude.....	30
2.	Critères d'inclusion.....	30
3.	Critères d'exclusion.....	30
4.	Description des hémopathies malignes.....	30
5.	Critères de jugement	31
	5.1. La tolérance.....	31
	5.2. L'efficacité.....	32
6.	Questionnaire.....	32
7.	Analyse statistique.....	32

IV.	RESULTATS.....	33
1.	Caractéristiques des patients.....	33
2.	Évaluation de la tolérance des traitements par BT/APR	36
3.	Évaluation de l'efficacité du traitement par BT/APR.....	38
V.	DISCUSSION.....	41
1.	Analyse de la tolérance et de l'efficacité des BT et de l'APR dans notre série de cas.....	41
2.	Quand peut-on proposer une BT ou l'APR dans le traitement du psoriasis en cas d'antécédent d'hémopathie maligne ?.....	43
3.	Limites de l'étude.....	46
VI.	CONCLUSION.....	47
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	48
VIII.	ANNEXES.....	57
1.	Fiche de recueil de données.....	57
2.	Classifications et scores pronostiques des hémopathies malignes.....	63
IX.	RÉSUMÉ.....	74

I- INTRODUCTION

1. Indications des traitements par BT/APR dans le psoriasis

L'arsenal thérapeutique dans le traitement du psoriasis comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements topiques sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité, incluant en majorité les dermocorticoïdes et les analogues de la vitamine D3. Dans les formes plus sévères, avec un retentissement sur la qualité de vie important, on aura recours aux traitements systémiques. Le méthotrexate est le traitement de référence des formes étendues. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée du fait de la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes palmo-plantaire, ou en association à la photothérapie.

Les biothérapies (BT), protéines humanisées synthétisées par génie génétique, sont réservées aux formes modérées à sévères de psoriasis, en échec ou contre-indication ou intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie.

Les BT, ayant l'AMM dans le traitement du psoriasis sont les anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol) et les anti-interleukines qui comprennent : l'ustekinumab (anti-IL-12/23), le secukinumab et l'ixekizumab (anti-IL-17), le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17), le guselkumab et le risankizumab (anti-IL-23).

Concernant l'efficacité des BT, 60 études jugées pertinentes ont été identifiées à travers les bases de données de la littérature scientifique pour comparer l'efficacité des différentes BT dans le traitement du psoriasis.¹ Il s'agissait des principales études cliniques de phase III publiées pour chaque BT inclus dans la méta-analyse (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, brodalumab, risankizumab, guselkumab, tildrakizumab).

La probabilité d'obtenir une réponse PASI 50/75/90/100 après un traitement d'induction (soit après évaluation entre 10 et 16 semaines selon les traitements concernés) était corrélée à la cinétique de commercialisation des différentes BT

utilisées dans le psoriasis. Ainsi, les anti-TNF α , molécules les plus anciennes, ont un pourcentage plus faible de répondeurs PASI 50/75/90/100 que les anti-interleukines, et les anti IL-123 ont une moins bonne efficacité que les anti-IL-17 et les anti-IL-23, qui sont les dernières BT ayant obtenues l'AMM dans le traitement du psoriasis. Il n'a pas été observé de différence entre le risankizumab, le guselkumab (anti-IL-23), l'ixekizumab et le brodalumab (anti-IL-17) en terme de probabilité d'obtenir une réponse PASI 50/75/90/100 au cours du traitement d'induction.²

L'aprémilast (APR) (inhibiteur de phosphodiesterase 4), immunomodulateur commercialisé depuis 2016, montre des résultats en termes d'efficacité inférieurs à ceux des BT. Ce traitement est indiqué chez l'adulte atteint de psoriasis en plaques modéré à sévère en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication aux autres traitements systémiques conventionnels (la ciclosporine, le méthotrexate, l'acitrétine ou la photothérapie) En pratique, il est souvent utilisé dans des localisations réfractaires du psoriasis, comme le psoriasis du cuir chevelu, des ongles et palmo-plantaire, ou en cas de contre-indication aux BT.^{3,4}

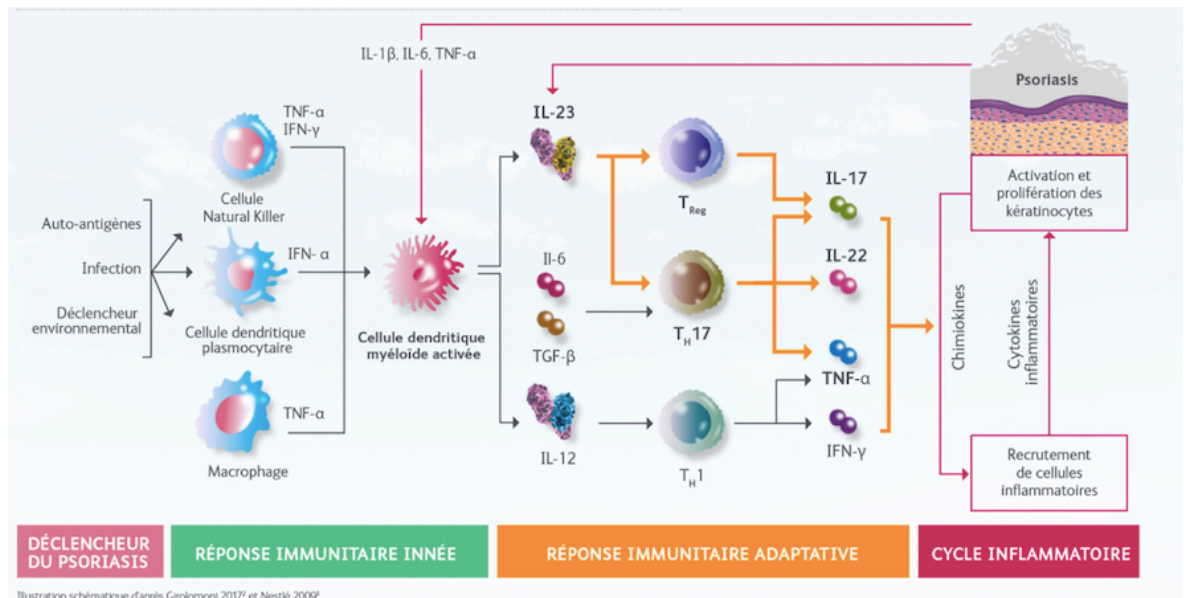


Figure 1 : Cascade inflammatoire responsable de la physiopathologie du psoriasis.

2. Risque d'hétopathie maligne sous BT ou APR

a) Au cours du psoriasis:

D'une manière générale, le risque de développer un cancer pendant un traitement par BT est encore controversé chez les patients suivis pour un psoriasis. En effet seule l'étude de *Fiorentino et al.* en 2017, dont les données sont issues du registre PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) a montré un risque augmenté de cancer tout type confondu (à l'exception des cancers cutanés non mélanocytaires qui avaient été exclus des analyses) en cas de traitement prolongé par anti-TNF α .⁵

Au contraire, une récente revue systématique de la littérature, n'a pas montré d'augmentation du risque de cancers (y compris de lymphomes), à l'exception d'un possible risque augmenté de cancers cutanés non mélanocytaires, et plus spécifiquement de cancers épidermoïdes chez les patients traités par anti-TNF α . Cependant ces résultats n'ont pas été ajustés sur d'importants facteurs confondants comme des traitements précédents par photothérapie.⁶

C'est pourquoi *Garcia et al.* en 2018 ont réalisé une étude cas-témoins (728 cas pour 2671 témoins) pour évaluer le risque de cancers chez les patients traités par BT pour un psoriasis, après ajustement des facteurs confondants pouvant intervenir sur le risque de cancer (photothérapie, tabac). Les résultats de cette étude ont montré que la durée cumulative d'exposition aux thérapies biologiques chez les patients atteints de psoriasis en pratique clinique réelle ne semble pas être liée à un risque plus élevé de cancer y compris de cancers cutanés non mélanocytaires, après plusieurs années d'utilisation.⁷

Concernant l'APR, nous disposons de peu de recul pour apprécier un risque éventuel néoplasique. Cependant, on peut noter qu'il n'y a pas de risque accru de cancer signalé sous APR sur une période de plus de 3 ans, d'après les chiffres publiés dans une étude contrôlée randomisée en double aveugle en 2017.⁸

À notre connaissance, les données de la littérature ne ciblent pas spécifiquement le risque d'hétopathie maligne (à l'exception des lymphomes) chez les patients traités par BT ou APR pour un psoriasis.

b) Au cours des rhumatismes inflammatoires:

Une revue systématique de la littérature réalisée au cours du travail des recommandations nationales de bonnes pratiques des anti-TNF α publiées par *Goëb et al.* en 2013, concernent essentiellement des données sur la polyarthrite rhumatoïde (PR). Toutes les données de la littérature (essais randomisés, registres, phases d'extension des études) sont concordantes et ne retrouvent pas d'augmentation du risque de néoplasie solide.⁹

Il persiste un doute concernant le risque de carcinome cutané sous anti-TNF α , qui paraît augmenté dans certaines études (RR de 1,15 à 3,6)¹⁰⁻¹⁵ mais pas dans d'autres.¹⁶⁻²¹ Certaines études rapportent une tendance augmentée de développer un mélanome, avec un risque augmenté de 1,5 à 2,3.^{14,22,23} Pour ces différentes raisons, les patients traités par BT pour un rhumatisme inflammatoire doivent bénéficier d'un examen dermatologique régulier.

Une étude plus récente, publiée en 2015 par *Mercer et al.* issue du registre de la société britannique de rhumatologie, chez les patients suivis pour une PR et traités par anti-TNF α (n=52 549) versus ceux traités par DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drug) (n=11 672), n'a pas montré de différence entre le risque de néoplasie solide (à l'exception des cancers cutanés non mélanocytaires exclus des analyses) sous anti-TNF α (n=427/52 549) comparé aux patients traités par DMARD (n=136/11672). Il n'y avait pas de différence observée du risque de cancer entre les différents type d'anti-TNF α étudiés (etanercept, infliximab et adalimumab).²⁴

Concernant plus spécifiquement le risque d'hémopathie maligne chez les patients traités par BT, une première méta-analyse, consacrée au risque d'affections malignes observées dans des études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance des anti-TNF α (adalimumab, infliximab) dans la PR, n'a pas rapporté de surrisque d'affections hématologiques malignes, mais la faible durée du traitement (12 à 54 semaines) et la rareté des événements ne permet pas de conclusion formelle.²⁵ Une seconde méta-analyse, consacrée au risque d'affections malignes observées dans les études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'etanercept dans la PR, n'a pas non plus rapporté de surrisque d'affections

hématologiques malignes, mais là encore, la faible puissance de cette méta-analyse ne permet pas de conclusion formelle.²⁶

Par analogie à l'étude publiée en 2015 sur le risque de néoplasie solide chez les patients traités par anti-TNF α , *Mercer et al.* publient en 2017 une étude issue du registre britannique de la société de rhumatologie, chez les patients suivis pour une PR et traités par anti-TNF α (n=11 931) versus les patients naïfs de traitement biologique (n=3367), qui n'a pas montré de différence sur le risque de développer un lymphome chez les patients traités par anti-TNF α (n=84/11 931) comparé à ceux non traités (n=30/3367). Et aucune différence n'a été observée entre les différents anti-TNF α étudiés (etanercept, infliximab et adalimumab).²⁷

c) **Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI):**

Les données de la littérature concernent essentiellement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH).

La méta-analyse de *Bonovas et al.* en 2016 a inclus les données de 23 études regroupant des essais contrôlés randomisés en double aveugle. L'ensemble des analyses conclue à l'absence de risque de cancers (tout type confondu) chez les patients traités par BT.

Concernant plus spécifiquement le risque d'hémopathie maligne, il semblerait que le risque de lymphome soit plus élevé chez les personnes suivies pour une MICI et traités par anti-TNF α que chez les non exposés (HR à 2,41, $p < 0,001$). Il a également été observé que les traitements par anti-TNF α associés aux traitements par thiopurines (Imurel®) augmenteraient le risque de lymphome comparativement à ceux exposés à une monothérapie par thiopurines (HR à 2,55, $p < 0,001$) ou à une monothérapie par anti-TNF α (HR à 2,53, $p < 0,001$).²⁸

3. Risque de récurrence de cancer sous BT ou APR au cours du psoriasis

Il existe peu de données dans la littérature concernant le risque de récurrence de cancer chez les patients traités par BT ou APR en cas de psoriasis.

Il faut souligner que les études cliniques sur les BT excluent automatiquement les patients ayant un antécédent de cancer de moins de 5 ans.

Le peu d'études présentes dans la littérature concernent les patients suivis pour une PR et traités par anti-TNF α . *Dixon et al.* en 2010 ne montrent pas de surrisque de récurrence ou de développement de cancer de novo chez des patients aux antécédents de néoplasie solide tout type confondu, de lymphome ou de mélanome (n=177). *Strangfeld et al.* en 2010 appuient ces résultats, en ne montrant pas non plus de surrisque de récurrence ou de cancer de novo chez des patients aux antécédents de néoplasie solide (sein, poumon, vessie, mélanome, testicule, sarcome) (n=72).²⁹⁻³¹ L'étude de *Mercer et al.* en 2013 issue du registre de la société britannique de rhumatologie n'a montré aucune récurrence de cancers des voies génitales chez les patientes aux antécédents de carcinome in situ du col de l'utérus et traités par anti-TNF α α pour une PR (n=190).³²

Chez les patients suivis pour un psoriasis, *Kahn et al.* ont publié en 2019 une étude rétrospective concernant les patients traités par BT (adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, certolizumab et golimumab) ou APR pour un psoriasis (n=690) en cas d'antécédent de cancers (n=16/690) (tout type confondu à l'exception des cancers cutanés non mélanocytaires). Au total, sur les 16 patients avec un antécédent de cancer (seins, reins, vessie, prostates, glioblastome, LNH, mélanome, larynx), dont 9 diagnostiqués depuis moins de 5 ans, aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence ou de progression du cancer connu pendant le traitement par BT ou APR.³³

Malgré ces données rassurantes, les recommandations européennes de 2015 sur le traitement des BT dans le psoriasis déconseillent leur utilisation chez les patients avec un diagnostic de cancer évolutif ou si le diagnostic de cancer a été posé dans les 5 dernières années, et préconisent une discussion au cas par cas avec l'oncologue référent en cas d'échec des traitements de premières lignes.³⁴

Les recommandations britanniques de 2017 préconisent également une discussion avec le spécialiste référent en cas d'antécédent de cancer et plus particulièrement en cas de cancer de moins de 5 ans et/ou si le risque de cancer cutané non mélanocytaire est augmenté.³⁵

Enfin les recommandations Françaises de 2019 s'accordent sur les recommandations européennes et britanniques en cas d'antécédent de cancer en rémission (sans préciser s'il s'agit de cancers diagnostiqués et traités depuis moins de 5 ans) et proposent une discussion au cas par cas avec l'oncologue référent en fonction du stade et du

pronostic du cancer. Cependant, elles contre indiquent leur utilisation en cas de cancer évolutif, contrairement aux recommandations anglaises et européennes qui parlent de précaution d'emploi mais non de contre-indication formelle.³⁶

Par ailleurs, la sécurité d'emploi de l'APR en cas d'antécédent de cancer n'a pas été établie et aucune donnée n'est disponible. **(Tableau 1)**

4. Risque de récurrence ou de progression des hémopathies malignes sous BT ou APR

Concernant les patients aux antécédents d'hémopathies malignes dans le traitement du psoriasis par BT, les recommandations françaises, britanniques et européennes sont imprécises: seules les recommandations européennes indiquent des précautions d'emploi en cas d'antécédent de lymphome, sans mentionner la conduite à tenir en cas d'autres hémopathies malignes, et préconisent de débiter une BT en concertation avec un spécialiste en cas de lymphome évolutif ou récent de moins de 5 ans.

Concernant le traitement par APR, les recommandations ne mentionnent pas de conduite à tenir en cas antécédent d'hémopathie devant l'absence de données disponibles.³⁴⁻³⁶ **(Tableau 1)**

Tableau 1: Utilisation des traitements par BT/APR pour les patients suivis pour un psoriasis avec antécédent de néoplasie

Recommandations	Antécédent de cancer (tous types confondus)	Antécédent de lymphome	Antécédent d'autre hémopathie maligne hors lymphome
Européennes 2015	BT: si cancer évolutif ou < 5 ans à discuter au cas par cas avec l'oncologue en cas d'échec des traitements de 1 ère ligne. APR: NR	BT : si lymphome évolutif ou < 5 ans : concertation avec l'hématologue pour réflexion bénéfice/risque en cas d'échec des traitements de 1 ère ligne. APR: NR	NR
Britanniques 2017	BT: si cancer évolutif ou < 5 ans à discuter au cas par cas en cas d'échec des traitements de 1 ère ligne. APR: NR	NR	NR
Françaises 2019	BT: CI si cancer évolutif si cancer en rémission → à discuter au cas par cas avec l'oncologue en cas d'échec de traitements de 1 ère ligne. Préconisent utilisation USK et anti-TNFα (ETN ou ADA) devant recul insuffisant pour anti IL-17 APR: NR	NR	NR

ADA: adalimumab, APR: APR, BT: Biothérapie, CI: contre-indication, ETN: etanercept, NR: non rapporté, USK: ustekinumab

Des données sont disponibles dans la PR concernant les traitements par BT chez les patients aux antécédents d'hémopathies malignes, plus particulièrement concernant les traitements par anti-TNF α .

Les conseils d'utilisation et les recommandations de bonnes pratiques des anti-TNF α publiés en 2013 par *Goëb et al.* recommandent en cas d'antécédents d'hémopathie maligne en rémission, d'avoir recours à des traitements autres que les anti-TNF α . Dans la PR, il est recommandé de privilégier une association de DMARDs ou d'utiliser le rituximab.

Dans les indications autres que la PR, ces recommandations préconisent l'utilisation des anti-TNF α après accord de l'hématologue référent dans le cadre d'une réflexion bénéfice/risque individuelle et après information du patient.

En cas d'hémopathie maligne évolutive: au cours de la PR, il est recommandé de discuter d'autres options thérapeutiques que les anti-TNF α telles que les associations de DMARD ou le rituximab, pour contrôler la maladie inflammatoire sous-jacente.

La prescription d'anti-TNF α sera cependant possible en fonction du type d'hémopathie et de sa sévérité, en concertation avec un hématologue et après information du patient.

Ces données ont été établies grâce à 2 études issues de registres qui ont été sélectionnés. Les premières données sont issues du registre britannique de la BSRBR (The British Society of Rheumatology Biologics Register) (n= 10735).²⁹ Aucun des patients aux antécédents de syndrome lymphoprolifératif (n=13) n'a récidivé ou n'a développé d'autres néoplasies sous anti-TNF α , l'antécédent néoplasique datant de plus de 10 ans et le suivi médian sous BT n'étant que de 3 ans. D'autres données sont issues du registre allemand RABBIT (Rheumatoid Arthritis oBservaTion of Biologic Therapy).³⁰ Parmi les 5120 patients inclus dans ce registre, 124 avaient un antécédent néoplasique dont 6 un antécédent de lymphome. Parmi ces 6 patients, 4 ont été traités par anti-TNF α sans développer de nouvelle hémopathie au cours du suivi médian qui était de 2,1 ans.

Au vu des résultats de ces 2 études de cohortes, il n'y a pas d'augmentation du risque de récurrence de syndromes lymphoprolifératifs dans la PR, cependant ces données concernent un nombre de patients et un suivi très limité.

Il n'existe aucune donnée dans la littérature sur le risque de récurrence des hémopathies malignes autres que les syndromes lymphoprolifératifs dans la PR et aucune donnée dans la littérature sur le risque de récurrence des hémopathies malignes quelles qu'elles soient au cours d'un traitement par BT dans les MICI ou le psoriasis.

On dispose néanmoins, de quelques données sur le traitement par anti- $\text{TNF}\alpha$ chez les patients atteints de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). La tolérance et l'efficacité d'un traitement par infliximab a été ainsi évaluée chez 21 patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes (leucémie aigue myéloblastique: LAM, syndrome myélodysplasique: SMD, leucémie myéloïde chronique: LMC, myélofibrose primitive: MP, lymphome non hodgkinien: LNH, leucémie lymphoïde chronique: LLC, myélome multiple: MM) ayant justifié d'une greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches périphériques, compliquée d'une forme aiguë et réfractaire de GVHD. Le traitement par infliximab (10 mg/kg par semaine avec une médiane de 4 doses) s'est accompagné d'une réponse complète de la GVHD chez 13/21 patients (62%), sans rechute de l'affection hématologique maligne initiale, au prix d'une augmentation de la fréquence des infections, notamment fongiques.³⁷ L'efficacité d'un traitement par etanercept, combiné à du tacrolimus et à de la méthylprednisolone, a été évaluée chez 20 patients aux antécédents d'affections hématologiques malignes (LAM, SMD, LMC, LLC, LNH, MM) ayant justifié d'une greffe allogénique, compliquée d'une forme aiguë de GVHD. Le traitement par etanercept s'est accompagné d'une réponse complète de la GVHD chez 15/20 patients (75%) à 4 semaines, avec une survie sans rechute de l'affection hématologique maligne initiale chez 10/20 patients (50%) à l'issue d'une durée médiane de 2 ans de suivi. Sur les 10 patients décédés, 3 sont décédés d'une rechute de l'affection hématologique maligne initiale, 4 d'une progression de la GVHD ou de ses complications, 3 d'une infection fongique.³⁸

5. Interactions entre le mode d'action des BT/APR et les voies de signalisation des hémopathies

Devant l'absence de données suffisantes dans la littérature sur le risque de récurrence des hémopathies malignes chez les patients traités par BT ou APR pour un psoriasis, on peut se poser la question du mode d'action de chaque BT (anti-TNF α , anti IL-12 et IL-23, anti IL-17) et de l'APR (anti-PDE4) sur les voies de signalisation des différentes hémopathies malignes.

Pour cela nous avons cherché à analyser les données issues de la recherche fondamentale et de la recherche clinique dans la littérature scientifique, concernant l'action de chaque cible cytokinique (TNF α , IL-12, IL-23 et IL-17) et de la phosphodiesterase-4 (PDE4), impliquées dans le mécanisme physiopathologique du psoriasis, sur différentes hémopathies malignes telles que les syndromes lymphoprolifératifs, myéloprolifératifs, myélodysplasiques et les leucémies aiguës.

a) Action du TNF α

Le TNF α est une cytokine pro-inflammatoire qui a initialement été identifiée sur sa capacité à induire une nécrose hémorragique rapide de tumeurs dans des conditions expérimentales. Les données issues de la recherche fondamentale et de la recherche clinique ont par la suite mis en évidence le rôle ambivalent du TNF α , exerçant un effet anti-tumoral dans certaines conditions ou pro-tumoral dans d'autres, pouvant ainsi représenter à la fois un outil ou une cible thérapeutique.³⁹⁻⁴¹

Différentes études ont cherché à mettre en évidence l'action du TNF α sur les voies de signalisation dans différentes hémopathies malignes.

- **Données issues de la recherche fondamentale :**

Certains travaux ont identifié le TNF α comme un facteur de mauvais pronostic dans les LLC. En effet l'étude de *Ferrajoli et al.* montre que les lymphocytes leucémiques des patients atteints de LLC produisent du TNF α . Dans cette étude les taux sériques de TNF α ont été mesurés chez 150 patients atteints de LLC. La concentration de TNF α était significativement plus élevée que dans le bras contrôle, et l'augmentation du TNF α était corrélée à la

sévérité de la maladie, avec une augmentation du taux sérique de β_2 -microglobuline et une anémie et thrombopénie plus marquée. Dans ce contexte, le TNF α sérique apparaît comme un facteur prédictif de la mortalité, indépendamment du stade de la maladie et des autres marqueurs biologiques.⁴² De même, plusieurs études ont montré que le TNF α est également produit par les cellules tumorales dans la moelle osseuse de patients atteints de MM^{43,44} et que cette cytokine pourrait contribuer à la production endogène d'IL-6⁴⁵, principal facteur de survie et de prolifération tumorale dans le MM.⁴⁶ Il a été observé que les taux sériques de TNF α sont augmentés chez les patients atteints de MM évolutif par rapport aux témoins sains et sont associés à un mauvais pronostic de la maladie.^{47,48}

On retrouve des conclusions similaires concernant les études sur les syndromes myélodysplasiques (SMD) et les syndromes myéloprolifératifs (SMP).

En effet, des niveaux accrus de TNF α ont été identifiés dans le sérum des patients atteints de SMD et ont été inversement corrélés aux valeurs de l'hémoglobine, à la réponse au traitement par érythropoïétine, à la gravité de la maladie et à la survie globale.^{49–53}

Concernant les SMP, l'étude de *Lai et al.* en 2019 montre que les monocytes des patients atteints de SMP sont insensibles à l'action anti-inflammatoire de l'IL10 qui permet le rétrocontrôle des TLR (Tool Like Receptors), responsables de la production du TNF α . En réponse à la stimulation des TLR, les monocytes des patients atteints d'un SMP produisent donc de manière continue du TNF α .⁵⁴

Enfin, le rôle du TNF α est controversé dans son action sur les voies de signalisations des leucémies aiguës (LA). Il pourrait exercer dans certaines conditions soit un effet cytotoxique sur les cellules leucémiques⁵⁵, soit une prolifération clonale leucémique dans un modèle d'anémie de *Fanconi*.⁵⁶

Par ailleurs, les cellules NK (lymphocytes Natural Killer) ont été mises en avant pour leur activité anti-tumorale dans les voies de signalisation des lymphomes.⁵⁷

Et il a été démontré que les anti-TNF α favorisent l'apoptose des macrophages et des lymphocytes T et induisent l'arrêt du cycle cellulaire des lymphocytes T.^{58,59} C'est pourquoi, *Nocturne et al.* en 2017 ont cherché à étudier, ex vivo, l'activité des cellules NK au cours d'une exposition à un traitement par anti-

TNF α . Cette étude a montré que les cellules NK exposées aux anti-TNF α ont une activité diminuée et sont moins efficaces pour lyser les lignées cellulaires de lymphomes B non hodgkinien.⁶⁰

Données issues de la recherche clinique :

Les données issues de la recherche fondamentale laissent donc entrevoir le TNF α comme une potentielle cible thérapeutique pour certaines hémopathies malignes comme les LLC, MM, SMD et SMP.

Des essais cliniques ont été réalisés sur l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par anti-TNF α dans ces différentes hémopathies malignes.

Pour les LLC, l'impact d'un traitement par etanercept a été évalué dans le cadre d'une étude pilote ayant concerné 25 patients atteints d'hémopathies malignes réfractaires (8 LLC, 3 leucémies à tricholeucocytes et 14 SMP). 22/25 patients n'ont présenté aucune réponse objective et 3 ont présenté une progression de leur maladie hématologique. Sur les 8 patients atteints de LLC réfractaires, le traitement par etanercept ne s'est traduit par aucune réponse objective pour 6/8 patients, et une progression de la maladie pour 2/8 patients. De même, aucune réponse objective pour 13/14 patients atteints de SMP réfractaires et 3/3 patients atteints de leucémies à tricholeucocytes et seulement une progression de la maladie chez 1/14 patient atteint de SMP.⁶¹

Par analogie, l'impact d'un traitement par etanercept a été évalué chez 10 patients atteints de MM réfractaire. Le traitement par etanercept ne s'est traduit par aucune réponse objective. Contrairement aux attentes, la maladie s'est aggravée chez 4 patients, avec une augmentation des concentrations plasmatiques de TNF α au cours du traitement par etanercept.⁶² L'étude de Kast et al.⁶³ a proposé une hypothèse physiopathologique concernant l'augmentation de la concentration du TNF α sous etanercept. Il existe deux récepteurs apparentés au TNF α , appelés R1 et R2 et deux formes de TNF α , soluble et transmembranaire. Le TNF α soluble a plus d'affinité pour le TNF-R1 que pour le TNF-R2. Le TNF transmembranaire a une affinité similaire pour les deux récepteurs. La signalisation TNF-R2 a tendance à être plus anti-apoptotique en activant le facteur nucléaire kappa B (NF κ B) que le TNF-R1, qui a tendance à être plus pro-apoptotique. Par conséquent, l'etanercept en inactivant le TNF α

soluble tout en laissant la signalisation transmembranaire du TNF α relativement inchangée, a modifié l'équilibre de la signalisation du TNF α , vers une pondération TNF-R2. L'anti-apoptose et la synthèse du TNF α auraient donc été régulées à la hausse par ce changement.

Pour les SMD, l'efficacité d'un traitement par infliximab a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte ayant concernée 10 patients atteints de SMD de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire. Alors qu'une augmentation de la cellularité médullaire était présente chez la majorité des patients, une réponse hématologique mineure n'était observée que chez 2/10 patients, avec une maladie considérée comme stable chez les 8 autres patients.⁶⁴ L'efficacité d'un traitement par etanercept, combiné à des globulines anti-thymocytaires, a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte ayant concerné 25 patients atteints de SMD de mauvais pronostic ou de pronostic intermédiaire, justifiant de transfusions itératives. Quatorze des 25 patients (56%) ont été considérés comme répondeurs à la combinaison etanercept et globulines anti-thymocytaires.⁶⁵ Une autre étude ouverte a évalué l'efficacité d'un traitement par etanercept, combiné à de l'azacitidine, chez 32 patients atteints de SMD. Vingt-trois des 32 patients (72%) ont été considérés comme répondeurs à 3 mois à la combinaison etanercept et azacitidine.⁶⁶

Pour les SMP, un traitement par etanercept utilisé chez les patients suivis pour une myélofibrose primitive (MP) dans l'étude de *Steensma et al.* a montré une évolution favorable de la symptomatologie clinique de la maladie à type de diminution de l'asthénie, des sueurs nocturnes et de la perte de poids.⁶⁷ Une autre observation fait état de l'amélioration d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) chez un patient suivi pour une PR après l'introduction d'un traitement par infliximab.⁶⁸ (**Tableau 2**)

Tableau 2 : Résumé des études cliniques concernant les anti-TNF α utilisés dans le traitement de différentes hémopathies malignes

Références	Cytokines	Hémopathies malignes	BT	Réponse au traitement
Tsimberidou et al. 2002 ⁶¹	TNF α	LLC (n=8), leucémie à tricholeucocytes (n=3), SMP (n=14)	etanercept: 25 mg 2x/semaine (au moins 8 doses)	Aucune réponse objective chez 22/25 patients (LLC, leucémies à tricholeucocytes et SMP) et 3/25 patients en progression (2 LLC et 1 SMP)
Tsimberidou et al. 2003 ⁶²	TNF α	MM (n=10)	etanercept: 25 mg 2x/semaine (au moins 8 doses)	Aucune réponse, ni progression du MM chez 6/10 patients et aggravation du MM chez 4/10 patients
Boula et al. 2006 ⁶⁴	TNF α	SMD mauvais pronostic ou pronostic intermédiaire (n=10)	infiximab: 3 mg/kg à S0, S1, S2, S6, S12	Réponse hématologique mineur de la SMD chez 2/10 patients et stable chez 8/10 patients
Scott et al. 2010 ⁶⁵	TNF α	SMD mauvais pronostic ou pronostic intermédiaire (n=25)	etanercept 25 mg 2x/semaine pendant 2 semaines puis 1x/mois pendant 4 mois + globuline anti-thymocytaire 40 mg/kg/j pendant 4 jours consécutifs	14/25 patients répondeurs au tt et 11/25 non répondeurs avec SMD stable
Scott et al. 2010 ⁶⁶	TNF α	SMD (n=32)	etanercept 25 mg à J8,11,15,18 + azacitidine 75 mg/m2 de J1 à J7 tous les 28 jours	23/32 patients répondeurs au tt à 3 mois, 9/32 patients non répondeurs, dont 7 patients avec SMD stable et 2 patients avec SMD en progression
Steensma et al. 2002 ⁶⁷	TNF α	MP (n=20)	etanercept : 25 mg 2x/semaine pendant 24 semaines	12/20 patients : bonne évolution clinique et 4/20 patients: bonne réponse hématologique sur la NFS et taille de la rate mais pas d'amélioration sur la fibrose médullaire

LLC: leucémie lymphoïde chronique, LMC: leucémie myéloïde chronique, MM: myélome multiple, MP: myélofibrose primitive, SMD: syndrome myélodysplasique, SMP: syndrome myéloprolifératif

b) Action de l'IL-17

L'IL-17 protège contre les infections bactériennes extra cellulaires et fongiques, au niveau de l'épithélium et des muqueuses. En effet, les lymphocytes Th17 via l'IL-17 jouent un rôle dans la granulopoïèse en augmentant la production de G-CSF par les fibroblastes, et dans la migration des neutrophiles en réponse à la production de chimiokines tel que l'IL-8 par les cellules endothéliales.⁶⁹

Par conséquent, au cours du développement du secukinumab (anti-IL-17A), il n'est pas étonnant d'avoir observé des cas de neutropénie. Quelle que soit l'indication, la fréquence des neutropénies sous secukinumab est de l'ordre de 1 à 5 %.⁷⁰⁻⁷⁴

Comme pour le TNF α , différentes études ont cherché à mettre en évidence l'action de l'IL-17 sur les voies de signalisation dans différentes hémopathies malignes.

• Données issues de la recherche fondamentale :

L'étude de *Han et al.*⁷⁵ a montré que chez les patients atteints de leucémie aigue myéloblastique (LAM), il existait une augmentation du nombre de lymphocytes Th17 et par conséquent une augmentation du taux d'IL-17, IL22, IL-23, IL1 β , IL6 et TGF β 1. L'IL-17A produite par les Th17 induirait la prolifération du récepteur de l'IL-17 dans les cellules tumorales des LAM. De plus, la combinaison d'IL-17A et d'IL22 semble réduire le taux de Th1 et par conséquent le taux d'IFN γ (qui participe au contrôle de la croissance tumorale et de l'invasion métastatique) dans le sérum des patients atteints de LAM. Les patients avec un taux élevé de Th17 présentent donc une LAM de mauvais pronostic tandis que les patients avec un taux augmenté de Th1 ont une survie prolongée. Par conséquent, les cellules Th17 jouent probablement un rôle crucial dans la pathogenèse des LAM et pourrait être une cible thérapeutique et un facteur pronostique majeur de la maladie.

L'IL-17 serait également impliqué dans la survie et la croissance des cellules tumorales dans le MM via l'expression du récepteur de l'IL-17. En effet, des taux augmentés d'IL-17 ont été retrouvés dans le sang et la moelle osseuse de patients atteints de MM comparativement à des témoins sains.⁷⁶ L'IL-17 pourrait également jouer un rôle majeur dans la genèse des atteintes osseuses du myélome par la formation et l'activation des ostéoclastes.⁷⁷ Au vue de ses

résultats préliminaires, *Prabhala et al.* en 2015 a réalisé une étude préclinique évaluant l'efficacité des anticorps anti IL-17A sur les cellules tumorales du MM dans un modèle murin. Cette étude montre une inhibition de la croissance tumorale via l'anti-IL-17A en inhibant la production d'IL-6 (qui joue un rôle central dans la prolifération des cellules myélomateuses) par les cellules stromales de la moelle osseuse, et une amélioration de l'atteinte osseuse du MM. Ces résultats confirment que les anti-IL-17A pourraient être envisagés comme un nouveau traitement dans le MM.⁷⁸

Concernant les SMD de bas grade, ceux-ci sont caractérisés par une augmentation de l'apoptose des cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Les mécanismes conduisant à cette apoptose excessive impliquent des molécules de l'immunité dont les cytokines inflammatoires telles que l'IFN γ , le TNF α et les interleukines.

L'étude de *Zhang et al.* a inclus 47 patients atteints de SMD chez lesquels les taux d'IL-17 et d'IL-17R ont été mesurés dans la moelle osseuse et le plasma. Ces taux étaient significativement augmentés chez les patients atteints de SMD de bas grade comparativement à ceux atteints de SMD de haut grade ou chez les témoins sains. Une surproduction d'IFN γ et de TNF α induite par un taux élevé d'IL-17 peut être impliquée dans la physiopathologie des SMD de bas grade. Par conséquent, les Th17 (IL-17 producing T cells) contribueraient à l'inefficacité de l'hématopoïèse chez les patients avec un SMD de bas grade.^{79,80}

Pour les SMP, plusieurs études se rejoignent sur un potentiel rôle pro tumoral de l'IL-17. D'une part, *Allegra et al.* ont montré une augmentation significative de la concentration de l'IL-17 (marqueur de l'activité pro angiogénique) chez les patients atteints de myélofibrose primitive (MP)⁸¹ et, d'autre part, *Boveri et al.* ont montré que les patients suivis pour une myélofibrose au stade préfibrotique avaient une densité de micro vaisseaux significativement plus élevée que ceux suivis pour une maladie de Vaquez (MV) ou une thrombocytemie essentielle (TE).⁸² De plus, le taux sérique de protéines pro-angiogéniques est significativement augmenté chez les patients suivis pour une myélofibrose.⁸³ Au vu de ces différents résultats, l'IL-17 pourrait donc avoir un rôle dans la genèse de la maladie de par son action proangiogénique.

Au contraire des mécanismes physiopathologiques cités ci-dessus, il semblerait qu'il existe une diminution du taux de lymphocytes Th17 et par conséquent de la production d'IL-17 dans les lymphomes B non hodgkiniens et dans les LLC. Les mécanismes physiopathologiques responsables de la faible concentration de Th17 chez les patients atteints de lymphomes B et de LLC sont encore non élucidés.^{84,85}

- **Données issues de la recherche clinique :**

Les données issues de la recherche fondamentale laissent à penser, comme pour le TNF α , que l'IL-17 pourrait être envisagé comme une potentielle cible thérapeutique pour certaines hémopathies malignes telles que les MM, SMD et SMP.

Le cas rapporté par *Kono et al.* en 2019 appuie les résultats des études issues de la recherche fondamentale sur les SMD. En effet, les auteurs publient le cas d'un patient atteint de MICI avec un antécédent de SMD et traité par ustekinumab, une BT qui inhibe la voie de signalisation de l'IL-12 et de l'IL-23, conduisant à l'inhibition de la voie des Th17. Les résultats ont montré que l'ustekinumab réduisait l'expression de l'IL-17 et de l'IL-6 dans la muqueuse colique et maintenait avec succès la rémission clinique de la maladie hématologique, chez ce patient atteint d'une MICI associée à un antécédent de SMD.⁸⁶

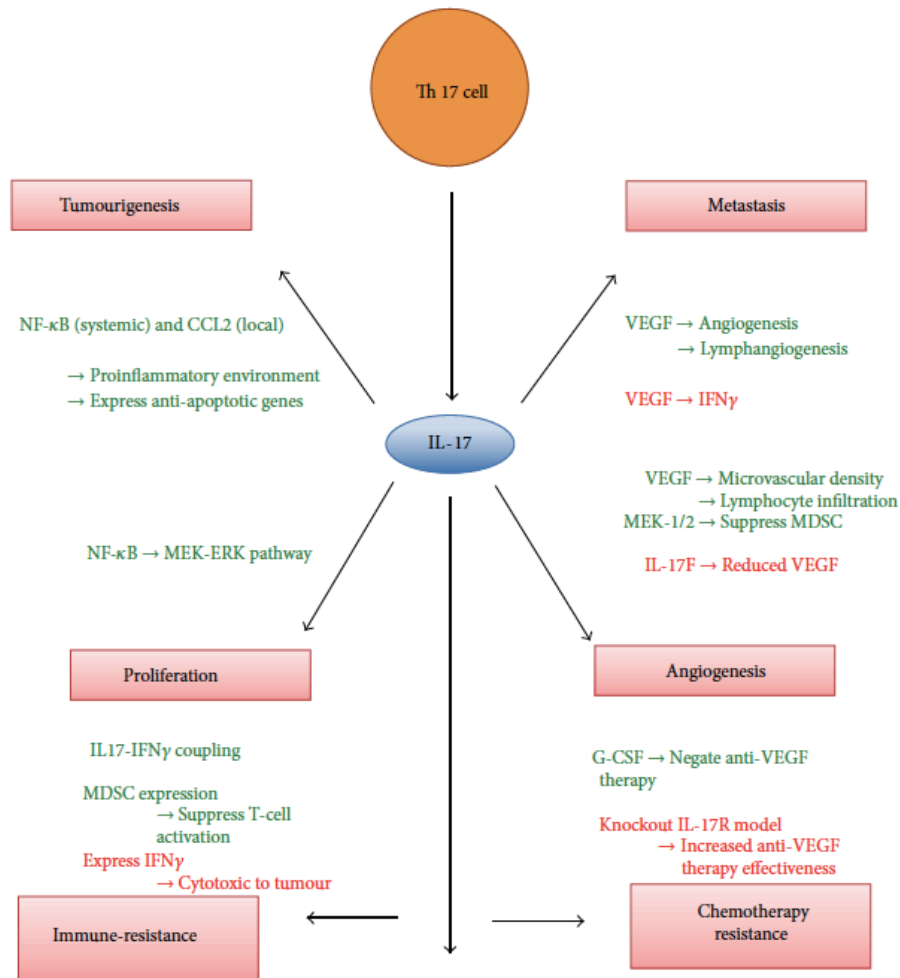


Figure 2 : Diagramme résumant les mécanismes par lesquels l'IL-17 induit (vert) ou inhibe (rouge) les différentes voies physiopathologiques du développement des cancers.

Yang et al, mediators inflamm, 2014 ⁸⁷

IL-17: interleukin 17, VEGF: vascular endothelial growth factor, NF-κB: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, CCL2: chemokine (C-C motif) ligand 2, IFNγ: interferon γ, G-CSF: granulocyte colony stimulating factor.

c) Action de l'IL-12 et IL-23

En ce qui concerne les anti IL-12/23, l'ustekinumab, anticorps monoclonal dirigé contre la sous unité IL-12p40, inhibe à la fois la signalisation de l'IL-12, et donc la voie des lymphocytes T helper (Th)1, et la signalisation de l'IL-23 qui joue un rôle majeur dans la réponse Th17.

Des données *in vitro* ont montré que la production d'IL-12 par les cellules dendritiques et les macrophages participait à l'immunité anti-tumorale, mais des données inverses ont été publiées pour l'IL-23.^{88,89}

L'IL-12 agit sur les lymphocytes T CD8 cytotoxiques et les lymphocytes Natural killers (NK). En stimulant la production d'IFN γ , la signalisation de l'IL-12 participe au contrôle de la croissance tumorale et de l'invasion métastatique.^{90,91} Alors que les souris déficientes pour la sous-unité IL-12R β 2 du récepteur à l'IL-12⁹² ou pour l'IFN γ ⁹³ développent spontanément des tumeurs solides et des lymphomes, le KO (knockout) du gène codant pour l'IL-12p40 ne suffit pas cependant à induire un développement tumoral spontanée chez les souris.⁹³

A la différence de l'IL-12, il semblerait que l'IL-23 favorise la cancérogenèse en permettant la croissance tumorale et celle des cellules stromales nourricières environnantes et inhibe la réponse cytotoxique anti-tumorale.⁸⁸

De ce fait, plusieurs études ont exploré les voies de signalisation de l'IL-23 et l'ont envisagé comme une potentielle cible thérapeutique dans différentes hémopathies.

Gangemi et al. en 2012, ont mesuré le taux d'IL-23 chez 28 patients atteints de SMP et ont comparé ces valeurs à un groupe contrôle. Cette étude a montré des taux significativement augmentés d'IL-23 chez les patients atteints de MV, mais pas de différence chez les patients suivis pour une thrombocyémie essentielle et le groupe contrôle. Ces résultats semblent indiquer une possible implication de l'IL-23 dans la pathogenèse de la MV mais une étude plus large est nécessaire pour confirmer ces résultats.⁹⁴

Cutrona et al. en 2018, ont montré que les cellules leucémiques de LLC activées *in vitro* produisent de l'IL-23 et induisent une prolifération des cellules leucémiques de LLC. Ils ont également mis en évidence que l'administration d'un anticorps anti-IL-23p19 chez des souris xénogreffées était efficace pour contrôler la prolifération des cellules leucémiques de LLC.⁹⁵

A l'inverse des 2 études citées précédemment, *Cocco et al.* en 2012, ont montré une action pro-tumorale de l'inhibition de l'IL-23 sur les voies de signalisation des lymphomes B folliculaires et des lymphomes B diffus à grandes cellules. Dans cette étude, l'IL-23 et l'IL-27 exerçaient des activités anti-tumorales *in vitro* et *in vivo* par différents mécanismes complémentaires. Les études *in vivo* montraient que l'IL-23 inhibait directement la prolifération des cellules tumorales, tandis que l'IL-27 altérait

l'angiogenèse entraînant une forte réduction de la croissance cellulaire. Combinés, un traitement par IL-23 et IL-27 a amplifié les effets anti-tumoraux in vivo par rapport à l'administration de chaque cytokine seule.

Ces mécanismes anti-tumoraux ont été confirmés par des expériences in vitro réalisées avec des lignées cellulaires de lymphomes primaires.⁹⁶

En résumé, au vu de l'effet inverse des 2 axes inhibés par l'ustekinumab, ces données fondamentales ne permettent pas de conclure sur l'impact potentiel de l'inhibition de l'axe IL-12/IL-23 sur le risque néoplasique ou d'hémopathies malignes.

d) Action de la phosphodiesterase-4 (PDE4)

La PDE4 est une phosphodiesterase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPC, qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF α , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

En ce qui concerne le traitement par anti-PDE4 (APR) des études de cancérogénèse chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénicité liée au traitement.⁹⁷

Encore peu de données sont disponibles concernant l'action de la PDE4 sur les voies de signalisation des différentes hémopathies malignes.

Dans la littérature, l'étude de *Suhasini et al.* a montré une possible action proangiogénique de la PDE4 dans les lymphomes B diffus à grandes cellules. Par conséquent l'inhibition de la PDE4 pourrait être une stratégie thérapeutique antiangiogénique pour les lymphomes B diffus à grandes cellules et les tumeurs à cellules B matures apparentées.⁹⁸

6. Rationnel et objectif de l'étude

Nous avons vu que les données issues de la recherche fondamentale ne permettent pas d'affirmer l'existence d'un effet potentiellement péjoratif de l'inhibition du TNF α , de l'IL-17 ou de l'axe IL-12/IL-23 sur l'évolution des hémopathies malignes. A contrario, dans certaines situations, les traitements par anti-TNF α et anti-IL-17 ont été proposés pour le traitement de différentes affections hématologiques malignes.

Cependant malgré ces données rassurantes, devant le peu de données cliniques disponibles dans la littérature, les prescripteurs ont encore du mal à appréhender les prescriptions de BT ou APR pour un psoriasis chez les patients aux antécédents d'hémopathies malignes.

C'est pourquoi, nous avons souhaité rapporter l'expérience des prescripteurs du groupe multicentrique ResoPso en étudiant la tolérance et l'efficacité des BT ou de l'APR chez les patients atteints de psoriasis sévère avec un antécédent d'hémopathie maligne.

II.OBJECTIFS

1. Objectif principal

Décrire la tolérance des BT et de l'APR à partir d'une série de patients atteints de psoriasis modéré à sévère et ayant des antécédents d'hémopathie maligne en rémission ou évolutive.

2. Objectif secondaire

Décrire l'efficacité des traitements par BT et APR dans cette population de patients suivis pour un psoriasis modéré à sévère et ayant des antécédents d'hémopathie maligne en rémission ou évolutive.

III. METHODOLOGIE

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique rétrospective, menée par le groupe d'étude RESOPSO. Ce groupe est constitué de 50 dermatologues, libéraux et/ou hospitaliers, répartis sur l'ensemble du territoire Français.

Cette étude a été réalisée avec le soutien institutionnel de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI). Le protocole de l'étude HEMOBIO, Version n°2.1 du 28/04/2020 est accessible dans le service de dermatologie ou à la Direction de la recherche clinique du CHU d'Amiens. Le code promoteur est PI2020_843_0025.

2. Critères d'inclusion

Tout patient majeur et suivi pour un psoriasis modéré à sévère, ayant reçu un traitement par BT ou APR (en cours ou arrêté) avec un antécédent d'hémopathie maligne en rémission ou évolutive, tous types et grades confondus, a été inclus.

L'hémopathie devait précéder le début du traitement par BT ou APR. Cette étude ne concernait pas les patients aux antécédents de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS).

3. Critères d'exclusion

Patients âgés de moins 18 ans.

Patients s'opposant à la participation de l'étude après avoir reçu des informations écrites par courrier à propos de l'étude.

4. Description des hémopathies malignes

Tous types d'antécédents d'hémopathies malignes pouvaient être inclus dans l'étude: les syndromes lymphoprolifératifs (lymphome, myélome, maladie de Waldenström, LLC), les syndromes myéloprolifératifs (maladie de Vaquez, thrombocythémie essentielle, splénomégalie myéloïde, leucémie myéloïde chronique), les syndromes

myélodysplasiques ou encore les leucémies aiguës myéloblastiques ou lymphoblastiques.

Nous avons recueilli pour chaque hémopathie son stade en fonction de la classification qui lui était propre ainsi que son score pronostique afin d'évaluer la sévérité de l'hémopathie (**cf. Annexes**).

Enfin pour chaque hémopathie, nous avons indiqué son statut évolutif: en rémission, stable ou en progression avant le début du traitement par BT et/ou APR.

5. Critères de jugement

5.1 La tolérance

La tolérance a été étudiée en premier lieu en fonction de l'*évolution* de l'hémopathie après le début du traitement.

L'évolution de l'hémopathie a été définie en trois catégories :

a : en rémission

La rémission de l'hémopathie correspond à la normalisation clinique et biologique.

b : stable

La stabilité de l'hémopathie correspond soit à l'absence d'évolutivité de la maladie, soit l'absence d'introduction de nouveau traitement, ou d'acutisation d'un SMP ou SMD en LAM ou d'acutisation en lymphome d'une LLC.

c : évolutive

L'évolution de l'hémopathie pendant le traitement par BT ou APR a été considérée comme en progression si un traitement de l'hémopathie avait été introduit et/ou si acutisation en LAM pour les SMP et SMD, ou transformation en lymphome pour les LLC ou récurrence de l'hémopathie.

La tolérance a été également évaluée en fonction des *événements indésirables* (complications infectieuses, nombre de transfusions ou autres événements) survenus au cours du traitement par BT ou APR.

5.2 L'efficacité

L'efficacité du traitement a été évaluée en fonction des scores de sévérité du psoriasis lors de la dernière consultation en dermatologie (PGA, BSA, PASI).

6. Questionnaire

La fiche de recueil standardisée des données était composée de 5 pages manuscrites avec quelques questions ouvertes nécessitant des réponses courtes (**cf. Annexes**).

Elle comportait les items généraux suivants :

- a. Données démographiques
- b. Psoriasis avant BT/APR
- c. Hémopathie avant BT/APR
- d. Type de BT/APR
- e. Efficacité BT/APR sur le psoriasis
- f. Évènements indésirables survenus au cours du traitement par BT/APR
- g. Évolution de l'hémopathie en cours de traitement par BT/APR

7. Analyse statistique

Tous les patients n'ayant pas émis d'objection à la participation de l'étude ont été pris en compte dans les analyses.

Des statistiques descriptives classiques ont été effectuées pour tous les paramètres.

Pour les variables catégorielles, les nombres et fréquences ont été calculées. Pour les variables numériques continues, les moyennes, médianes, minimum, maximum et écarts-types ont été calculés.

IV. RÉSULTATS

1. Caractéristiques des patients

Nous avons inclus 21 patients, 4 femmes et 17 hommes, d'âge moyen 63 ans [50-82].

Ces patients présentaient pour la grande majorité un psoriasis en plaques (n=20), dont un associé à rhumatisme psoriasique, et un seul patient était atteint de psoriasis pustuleux étendu.

Au moment de l'introduction de la BT ou de l'APR, le score PASI moyen était de 16,6 (± 8), avec un score PGA moyen de 3,6 ($\pm 0,85$) et un BSA moyen de 29% (± 15).

La majorité des patients (n=18/21) avaient reçu des traitements de premières lignes (photothérapie, acitrétine, méthotrexate, ciclosporine) pour leur psoriasis avant l'introduction du traitement par BT ou APR. Au total, 24 lignes de BT (7 etanercept, 2 adalimumab, 2 infliximab, 7 ustekinumab, 4 secukinumab, 1 ixekizumab, 1 guselkumab) ont été identifiées chez 16 patients, 4 d'entre eux ayant reçu plusieurs lignes successives de BT. Dix patients avaient reçu un traitement par APR, dont 3 avant l'introduction de la BT, et 2 après l'introduction de la BT.

Le délai médian entre la découverte de l'hémopathie et l'introduction du traitement par BT ou l'APR était de 53 mois [0-204].

Concernant les caractéristiques des hémopathies, il s'agissait dans la majorité des cas (n=16) de patients aux antécédents de syndrome lymphoprolifératif. Parmi-eux, 9 patients avaient un antécédent de lymphome dont 5 LNH (un lymphome T anaplasique à grandes cellules de stade IV de faible risque intermédiaire, un lymphomes B de la zone marginale de stade IV de haut risque, un lymphome B diffus à grandes cellules de stade IV de faible risque intermédiaire selon le score IPI, un lymphome B de la zone marginale de stade I de faible risque et un cas de lymphome B folliculaire de stade IV avec risque élevé selon le score FLIPI) et 4 lymphomes de Hodgkin (LH) (deux au stade III, un au stade IA et un non renseigné). Cinq patients étaient suivis pour une LLC de grade A (deux avec un risque pronostique faible, un avec un risque intermédiaire selon IPI et deux non renseignés). Un patient était atteint d'un MM indolent de stade 1 et un autre d'une maladie de Waldenström (MW) avec un score pronostic faible selon l'ISS.

Nous avons également inclus 5 patients aux antécédents de SMP dont 2 thrombocythémies essentielles JAK2+ et 3 maladies de Vaquez. (**Tableau 1**)

Plus de la moitié des patients (14/21) avaient reçu un traitement pour leur hémopathie avant l'introduction de la BT ou de l'APR. Parmi eux, 6 patients étaient encore en cours de traitement au moment de l'introduction de la BT ou APR.

Au moment de l'introduction de la BT ou de l'APR, 9/21 patients étaient considérés en rémission de leur hémopathie, dont 6 depuis moins de 5 ans et 3 depuis plus de 5 ans. Les 12 autres patients présentaient une hémopathie évolutive, considérée comme stable chez 11 patients et en progression pour un patient.

Tableau 1: Caractéristiques des patients de l'étude.

Femme, No (%)	4 (19)
Homme, No (%)	17 (81)
Âge moyen (années) [min-max]	63 [50-82]
Type prédominant de psoriasis No (%)	
En plaque	20 (95)
Pustuleux	1 (5)
Score sévérité du psoriasis avant BT/APR, moy (ET)	
PASI	16,6 (8)
PGA	3,6 (0,85)
BSA	29 (15)
Tt systémique antérieur reçus, No (%)	18 (86)
Photothérapie	11 (52)
Méthotrexate	13 (61)
Ciclosporine	2 (10)
Acitrétine	12 (57)
Etretnate	1 (5)
Types de BT utilisés pour le psoriasis, No (%)	
Etanercept	7 (33)
Infliximab	2 (10)
Adalimumab	2 (10)
Ustekinumab	7 (33)
Secukinumab	4 (19)
Ixekizumab	1 (5)
Guselkumab	1 (5)
APR, No (%)	10 (48)
Type d'antécédent d'hémopathie maligne, No (%)	
LNH	5 (24)
LH	4 (19)
LLC	5 (24)
Myélome multiple	1 (5)
Maladie de Waldenström	1 (5)
Maladie de Vaquez	3 (14)
Thrombocytémie essentielle	2 (10)
Délai (en mois) entre diagnostic de l'hémopathie et début BT/APR, med [min-max]	53 [0-204]

BSA : Body Surface Area, ET: écart type, med: médiane, moy: moyenne, LNH: lymphome non hodgkinien, LH: lymphome de Hodgkin, LLC: leucémie lymphoïde chronique, No: nombre, PASI: Psoriasis Area Severity Index, PGA: Physician's Global Assessment

2. Évaluation de la tolérance des traitements par BT/APR

La durée médiane du traitement par BT était de 16 mois [3-120] et celui de l'APR de 6 mois [2-30] au terme du suivi des 21 patients. Parmi-eux, 7/21 patients avaient un traitement par BT/APR depuis moins d'1 an et la majorité des patients (14/21) avait un traitement par BT/APR depuis plus de 2 ans lors de la dernière consultation.

Parmi les 9 patients qui présentaient une hémopathie maligne en rémission lors de l'introduction de la BT (4 patients) ou de l'APR (4 patients), ou ayant reçu les deux (1 patient), aucun n'a présenté de récurrence (4 LH, 3 LNH, 1 MW et 1 MM). Un seul de ces patients recevait encore un traitement d'entretien pour son hémopathie (brentuximab seul pour un lymphome T anaplasique à grandes cellules de stade IV).

Parmi les 12 patients dont l'hémopathie n'était pas considérée en rémission lors de l'introduction de la BT (7 patients) ou de l'APR (1 patient), ou ayant reçu les deux (4 patients), il existait 11 patients avec une hémopathie stable et 1 en progression.

Sur les 11 patients stables, 8 patients dont 6 traités par BT et 2 traités par APR puis BT, ont présenté une stabilité de leur hémopathie maligne (une thrombocythémie essentielle JAK2+, 2 maladies de Vaquez, 4 LLC de grade A, 1 lymphome B de la zone marginale). Parmi eux, un patient atteint d'une LLC de bas grade a même vu son taux de lymphocytes se normaliser sous infliximab avant d'augmenter et se stabiliser après switch successif par ustekinumab, secukinumab et guselkumab. Les 3 autres patients ont présenté une progression de leur hémopathie maligne au cours d'un traitement par BT (2 patients) et APR (1 patient). L'un de ces patients était suivi pour une maladie de Vaquez multi-traitée, stabilisée sous JAKAVI, qui après plusieurs mois de traitements successifs par etanercept, APR et secukinumab, a présenté une transformation de la polyglobulie de Vaquez en myélofibrose secondaire sévère de grade 3 nécessitant l'introduction d'érythropoïétine et de multiples transfusions de culots globulaires. En raison du passage de la patiente en soins palliatifs, et pour lui maintenir un certain confort, le traitement par secukinumab a été maintenu. Le second patient, suivi pour une thrombocythémie essentielle JAK2 +, sous simple surveillance avant l'introduction du traitement par BT, a présenté un AVC ischémique à 9 mois du début du traitement par etanercept, en lien avec la thrombocytose, ce qui a motivé l'introduction d'un traitement par hydroxycarbamide (Hydrea®). Le traitement par etanercept a été poursuivi au décours avec absence de progression de

l'hémopathie. Enfin le dernier patient présentait une LLC de grade A stable depuis 4 ans après traitements successifs par etanercept puis adalimumab. Puis, 10 mois après un changement de traitement par APR, il était observé une progression de la LLC ayant mené à l'introduction d'un traitement par obinutuzumab et chlorambucil. L'APR a été poursuivi au décours après accord des hématologues, puis arrêté secondairement suite à un manque d'efficacité.

Concernant le patient dont l'hémopathie était considérée en progression avant l'introduction d'un traitement par BT/APR, il était suivi pour un lymphome B folliculaire de stade IV en récurrence qui a présenté une poussée de psoriasis sévère. Lors des dernières nouvelles du patient, 2 mois après l'initiation du traitement par APR, celui-ci était en cours de traitement par vinblastine et en attente d'un traitement par CAR-T cells (thérapie génique, fabriquée à partir des lymphocytes T du patient).

Concernant les événements indésirables recueillis au cours du traitement par BT/APR, 5 patients ont présenté un total de 7 événements notables. Trois patients ont présenté des complications infectieuses : 2 patients avec des infections herpétiques cutanées récurrentes apparues respectivement à 3 mois d'un traitement par secukinumab et 6 mois d'un traitement par ustekinumab (ce dernier patient était traité depuis plus de 2 ans par plusieurs BT successives), un patient avec une prostatite aigüe et une bronchopneumopathie bilatérale secondaire, apparues plus de 10 ans après le début d'un traitement par etanercept ayant conduit à la suspension temporaire de celui-ci (il est important de noter que ce patient était également suivi d'autre part pour une infection à VIH traité par traitements antirétroviraux, avec une charge virale indétectable et un taux de lymphocytes CD4 normal, ainsi qu'une BPCO stade IV post tabagique).

Un patient a présenté de multiples carcinomes épidermoïdes traités par chirurgie, à 4 ans du début de la BT, au cours d'un traitement par adalimumab puis APR. Ce patient avait reçu précédemment un traitement par méthotrexate et photothérapie avant le début de la BT.

Par ailleurs, deux patients ont présenté un AVC sous etanercept, respectivement à 9 mois et plus de 10 ans après le début du traitement, mais en l'absence d'imputabilité de la BT retenue, celle-ci a été maintenue. **(Tableau 2)**

3. Évaluation de l'efficacité du traitement par BT/APR

Nous avons évalué les scores moyens de sévérité du psoriasis au cours du dernier traitement reçu (BT ou APR) pour le psoriasis.

Les scores moyens du PASI, du PGA et du BSA à l'introduction de la BT ou de l'APR étaient respectivement de 16,6, 3,6 et 29%.

L'amélioration des scores du PASI, du PGA, et du BSA était importante chez la grande majorité des patients (20/21) avec respectivement des scores moyens au terme du suivi à 2,2, 0,9 et 2,6%. 18 des 21 patients avaient un PGA compris entre 0 et 1 et 6 patients présentaient un blanchiment complet du psoriasis. Un seul patient n'avait pas présenté de nette amélioration au cours d'un traitement de plus de 2 ans d'APR, avec un score PGA passant de 4 à 3 au terme du suivi.

Tableau 2: Tolérance des traitements par BT/APR en cas d'antécédent d'hémopathie maligne en rémission ou évolutive.

Sexe/ Âge	Type d'hémopathie	Score pronostique de l'hémopathie	Tt de l'hémopathie avant début BT/APR	Tt de l'hémopathie en cours à l'introduction de la BT/APR	Évolutivité de l'hémopathie avant introduction de la BT/APR	Délai entre diagnostic d'hémopathie et le début de la BT/APR	Durée de la BT/APR utilisée depuis diagnostic hémopathie	Évolutivité de l'hémopathie pendant la BT/APR	Complications infectieuses au cours du tt par BT/APR	Transfusions au cours du tt par BT/APR	Autres événements au cours du tt par BT/APR
M 54	Thrombocytémie essentielle JAK2+	NR	Hydrea	oui	stable	4 ans et 1 mois	ETN 4 ans et 8 mois	stable	0	non	0
M 70	LLC grade A	score=2 : risque intermédiaire	aucun	non	stable	4 ans	ETN: 13 mois, ADA : 3 mois, IFX: 1 an et 3 mois, USK: 10 mois, SKN:3 mois, GSK: 1 an	normalisation du taux de lymphocytes pendant tt par IFX puis réaugmentation du taux de lymphocytes lors du switch par USK, puis stable	infections herpétiques cutanées récurrentes	non	0
F 82	Maladie de Vaquez	NR	Vercyte et Hydrea, saignées, interféron, Thiotepa®- VP16, JAKAVI	oui	stable	> 10 ans	ETN: 3 mois, APR: 13 mois, SKN: 1 an et 3 mois	en progression : transformation en myélofibrose sévère grade 3	0	oui	0
F 59	Myélome Multiple indolent	stade 1 selon ISS	chimiothérapie + 2 autogreffes	non	rémission partielle < 5 ans	10 ans et 7 mois	SKN : 1 an, IXK : 1 mois	pas de récurrence	éruption péri- oculaire associée à une récurrence herpétique à HSV1	non	0
M 59	Thrombocytémie essentielle JAK2+	NR	aucun	non	stable	1 an	ETN : 5 ans et 2 mois	en progression car début d'un tt par Hydrea	0	non	AVC
M 67	Maladie de Vaquez	NR	saignées	oui	stable	5 ans	ETN : 2 ans	stable	0	non	0
M 68	Lymphome de Hodgkin stade III	NR	chimiothérapie (type NR)	non	rémission > 5 ans	2 ans	ETN : > 10 ans	pas de récurrence	prostatite et broncho pneumopathie	non	AVC
M 72	Lymphome T anaplasique à grandes cellules stade IV (localisation osseuse et pharyngienne)	score =2 : faible risque intermédiaire	brentuximab ICE puis brentuximab seul en tt d'entretien	APR: oui/ USK: non	rémission < 5 ans	APR: 2 ans/ USK: 3 ans	APR 1 an et 6 mois puis USK 7 mois	pas de récurrence	0	non	0
M 56	LLC grade A	score=0 : faible risque	aucun	non	stable	1 an	USK : 3 mois	stable	0	non	0
M 66	Maladie de Waldenström	score=1 : faible risque	6 cures de RCD	non	rémission > 5 ans	> 5 ans	APR : 3mois	pas de récurrence	0	non	0

Sexe/ Âge	Type d'hémopathie	Score pronostique de l'hémopathie	Tt de l'hémopathie avant début BT/APR	Tt de l'hémopathie en cours à l'introduction de la BT/APR	Évolutivité de l'hémopathie avant introduction de la BT/APR	Délai entre diagnostic d'hémopathie et le début de la BT/APR	Durée de la BT/APR utilisée depuis diagnostic hémopathie	Évolutivité de l'hémopathie pendant la BT/APR	Complications infectieuses au cours du tt par BT/APR	Transfusions au cours du tt par BT/APR	Autres événements au cours du tt par BT/APR
F 71	Lymphome B folliculaire stade IV (localisation osseuse)	FLIPI=3 : risque élevé	RCHOP puis R DHAX (récidive) puis vinblastine (2 eme récidive)	oui	en progression	7 ans	APR : 2 mois	en progression	0	non	0
M 52	Lymphome B diffus à grandes cellules stade IV	score=2 : faible risque intermédiaire	8 cures RCHOP	non	rémission < 5 ans	4 ans et 9 mois	APR : 8 mois	pas de récidive	0	non	0
M 74	LLC grade A	score=2 : risque intermédiaire	aucun	non	LLC découverte sous étanercept	0	ETN : 2 ans, ADA: 2 ans, APR : 1 an	en progression début d'un tt par obinutuzumab- chlorambucil en cours de tt par APR	0	non	Multiples carcinomes épidermoïdes opérés
M 81	Lymphome B de la zone marginale stade I	faible risque	aucun	non	stable	5 mois	USK : 13 mois	stable	0	non	0
M 55	Lymphome de Hodgkin stade IIIB	NR	2 cures de BEACOPP	non	rémission < 5 ans	6 mois	USK : 1 an	pas de récidive	0	non	0
M 52	Lymphome de Hodgkin	NR	radio- chimiothérapie type NR	non	rémission > 5 ans	17 ans	IFX : 14 mois	pas de récidive	0	non	0
M 50	Maladie de Vaquez	NR	saignées	oui	stable	4 ans	APR: 4 mois, USK : 13 mois	stable	0	non	0
F 72	Lymphome B de la zone marginale stade IV (splénique et médullaire)	score = 2 : risque élevé	splénectomie	non	rémission < 5 ans	11 mois	APR : 2 mois	pas de récidive	0	non	0
M 52	LLC grade A	NR	aucun	non	stable	2 ans et 7 mois	USK : 7 mois	stable	0	non	0
M 53	LLC grade A	NR	aucun	non	stable	6 ans	APR : 2 mois, SKN:22 mois	stable	0	non	0
M 54	Lymphome de Hodgkin stade IA	NR	chimiothérapie ABVD et radiothérapie	non	rémission < 5 ans	4 ans et 10 mois	APR : 2 ans et 6 mois	pas de récidive	0	non	0

ABVD: adriamycine-bléomycine-vinblastine-dacarbazine, ADA: adalimumab, APR: apremilast, BEACOPP: Bléomycine-Etoposide-Adriamycine-Cyclophosphamide-Oncovin-Prednisone-Procarbazine, ETN: étanercept, FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index, ICE: ifosfamide, carboplatine et étoposide, IFX: infliximab, ISS: International-Staging-System, GSK: guselkumab, IXK: ixekizumab, LLC: leucémie lymphoïde chronique, NR: non renseigné, RCD: rituximab-cyclophosphamide-dexaméthasone, RCHOP: Rituximab-Cyclophosphamide-Hydroxy Doxorubicine-Vincristine-Prednisone, R-DHAX: Rituximab-Dexaméthasone-Cytarabine-Oxaliplatine, SKN: secukinumab, USK: ustekinumab

V. DISCUSSION

1. Analyse de la tolérance et de l'efficacité des BT et de l'APR dans notre série de cas

Notre étude a inclus 21 patients atteints de psoriasis sévère aux antécédents d'hémopathie maligne. Parmi les 16 patients traités par une ou plusieurs lignes de BT, aucun n'a présenté de récurrence et deux patients ont présenté une évolution de leur hémopathie considérée comme stable en début de traitement. Chez les 10 patients traités par APR, un patient ayant reçu également une BT a présenté une aggravation de son hémopathie. Ces trois évolutions hématologiques considérées comme défavorables n'ont cependant pas eu d'influence sur la poursuite du traitement par BT ou APR. La tolérance était par ailleurs très satisfaisante comme le souligne en particulier la survenue peu fréquente d'épisodes infectieux. Concernant l'efficacité sur le psoriasis, un seul patient traité par APR n'a pas obtenu de franche amélioration clinique.

Il s'agit à notre connaissance de la série de cas la plus importante concernant des patients aux antécédents d'hémopathie maligne traités par BT pour un psoriasis. Par ailleurs, aucune étude n'avait évalué la tolérance de l'APR, quelle que soit l'indication, en cas d'antécédent d'hémopathie maligne.

En effet, nous avons relevé une seule étude, publiée par *Kahn et al* en 2019, qui concernait des patients traités par BT ou APR pour un psoriasis (n=690) en cas d'antécédent de cancers. Au total, sur les 16 patients avec un antécédent de cancer, un seul patient avait un antécédent d'hémopathie maligne (LNH) et n'a pas présenté de récurrence après un traitement de 23 mois par APR.

Quelques données sont également disponibles à partir des registres BSRBR (The British Society of Rheumatology Biologics Register) de Grande Bretagne et RABBIT (Rheumatoid Arthritis oBservation of Biologic Therapy) d'Allemagne. Ces données concernent néanmoins des patients atteints de PR et ne fournissent pas de détail sur le stade et le score pronostic en cas d'antécédents d'hémopathies malignes, celles-ci étant représentées uniquement par des syndromes lymphoprolifératifs sans précision sur le type. Les résultats indiquent une absence de récurrence ou de progression d'un syndrome lymphoprolifératif au cours d'un traitement par anti-TNF α , respectivement chez 13 (registre BSRBR) et 6 patients (RABBIT), après un délai médian de traitement de 3 et 2,1 ans.^{29,30}

Le manque de données pouvant éventuellement permettre une comparaison traduit certainement une circonstance de prescription peu fréquente, que ce soit dans les domaines de la Dermatologie, de la Rhumatologie et de la Gastroentérologie. Notre effectif demeure en effet relativement faible malgré la sollicitation du groupe multicentrique ResoPso qui représente 54 centres de recrutement potentiels répartis sur l'ensemble du territoire national. Il est probable également que ces effectifs faibles soient liés aux hésitations des prescripteurs qui se heurtent à l'absence de recommandations claires en cas d'indication d'une BT chez les patients aux antécédents d'hémopathies malignes.

Si la majorité de nos patients n'a pas présenté de récurrence de son hémopathie, ou si celle-ci est demeurée stable au cours du traitement par BT ou APR, 3 patients ont présenté néanmoins une progression de l'hémopathie maligne au cours du traitement.

Les 2 progressions observées sous BT concernaient un patient atteint d'une polyglobulie de Vaquez d'une part, et un patient atteint d'une thrombocythémie essentielle JAK2+ d'autre part. Le patient atteint de polyglobulie de Vaquez était suivi depuis plus de 10 ans lors de la transformation en myélofibrose. Or, une maladie de Vaquez ou une thrombocythémie essentielle pouvant évoluer vers une myélofibrose secondaire dans environ 10% des cas à 10 ans de suivi selon les études, il n'est dès lors pas certain que la BT ait pu jouer un rôle défavorable dans la progression de l'hémopathie.⁹⁹ Le deuxième patient souffrait d'une thrombocythémie essentielle qui s'est compliquée d'un AVC 9 mois après l'introduction de l'etanercept. La survenue de cet AVC a conduit à interpréter cet événement comme un signe évolutif de l'hémopathie. On peut cependant nuancer cette interprétation en indiquant que la thrombocythémie essentielle n'était pas traitée au moment de l'introduction de la BT et que les chiffres des plaquettes sont demeurés stables pendant les premiers mois du traitement par etanercept avant l'introduction de l'hydroxycarbamide (Hydrea®).

La progression sous APR concernait un patient atteint d'une LLC de grade A. L'évolution de la maladie vers une LLC de haut grade a motivé l'introduction d'un traitement par obinutuzumab et chlorambucil. Or, on sait que le risque d'évolution d'une LLC de grade A vers un grade B ou C indépendamment des traitements par BT ou APR est de 50 %.¹⁰⁰ Cet argument a sans doute poussé les hématologues à ne pas contre-indiquer la poursuite de l'APR chez ce patient.

Malgré une augmentation du risque infectieux chez les patients atteints d'hémopathies malignes, et particulièrement quand celles-ci sont considérées comme actives, la tolérance du

traitement par BT apparait raisonnable dans notre série de 16 patients après un délai médian de traitement de 16 mois. Deux patients ont présenté une infection herpétique cutanée récurrente, effet indésirable bien connu chez les patients traités par BT en dehors de tout antécédent de cancer ou d'hémopathie. Un autre patient a présenté successivement une prostatite aigue et une pneumopathie sous etanercept qui ont évolué favorablement après un arrêt transitoire de la BT. Aucune infection opportuniste ou à mycobactérie, ainsi qu'aucun sepsis grave n'a été relevé chez nos patients.

Par ailleurs, aucune complication infectieuse n'a été relevée chez les patients ayant reçu de l'APR. Ce résultat favorable va dans le sens des résultats de tolérance des études de phase III qui notent l'absence de différence significative avec le placebo concernant la survenue d'évènements infectieux, ces évènements étant par ailleurs exceptionnels et considérés comme peu sévères.¹⁰¹

L'efficacité des BT et de l'APR chez nos patients s'est révélée très satisfaisante alors qu'ils présentaient un psoriasis sévère non contrôlé par une ou plusieurs lignes de traitements systémiques classiques. Ce point est important à souligner car il s'agit de patients difficiles à prendre en charge car, en raison de leur hémopathie maligne, ils ne peuvent recevoir certains immunosuppresseurs utilisés habituellement en cas de psoriasis sévère.

2. Quand peut-on proposer une BT ou l'APR dans le traitement du psoriasis en cas d'antécédent d'hémopathie maligne ?

Nous ne pouvons à ce stade qu'émettre des hypothèses et en aucun cas donner de conclusions hâtives en raison du peu d'études cliniques disponibles à ce jour. Par ailleurs, étant donné que les antécédents d'hémopathie maligne chez nos patients ne concernent que certains types d'affections, il est très difficile de proposer un schéma valable pour l'ensemble des cas de figure.

Nous avons comparé les informations des données issues de la littérature avec celles recueillies dans notre étude afin d'envisager d'éventuelles stratégies thérapeutiques à adopter pour traiter un psoriasis par BT ou APR en fonction du type d'antécédent d'hémopathie maligne.

La majorité de nos propositions thérapeutiques concernent les patients aux antécédents de syndromes lymphoprolifératifs pour lesquels les données de la littérature sont plus fournies. Ils sembleraient qu'il n'existe pas d'effet péjoratif des anti-TNF α sur les voies de

signalisations des LLC. Bien au contraire puisque les anti-TNF α ont été envisagés pour le traitement des LLC.^{42,61} Les données de notre étude vont dans le sens d'une innocuité de l'utilisation des anti-TNF α , en cas d'antécédent de LLC de bon pronostic, car 2 LLC de bas grade sont restées stables après respectivement 2 ans et 4 ans de traitements par anti-TNF α . L'une d'entre elle, a même vu son taux de lymphocytes se normaliser sous infliximab, sans relation causale néanmoins prouvée en l'absence d'immunophénotypage réalisé. L'hypothèse d'une diminution de la population lymphocytaire B monoclonale de la LLC par l'infliximab demeure possible devant l'identification du TNF α dans certains travaux comme un médiateur de la transformation en lymphome de certaines LLC.⁴²

De la même façon, les données issues de l'étude de *Cutrona et al.* vont dans le sens du rôle anti-tumoral de l'inhibition de l'IL-23 sur les voies de signalisation des LLC.⁹⁵ La stabilité d'une LLC de grade A après un an de traitement par guselkumab chez un patient dans notre étude conforte cette hypothèse.

Concernant l'action de l'IL-17 sur les voies de signalisation du MM, les données issues de la recherche fondamentale ont permis à l'équipe de *Prabhala et al.* de réaliser une étude préclinique évaluant l'efficacité des anticorps anti IL-17A sur les cellules tumorales du MM dans un modèle murin.^{76,77} Cette étude montre une inhibition de la croissance tumorale via l'anti-IL-17A en inhibant la production d'IL-6 par les cellules stromales de la moelle osseuse, ainsi qu'une amélioration de l'atteinte osseuse du MM.⁷⁸ Dans notre étude, un patient était suivi pour un MM en rémission partielle depuis moins de 5 ans avant le début d'un traitement par secukinumab, et n'a pas présenté de récurrence de son MM après plus d'un an de traitement par anti-IL-17 (secukinumab puis ixekizumab).

Contrairement aux mises en garde de certains articles de la littérature quant à l'introduction d'un traitement par anti-TNF α et anti IL-12/23 en cas d'antécédent de lymphome^{89,96}, nous avons observé plusieurs indices encourageants pour ne pas contre-indiquer nécessairement l'utilisation des BT en cas d'antécédent de ce type d'hémopathie. D'une part, nous avons constaté la stabilité d'un lymphome B de la zone marginale de stade I, non traité, sous simple surveillance, pendant plus d'un an d'ustekinumab. D'autre part, nous avons noté l'absence de récurrence d'un lymphome T anaplasique à grandes cellules et d'un LH en rémission depuis moins de 5 ans au cours d'un traitement par ustekinumab après respectivement 7 et 12 mois. Par ailleurs, deux patients aux antécédents de LH en rémission depuis plus de 5 ans traités par anti-TNF α , n'ont pas présenté de récurrence après respectivement plus de 10 ans d'etanercept et 14 mois d'infliximab.

Les conclusions discordantes entre les résultats de la recherche fondamentale et nos observations en condition de vie réelle mériteraient d'autres études et incitent bien sûr à demeurer prudent sur l'utilisation des anti-TNF α et des anti-IL-12/23 en cas d'antécédent de lymphome.

Concernant les patients aux antécédents de SMP, les résultats de notre série apparaissent contradictoires: 2 patients ont présenté une progression d'un SMP sous secukinumab et etanercept, même si le lien entre la BT et cette progression peut être discutable comme nous l'avons vu, et 2 autres patients suivis pour une TE JAK2+ et une MV ont présenté une stabilité de leur hémopathie après plus de 4 ans de traitement par etanercept pour l'un et 2 ans pour l'autre. Ces résultats discordants et l'absence de données suffisantes dans la littérature ne nous permettent pas de dégager une stratégie thérapeutique adaptée par BT en cas d'antécédent de SMP.

Au vu des essais thérapeutiques publiés, l'utilisation de l'APR ne semble pas avoir d'impact sur les différentes lignées sanguines, et n'est pas associée au développement d'infections graves.^{8,102,103} Ces caractères lui confèrent une place privilégiée en cas d'hémopathie maligne encore évolutive à risque d'infection élevé. La littérature n'a étudié l'action de la PDE4 que sur les voies de signalisation des lymphomes via l'étude de *Suhasini et al.* qui a montré une action proangiogénique de la PDE4 dans les lymphomes B diffus à grandes cellules.⁹⁸ Nous n'avons pas de données sur les voies de signalisation des autres syndromes lymphoprolifératifs ou sur les SMP. Notre série de cas appuie ces résultats en faveur de l'absence d'effet péjoratif de l'utilisation de l'APR chez les patients aux antécédents de lymphome, en montrant l'absence de récurrence du lymphome chez 4 patients traités par APR.

Au total, concernant les patients aux antécédents de syndromes lymphoprolifératifs, les perspectives thérapeutiques se portent sur les anti-TNF α puis les anti-IL-23 en cas d'antécédent de LLC, les anti-IL-17 en cas d'antécédent de MM et les anti-PDE4 en cas d'antécédent de lymphomes.^{42,61,78,95,98} Nous ne pouvons pas conseiller l'utilisation des BT en cas d'antécédent de lymphome au vu des données défavorables issues de la recherche fondamentale, mais devant les résultats encourageants de notre série de cas, en cas d'absence d'alternative thérapeutique il ne semble pas déraisonnable de les utiliser avec précaution.

Concernant les patients aux antécédents de SMP, le peu de données dans la littérature et les résultats de notre étude ne permettent pas de conclure à une stratégie thérapeutique optimale.

Cependant, en cas de nécessité à l'introduction d'un traitement par BT, les anti-TNF α seront préférés aux autres BT et utilisés avec précaution.

Par ailleurs, aucun patient aux antécédents de SMD n'a été inclus dans notre étude alors que les données de la littérature plaident plutôt dans le sens d'une innocuité des anti-TNF α dans cette population.^{65,66}

3. Limites de l'étude

Notre population est hétérogène (tous les types d'hémopathies malignes et tous les types de traitements par BT ou APR) et demeure de faible effectif. La majorité des patients présentaient par ailleurs des antécédents d'hémopathies malignes de bon pronostic (SMP, LLC de bras grade, LH) et les résultats ne peuvent être extrapolés à des hémopathies au pronostic plus sombre. De plus, 7/21 patients étaient traités par BT ou APR depuis moins d'un an au moment de l'inclusion et un suivi sur un plus long terme de ces patients serait souhaitable afin de confirmer la bonne tolérance et l'efficacité des traitements employés.

VI. CONCLUSION

Notre série de cas a montré une bonne tolérance et efficacité des traitements par BT et APR sur le psoriasis chez les patients aux antécédents d'hémopathie maligne.

Au vu de nos résultats et des données de la littérature, différentes stratégies thérapeutiques sur l'utilisation des BT et de l'APR pourraient être envisagées concernant les patients suivis pour un psoriasis en cas d'antécédent d'hémopathie maligne.

Concernant les patients aux antécédents de syndromes lymphoprolifératifs, les possibilités thérapeutiques se portent sur les anti-TNF α et anti-IL-23 en cas d'antécédent de LLC, les anti-IL-17 en cas d'antécédent de MM. En cas d'antécédent de lymphome, l'APR semble être le traitement le plus adapté, et préférable en première intention aux traitements par BT, bien que notre série de cas laisse penser que leur utilisation est possible avec précaution en cas d'absence d'alternative thérapeutique.

Concernant les patients aux antécédents de SMP, le peu de données disponibles dans la littérature et les résultats de notre étude ne permettent pas de conclure à une stratégie thérapeutique optimale. Cependant, en cas de contre-indication à un traitement de première ligne et nécessité d'introduction d'un traitement par BT, les anti-TNF α seront préférés aux autres BT avec une surveillance rapprochée de l'hémopathie au décours.

Malgré ces données rassurantes concernant la tolérance, l'hétérogénéité de notre population et le peu de données disponibles nous incitent à utiliser les BT et l'APR avec précaution et de poursuivre les investigations sur de plus grandes cohortes.

VII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020; 156(3): 258-269.
- [2] Haute Autorité de Santé. SKYRIZI. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/201911/skyrizi_pic_ins_avis3_ct7924.pdf (page 30)
- [3] Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. APR, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 134-42.
- [4] Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. APR, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of APR in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:99-105.
- [5] Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 845-854.e5.
- [6] Peleva E, Exton LS, Kelley K, Kleyn CE, Mason KJ, Smith CH. Risk of cancer in patients with psoriasis on biological therapies: a systematic review. *Br J Dermatol* 2018; 178: 103-13.
- [7] Garcia-Doval I, Descalzo MA, Mason KJ, Cohen AD, Ormerod AD, Gómez-García FJ, et al. Cumulative exposure to biological therapy and risk of cancer in patients with psoriasis: a meta-analysis of Psonet studies from Israel, Italy, Spain, the U.K. and Republic of Ireland. *Br J Dermatol* 2018; 179: 863-71.
- [8] Crowley J, Thaçi D, Joly P, Peris K, Papp KA, Goncalves J, et al. Long-term safety and tolerability of APR in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥ 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 310-317.e1.
- [9] Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L, Avouac J, Baillet A, Belot A, et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé française. *Revue du Rhumatisme* 2013; 80: 459-66.
- [10] Askling J, Fahrback K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 119-30.

- [11] Burmester GR, Mease P, Dijkmans B a. C, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1863–9.
- [12] Gottlieb AB, Gordon K, Giannini EH, Mease P, Li J, Chon Y, et al. Clinical trial safety and mortality analyses in patients receiving etanercept across approved indications. *J Drugs Dermatol* 2011; 10: 289–300.
- [13] Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1895–904.
- [14] Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2886–95.
- [15] Askling J, Forged CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1421–6.
- [16] Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136–45.
- [17] LE Blay P, Mouterde G, Barnetche T, Morel J, Combe B. Short-term risk of total malignancy and nonmelanoma skin cancers with certolizumab and golimumab in patients with rheumatoid arthritis: metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2012; 39: 712–5.
- [18] Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1035–50.
- [19] Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C, et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005; 141: 861–4.
- [20] 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* 2012; 30: 756–64.
- [21] Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 699–703.

- [22] Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Glynn RJ, et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2757–64.
- [23] Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J, ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013; 346: f1939.
- [24] Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1087–93.
- [25] Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–85.
- [26] Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1177–83.
- [27] Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low ALS, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 497–503.
- [28] Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318: 1679–86.
- [29] Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Mercer LK, Hyrich KL, Symmons DPM, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 755–63.
- [30] Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester G-R, Krummel-Lorenz B, Demary W, et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R5.
- [31] de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: A systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 133–40.
- [32] Mercer LK, Low ASL, Galloway JB, Watson KD, Lunt M, Symmons DPM, et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72: 143–4.

- [33] Kahn JS, Casseres RG, Her MJ, Dumont N, Gottlieb AB, Rosmarin D. Treatment of Psoriasis with Biologics and APR in Patients with a History of Malignancy: A Retrospective Chart Review. *J Drugs Dermatol* 2019; 18: 387-90.
- [34] Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277-94.
- [35] Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177: 628-36.
- [36] Amatore F, Villani A-P, Tauber M, Viguier M, Guillot B, French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 464-83.
- [37] Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, de Lima M, Hosing C, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood* 2004; 104: 649-54.
- [38] Uberti JP, Ayash L, Ratanatharathorn V, Silver S, Reynolds C, Becker M, et al. Pilot trial on the use of etanercept and methylprednisolone as primary treatment for acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 680-7.
- [39] Balkwill F. TNF α in promotion and progression of cancer. *Cancer and Metastasis Reviews* 2006; 25: 409-16.
- [40] Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 361-71.
- [41] Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003; 4: 565-73.
- [42] Ferrajoli A, Keating MJ, Manshouri T, Giles FJ, Dey A, Estrov Z, et al. The clinical significance of tumor necrosis factor-alpha plasma level in patients having chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1215-9.
- [43] Lichtenstein A, Berenson J, Norman D, Chang MP, Carlile A. Production of cytokines by bone marrow cells obtained from patients with multiple myeloma. *Blood* 1989; 74: 1266-73.
- [44] Cozzolino F, Torcia M, Aldinucci D, Rubartelli A, Miliani A, Shaw AR, et al. Production of interleukin-1 by bone marrow myeloma cells. *Blood* 1989; 74: 380-7.
- [45] Carter A, Merchav S, Silvian-Draxler I, Tatarsky I. The role of interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in human multiple myeloma. *Br J Haematol* 1990; 74: 424-31.
- [46] Klein B, Zhang XG, Lu ZY, Bataille R. Interleukin-6 in human multiple myeloma. *Blood* 1995; 85: 863-72.

- [47] Filella X, Blade J, Guillermo AL, Molina R, Rozman C, Ballesta AM. Cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 α) and soluble interleukin-2 receptor as serum tumor markers in multiple myeloma. *Cancer Detect Prev* 1996; 20: 52–6.
- [48] Jourdan M, Tarte K, Legouffe E, Brochier J, Rossi JF, Klein B. Tumor necrosis factor is a survival and proliferation factor for human myeloma cells. *Eur Cytokine Netw* 1999; 10: 65–70.
- [49] Verhoef GE, De Schouwer P, Ceuppens JL, Van Damme J, Goossens W, Boogaerts MA. Measurement of serum cytokine levels in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1992; 6: 1268–72.
- [50] Musto P, Matera R, Minervini MM, Checchia-de Ambrosio C, Bodenizza C, Falcone A, et al. Low serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-1 beta in myelodysplastic syndromes responsive to recombinant erythropoietin. *Haematologica* 1994; 79: 265–8.
- [51] Stasi R, Brunetti M, Bussa S, Conforti M, Martin LS, La Presa M, et al. Serum levels of tumour necrosis factor- α predict response to recombinant human erythropoietin in patients with myelodysplastic syndrome. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 197–201.
- [52] Koike M, Ishiyama T, Tomoyasu S, Tsuruoka N. Spontaneous cytokine overproduction by peripheral blood mononuclear cells from patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia. *Leuk Res* 1995; 19: 639–44.
- [53] Alexandrakis M, Coulocheri S, Xylouri I, Ganotakis E, Eliakis P, Karkavitsas N, et al. Elevated serum TNF- α concentrations are predictive of shortened survival in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. *Haematologia (Budap)* 1998; 29: 13–24.
- [54] Lai HY, Brooks SA, Craver BM, Morse SJ, Nguyen TK, Haghighi N, et al. Defective negative regulation of Toll-like receptor signaling leads to excessive TNF α in myeloproliferative neoplasm. *Blood Adv* 2019; 3: 122–31.
- [55] Rae C, Langa S, Tucker SJ, MacEwan DJ. Elevated NF- κ B responses and FLIP levels in leukemic but not normal lymphocytes: reduction by salicylate allows TNF-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12790–5.
- [56] Li J, Sejas DP, Zhang X, Qiu Y, Nattamai KJ, Rani R, et al. TNF- α induces leukemic clonal evolution ex vivo in Fanconi anemia group C murine stem cells. *J Clin Invest* 2007; 117: 3283–95.
- [57] Halftack GG, Elboim M, Gur C, Achdout H, Ghadially H, Mandelboim O. Enhanced In Vivo Growth of Lymphoma Tumors in the Absence of the NK-Activating Receptor NKp46/NCR1. *The Journal of Immunology* 2009; 182: 2221–30.
- [58] Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1215–28.

- [59] Catrina AI, Trollmo C, Klint E af, Engstrom M, Lampa J, Hermansson Y, et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: Extended report. *Arthritis & Rheumatism* 2005; 52: 61–72.
- [60] Nocturne G, Boudaoud S, Ly B, Pascaud J, Paoletti A, Mariette X. Impact of anti-TNF therapy on NK cells function and on immunosurveillance against B-cell lymphomas. *J Autoimmun* 2017; 80: 56–64.
- [61] Tsimberidou A-M, Thomas D, O'Brien S, Andreeff M, Kurzrock R, Keating M, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein Enbrel in patients with refractory hematologic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 50: 237–42.
- [62] Tsimberidou AM, Waddelow T, Kantarjian HM, Albitar M, Giles FJ. Pilot study of recombinant human soluble tumor necrosis factor (TNF) receptor (p75) fusion protein (TNFR: Fc; Enbrel) in patients with refractory multiple myeloma: increase in plasma TNF alpha levels during treatment. *Leuk Res* 2003; 27: 375–80.
- [63] Kast RE. Evidence of a mechanism by which etanercept increased TNF-alpha in multiple myeloma: new insights into the biology of TNF-alpha giving new treatment opportunities--the role of bupropion. *Leuk Res* 2005; 29: 1459–63.
- [64] Boula A, Voulgarelis M, Giannouli S, Katrinakis G, Psyllaki M, Pontikoglou C, et al. Effect of cA2 anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndromes. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3099–108.
- [65] Scott BL, Ramakrishnan A, Fosdal M, Storer B, Becker P, Petersdorf S, et al. Anti-thymocyte globulin plus etanercept as therapy for myelodysplastic syndromes (MDS): a phase II study. *Br J Haematol* 2010; 149: 706–10.
- [66] Scott BL, Ramakrishnan A, Storer B, Becker PS, Petersdorf S, Estey EH, et al. Prolonged responses in patients with MDS and CMML treated with azacitidine and etanercept. *Br J Haematol* 2010; 148: 944–7.
- [67] Steensma DP, Mesa RA, Li C-Y, Gray L, Tefferi A. Etanercept, a soluble tumor necrosis factor receptor, palliates constitutional symptoms in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia: results of a pilot study. *Blood* 2002; 99: 2252–4.
- [68] Mitre H, Marcelli C, Leporrier M. Infliximab in chronic myelogenous leukemia. *Leuk Res* 2007; 31: 418–9.
- [69] Fossiez F, Djossou O, Chomar P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 2593–603.
- [70] van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai T-F, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75: 83-98. e4.

- [71] Blanco FJ, Möricke R, Dokoupilova E, Coddling C, Neal J, Andersson M, et al. Secukinumab in Active Rheumatoid Arthritis: A Phase III Randomized, Double-Blind, Active Comparator- and Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017; 69: 1144–53.
- [72] Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36: 50–5.
- [73] Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients with Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results from a Phase III Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1020–9.
- [74] Lacour J-P, Paul C, Jazayeri S, Papanastasiou P, Xu C, Nyirady J, et al. Secukinumab administration by autoinjector maintains reduction of plaque psoriasis severity over 52 weeks: results of the randomized controlled JUNCTURE trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 847–56.
- [75] Han Y, Ye A, Bi L, Wu J, Yu K, Zhang S. Th17 cells and interleukin-17 increase with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci* 2014; 105: 933–42.
- [76] Prabhala RH, Pelluru D, Fulciniti M, Prabhala HK, Nanjappa P, Song W, et al. Elevated IL-17 produced by Th17 cells promotes myeloma cell growth and inhibits immune function in multiple myeloma. *Blood* 2010; 115: 5385–92.
- [77] Noonan K, Marchionni L, Anderson J, Pardoll D, Roodman GD, Borrello I. A novel role of IL-17-producing lymphocytes in mediating lytic bone disease in multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 3554–63.
- [78] Prabhala RH, Fulciniti M, Pelluru D, Rashid N, Nigroiu A, Nanjappa P, et al. Targeting IL-17A in multiple myeloma: a potential novel therapeutic approach in myeloma. *Leukemia* 2016; 30: 379–89.
- [79] Zhang Z, Li X, Guo J, Xu F, He Q, Zhao Y, et al. Interleukin-17 enhances the production of interferon- γ and tumour necrosis factor- α by bone marrow T lymphocytes from patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol* 2013; 90: 375–84.
- [80] Kordasti SY, Afzali B, Lim Z, Ingram W, Hayden J, Barber L, et al. IL-17-producing CD4⁺ T cells, pro-inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome. *British Journal of Haematology* 2009; 145: 64–72.
- [81] Allegra A, Alonci A, Bellomo G, D'Angelo A, Granata A, Russo S, et al. Evaluation of interleukin-17 serum levels in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Tumori* 2009; 95: 404–5.
- [82] Boveri E, Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Arcaini L, et al. Bone marrow microvessel density in chronic myeloproliferative disorders: a study of 115 patients with clinicopathological and molecular correlations. *Br J Haematol* 2008; 140: 162–8.

- [83] Panteli K, Bai M, Hatzimichael E, Zagorianakou N, Agnantis NJ, Bourantas K. Serum levels, and bone marrow immunohistochemical expression of, vascular endothelial growth factor in patients with chronic myeloproliferative diseases. *Hematology* 2007; 12: 481–6.
- [84] Yang Z-Z, Novak AJ, Ziesmer SC, Witzig TE, Ansell SM. Malignant B cells skew the balance of regulatory T cells and TH17 cells in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 2009; 69: 5522–30.
- [85] Yousefi M, Movassaghpour AA, Shamsasenjan K, Ghalamfarsa G, Sadreddini S, Jadidi-Niaragh F, et al. The skewed balance between Tregs and Th17 in chronic lymphocytic leukemia. *Future Oncol* 2015; 11: 1567–82.
- [86] Kono M, Sakurai T, Okamoto K, Nagai T, Komeda Y, Kashida H, et al. Usefulness of Ustekinumab for Treating a Case of Myelodysplastic Syndrome-associated Inflammatory Bowel Disease. *Intern Med* 2019; 58: 2029–33.
- [87] Yang B, Kang H, Fung A, Zhao H, Wang T, Ma D. The Role of Interleukin 17 in Tumour Proliferation, Angiogenesis, and Metastasis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 623759.
- [88] Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova J-L, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* 2015; 21: 719–29.
- [89] Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133–46.
- [90] Colombo MP, Trinchieri G. Interleukin-12 in anti-tumor immunity and immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13: 155–68.
- [91] Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 836–48.
- [92] Airolidi I, Di Carlo E, Cocco C, Sorrentino C, Fais F, Cilli M, et al. Lack of IL-12rb2 signaling predisposes to spontaneous autoimmunity and malignancy. *Blood* 2005; 106: 3846–53.
- [93] Street SEA, Trapani JA, MacGregor D, Smyth MJ. Suppression of lymphoma and epithelial malignancies effected by interferon gamma. *J Exp Med* 2002; 196: 129–34.
- [94] Gangemi S, Allegra A, Pace E, Alonci A, Ferraro M, Petrungaro A, et al. Evaluation of interleukin-23 plasma levels in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Cell Immunol* 2012; 278: 91–4.
- [95] Cutrona G, Tripodo C, Matis S, Recchia AG, Massucco C, Fabbi M, et al. Microenvironmental regulation of the IL-23R/IL-23 axis overrides chronic lymphocytic leukemia indolence. *Sci Transl Med* 2018; 10(428): eaal1571.
- [96] Cocco C, Di Carlo E, Zupo S, Canale S, Zorzoli A, Ribatti D, et al. Complementary IL-23 and IL-27 anti-tumor activities cause strong inhibition of human follicular and diffuse large B-cell lymphoma growth in vivo. *Leukemia* 2012; 26: 1365–74.

- [97] Fiche info - OTEZLA - Base de données publique des médicaments
https://ec.europa.eu/health/documents/community_register/2020/20200408147790/anx_147790_fr.pdf (page 21)
- [98] Suhasini AN, Wang L, Holder KN, Lin A-P, Bhatnagar H, Kim S-W, et al. A phosphodiesterase 4B-dependent interplay between tumor cells and the microenvironment regulates angiogenesis in B-cell lymphoma. *Leukemia* 2016; 30: 617–26.
- [99] Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol* 2014; 27: 141–53.
- [100] Jacque N, Leblond V. Chronic lymphocytic leukemia. *Presse Med* 2019; 48: 807–15.
- [101] Papp K, Reich K, Leonardi CL, Kircik L, Chimenti S, Langley RGB, et al. APR, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of APR in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 37–49.
- [102] Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 1 - Systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 645–69.
- [103] Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke W-H, Dressler C, Gaskins M, et al. S3 Guideline for the treatment of psoriasis vulgaris, update - Short version part 2 - Special patient populations and treatment situations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 806–13.

VIII. ANNEXES

1. Fiche de recueil de données



Traitement par biothérapie ou apremilast chez les patients atteints de psoriasis en cas d'antécédent d'hémopathie maligne en rémission ou évolutive

Nom du centre:

Initiale du nom (1 lettre), Initiale prénom (1 lettre) :

Date d'inclusion :.../.../....

Données démographiques

- Age :.....ans

- Homme ☐ Femme ☐

- Antécédents principaux :

.....

.....

.....

.....

Psoriasis

- Age de début :ans

- Type prédominant du psoriasis : en plaques ☐ en goutte. ☐
palmo-plantaire ☐ palmo-plantaire pustuleux ☐
pustuleux généralisé ☐

- Rhumatisme psoriasique : Oui ☐ Non ☐

- Traitements systémiques antérieurs hors biothérapies ou apremilast :

- ☐ Aucun
- ☐ Méthotrexate
- ☐ Ciclosporine (Néoral®)
- ☐ Azathioprine (Imurel®)
- ☐ Mycophénolate Mofétil (Cellcept®)
- ☐ Photothérapie
- ☐ Acitrétine (Soriatane®)

Autre :

- Évaluation de la sévérité à l'introduction de la biothérapie/apremilast

PASI :...../72

BSA :%

PGA :..... (blanchi= 0; quasi blanchi= 1; léger= ; modéré= 3; sévère= 4; très sévère= 5)

DLQI:...../30

Hémopathie (cf. Annexes si besoin +/- se rapprocher de l'hématologue référent)

Date de découverte de l'hémopathie :/.../.... ou Âge à la découverte de l'hémopathie :.....ans

Type d'hémopathie / Évaluation au diagnostic :

1. Syndromes lymphoprolifératifs

1.1 ☐ Lymphome

Type histologique :.....

Classifications des différents types de lymphomes :

Stade de Ann-Arbor (pour presque tous les lymphomes)	Classification de Murphy (lymphome de Burkitt)	Classification TNM (lymphome digestif et lymphome cutané primitif)

Scores pronostiques :

Résultats du score propre à chaque type de lymphome :

Total (nombre de points)=point(s)

Rajouter si : lymphome B diffus à grandes cellules ou lymphome folliculaire ou lymphome à cellules du manteau ou lymphome de la zone marginale ou lymphome cérébral primitif :

Faible risque ☐ Risque intermédiaire ☐ Risque élevé ☐

1.2 ☐ LLC

Stade (classification de Binet): A ☐ B ☐ C ☐

Score pronostique LLC-IPI :point(s)

1.3 ☐ Maladie de Waldenström

Dosage du pic monoclonal lors de la découverte :.....g/L

Score pronostique IPI : Faible ☐ Intermédiaire ☐ Élevé ☐

1.4 ☐ Myélome

1.4.a ☐ Myélome multiple

Type d'immunoglobuline : IgG ☐ IgM ☐ IgA ☐ IgE ☐

Dosage du pic monoclonal au diagnostic :.....g/L

1.4.b ☐ Myélome multiple à chaînes légères

Dosage chaînes légères libres kappa :mg/L

Dosage chaînes légères libres lambda :mg/L

Rapport Kappa/Lambda :.....

1.4.c ☐ Myélome multiple pauci-sécrétant

Taux de chaînes légères libres urinaires :mg/L

Pour tous les types de myélomes :

Critères CRAB : oui ☐ non ☐

Score pronostique ISS : Stade 1 ☐ Stade 2 ☐ Stade 3 ☐

2. Syndrome myéloprolifératif (SMP)

☐ Maladie de Vaquez

☐ Thrombocyémie essentielle

☐ Myélofibrose primitive

☐ Leucémie myéloïde chronique : en phase chronique ☐ phase accéléré ☐ phase blastique ☐

3. Syndrome myélodysplasique (SMD)

Primaire ☐ Secondaire ☐

Type (Classification OMS) :

Score pronostique IPSS : Favorable ☐ Intermédiaire ☐ Défavorable ☐

4. Leucémie aigue

4.1 ☐ LAM Primaire ☐ Secondaire ☐ Type :...

Index pronostique de la MRC : Favorable ☐ Intermédiaire ☐ Défavorable ☐

4.2 ☐ LAL B ☐ T ☐

Anomalies cytogénétiques : Oui ☐ Non ☐ Si oui le(s)quel(s) :

Biologie moléculaire : Oui ☐ Non ☐ Si oui le(s)quel(s):.....

Si LAL B : Chromosome Philadelphie : Oui ☐ Non ☐

Traitement et statut de l'hémopathie avant Biothérapie/Apremilast

Traitement(s) de l'hémopathie avant début de la biothérapie ou apremilast : Oui ☐ Non ☐

Si oui le(s)quel(s) :...

.....

Greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Oui ☐ Non ☐ Si oui : allogreffe ☐ autogreffe ☐ Date :/.../....

Traitement en cours lors l'introduction de la biothérapie ou apremilast : Oui ☐ Non ☐

Si oui, le(s)quel(s) ?.....

Statut de l'hémopathie avant début du traitement par biothérapie ou apremilast :

☐ En rémission → Si oui, > 5 ans : Oui ☐ Non ☐

☐ Stable

☐ En progression

Biothérapie/Apremilast

- Date du début de la 1^{ère} biothérapie/apremilast : .../.../....

	Cause de l'arrêt	Durée (mois)	Dernière biothérapie
Etanercept	☐	/...../	☐
Infliximab	☐	/...../	☐
Adalimumab	☐	/...../	☐
Ustekinumab	☐	/...../	☐
Ixekizumab	☐	/...../	☐
Secukinumab	☐	/...../	☐
Brodalumab	☐	/...../	☐
Guselkumab	☐	/...../	☐
Apremilast	☐	/...../	☐

Traitement concomitant pour le psoriasis : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, le(s)quel(s) :

Efficacité de la biothérapie ou de l'apremilast

Score lors de la dernière consultation au cours du traitement par biothérapie ou apremilast :

Date de la dernière visite : .../.../...

PASI :/72

BSA :%

PGA : (blanchi= 0; quasi blanchi= 1; léger= ; modéré= 3; sévère= 4; très sévère= 5)

DLQI:...../30

Évènement(s) indésirable(s) survenu(s) au cours du traitement par Biothérapie ou Apremilast

Complications infectieuses au cours du traitement par biothérapie ou apremilast:

Aucune ☐

- Infection N° 1 : Type de l'infection.....Date: /.../...

Grade de sévérité : (léger: 1; modéré: 2; grave: 3; très grave: 4)

Traitement du psoriasis en cours :...

- Infection N° 2 : Type de l'infection: Date : /.../....

Grade de sévérité: ... (léger: 1; modéré: 2; grave: 3; très grave: 4)

Traitement du psoriasis en cours :...

- Infection N° 3 : Type de l'infection: Date : .../.../...

Grade de sévérité : (léger: 1; modéré: 2; grave: 3; très grave: 4)

Traitement du psoriasis en cours :...

Transfusions reçues au cours du traitement par biothérapie :

Oui ☐ Non ☐

Autre(s) évènement(s) : Date : .../.../...

Traitement du psoriasis en cours :

Description:...

Evolution de l'hémopathie au cours du traitement par Biothérapie/Apremilast

Date des dernières nouvelles : .../.../...

Statut évolutif de la maladie pendant le traitement par biothérapie ou apremilast :

- ☐ En rémission
- ☐ Stable
- ☐ En progression :

- Si Lymphome : le patient a-t-il reçu un traitement pour le lymphome au cours du traitement par biothérapie ou apremilast ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, le(s)quel(s) ?

.....

- Si LLC : le patient a-t-il reçu un traitement pour la LLC au cours de traitement par biothérapie ou apremilast ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, le(s)quel(s)?.....

Ou transformation en lymphome de haut grade : Oui ☐ Non ☐

- Si Myélome : dosage du pic monoclonal :g/L
 Apparition de critères CRAB : Oui ☐ Non ☐
 le patient a-t-il reçu un traitement pour le myélome au cours du traitement par
 biothérapie ou apremilast ? Oui ☐ Non ☐
 Si oui, le(s)quel(s) ?.....

- Si SMP ou SMD : le patient a-t-il reçu un traitement pour l'hémopathie au cours du
 traitement par biothérapie ou apremilast ? Oui ☐ Non ☐
 Si oui, le(s)quel(s) ?
 Ou acutisation en LAM : Oui ☐ Non ☐

- Cette progression a-t-elle été responsable de l'arrêt du traitement par biothérapie ?
 Oui ☐ Non ☐

Remarques libres :

.....

.....

2. Classifications et scores pronostiques des hémopathies malignes

Table des matières

I. SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS	64
A. LYMPHOMES.....	64
SCORES PRONOSTIQUES.....	66
LYMPHOME DE HODGKIN	66
LYMPHOME T PÉRIPHÉRIQUE.....	66
LYMPHOME B DIFFUS À GRANDES CELLULES	67
LYMPHOME FOLLICULAIRE	67
LYMPHOME À CELLULES DU MANTEAU	68
LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE	68
LYMPHOME CÉRÉBRAL PRIMITIF	68
B. LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC).....	69
C. MALADIE DE WALDENSTRÖM.....	70
D. MYÉLOME.....	70
II. SYNDROME MYÉLOPROLIFÉRATIF (SMP).....	71
LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC).....	71
III. SYNDROME MYÉLODYSPLASIQUE (SMD).....	72
IV. LEUCÉMIES AIGUES	73

I. Syndromes Lymphoprolifératifs

A. Lymphomes

CLASSIFICATION DE ANN ARBOR → (pour quasi tous les lymphomes)

La classification de Ann Arbor est la classification classique pour presque tous les lymphomes, à l'exception du lymphome de Burkitt, du lymphome digestif et du lymphome primitif cutané.

Pour le lymphome de Burkitt on utilise la classification de Murphy et pour le lymphome digestif et le lymphome primitif cutané la classification TNM propre à chacun.

Pour chaque type de lymphome, il existe un score pronostique distinct.

Stade	Forme	Atteinte ganglionnaire
<i>I</i>	<i>Limitée</i>	<i>Unique ou groupe adjacent</i>
<i>II</i>	<i>Limitée</i>	<i>Deux aires ou plus du même côté du diaphragme</i>
<i>II avec forte masse</i>	<i>Limitée ou avancée selon l'histologie</i>	<i>II + critère de masse</i>
<i>III</i>	<i>Avancée</i>	<i>Atteinte de part et d'autre du diaphragme ou sus diaphragmatique + splénique</i>
<i>IV</i>	<i>Avancée</i>	<i>Atteinte extranodale non contiguë</i>

CLASSIFICATION DE MURPHY → Lymphome de Burkitt

Stade 1	Atteinte d'un groupe ganglionnaire unique ou tumeur unique extraganglionnaire, à l'exclusion d'une atteinte du médiastin ou de l'abdomen.
Stade 2	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme. Une ou deux tumeurs extraganglionnaires avec ou sans envahissement ganglionnaire régional d'un seul côté du diaphragme. Tumeur digestive primitive localisée (complètement résécable par une chirurgie limitée), sans atteinte ou avec atteinte du premier relais ganglionnaire mésentérique seulement et complètement réséquée.
Stade 3	Deux tumeurs extra-lymphatiques ou plus de part et d'autre du diaphragme. Toutes les tumeurs primitives intra-thoraciques. Toutes les tumeurs étendues primitives intra-abdominales.
Stade 4	Toutes les tumeurs extraganglionnaires et/ou ganglionnaires s'accompagnant d'un envahissement de la moelle osseuse et/ou du système nerveux central.

CLASSIFICATION TNM → Lymphomes cutanés primitifs

T	1	Lésion cutanée unique a. Diamètre < 5cm b. Diamètre > 5cm
	2	Lésions cutanées multiples limitées à une région du corps ou à deux régions contiguës a. Zone atteinte <15cm b. Entre 15 et 30cm c. > 30cm
	3	Atteinte cutanée disséminée a. Atteinte de deux régions non contiguës b. ≥ 3 régions atteintes
N	0	Pas d'atteinte ganglionnaire
	1	Atteinte d'un seul ganglion dans l'aire de drainage des lésions cutanées
	2	Atteinte ≥ deux ganglions dans l'aire de drainage ou atteinte d'un ganglion périphérique en dehors de l'aire de drainage
	3	Atteinte ganglionnaire centrale
M	0	Pas d'atteinte extra-cutanée ni extra-ganglionnaire
	1	Atteinte viscérale

CLASSIFICATION TNM de PARIS → Lymphomes digestifs

T	1	Limité à la muqueuse (T1m) ou à la sous muqueuse (T1sm)
	2	Infiltre la muscularis propria ou la sous séreuse
	3	Infiltre la séreuse sans envahissement des structures adjacentes
	4	Envahissement des structures ou organes adjacents
N	0	Pas d'envahissement ganglionnaire
	1	Atteinte des ganglions régionaux
	2	Atteinte des ganglions abdominaux en dehors des aires de drainage
	3	Atteinte des ganglions extra-abdominaux
M	0	Pas de dissémination extra-nodale
	1	Atteinte multifocale et séparée du tube digestif
	2	Atteinte non contiguë d'organes extradiigestifs non lymphoïdes
B	0	Pas d'atteinte médullaire
	1	Infiltration lymphomateuse de la moelle

SCORES PRONOSTIQUES

Lymphome de Hodgkin

Chaque item vaut 1 point :

Si stade Ann Arbor 1 ou 2 - **Échelle EORTC** :

- Médiastin/Thorax à la radiographie pulmonaire $> 0,35$
- ≥ 4 aires ganglionnaires atteintes
- Symptômes B (B: évolutivité clinique (fièvre $>38^{\circ}\text{C}$ $> 8\text{J}$ / sueurs / amaigrissement $>10\%$ sur 6 mois) et VS ≥ 30
- Pas de symptômes B et VS ≥ 50
- Age ≥ 50 ans

TOTAL

Si stade Ann Arbor 3 ou 4 – **Score de Hasenclaver** :

- Albuminémie $< 40\text{g/L}$
- Hémoglobine $< 10,5\text{ g/dL}$
- Sexe masculin
- Stade Ann Arbor IV
- Age ≥ 45 ans
- Leucocytes $\geq 15\text{ G/L}$
- Lymphocytes $< 0,6\text{G/L}$ ou $< 8\%$ des leucocytes

TOTAL

Lymphome T périphérique

Facteurs de risque avec 1 point par facteur :

- Age > 60 ans
- LDH $\geq$ normale
- Index OMS ≥ 2
- Envahissement médullaire

TOTAL

Lymphome B diffus à grandes cellules

Index pronostique International (IPI) : 1 point par item

- Age > 60ans
- LDH > normale
- Index OMS ≥ 2
- Stade Ann Arbor III/IV
- Nombre de site extraganglionnaire >1

TOTAL

	<i>Score</i>
<i>Faible risque</i>	<i>0 -1</i>
<i>Faible risque intermédiaire</i>	<i>2</i>
<i>Haut risque intermédiaire</i>	<i>3</i>
<i>Haut risque</i>	<i>4-5</i>

Lymphome folliculaire

Index pronostique : Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) :

1 point par item :

- Age > 60ans
- Stade Ann Arbor III/IV
- Hb < 12g/dL
- LDH > normale
- Nombre de sites ganglionnaires > 4

TOTAL

	<i>Score</i>
<i>Faible</i>	<i>0 -1</i>
<i>Intermédiaire</i>	<i>2</i>
<i>Haut risque</i>	<i>≥ 3</i>

Lymphome à cellules du manteau

Score MIPI simplifié : (The Mantle cell lymphoma International Prognostic Index)

Points	Age	Indice OMS	LDH	GB (G/L)
0	< 50	0 -1	< 0,67	< 6,7
1	50 - 59		0,67 - 0,99	6,7 - 9,99
2	60 - 69	2 - 4	1 - 1,49	10 - 14,99
3	≥ 70		≥ 1,5	≥ 15

TOTAL

	Score
<i>Faible</i>	0 -3
<i>Intermédiaire</i>	4-5
<i>Haut risque</i>	≥6

Lymphome de la zone marginale

Facteurs de risque avec 1 point par facteur :

- Hémoglobine < 12 g/dL
- LDH > normale
- Albuminémie < 35g/L

TOTAL

	Score
<i>Faible</i>	0
<i>Intermédiaire</i>	1
<i>Haut risque</i>	≥2

Lymphome cérébral primitif

Facteurs de risque avec 1 point par facteur :

- Age > 60ans
- LDH > normale
- Index OMS ≥ 2
- Protéinorachie augmentée
- Localisation profonde

TOTAL

	Score
<i>Faible</i>	0 -1
<i>Intermédiaire</i>	2-3
<i>Haut risque</i>	≥4

B. Leucémie lymphoïde chronique

Classification de Binet:

		Hémoglobine	Plaquettes
Stade A	< 3 aires ganglionnaires superficielles envahies	≥ 10 g/dL	≥ 100G/L
Stade B	≥ 3 aires ganglionnaires superficielles envahies		
Stade C	Indifferent	< 10g/dL	< 100G/L

Score pronostique: **LLC-IPI**:

Facteurs	Statut	Score (points)
Statut TP53	délété ou muté	4
Statut mutationnel IGHV	Non muté	2
B2 microglobuline	≥ 3,5mg/l	2
Clinique	Binet B ou C	1
Age	≥ 65ans	1

TOTAL

C. Maladie de Waldenström

Index pronostique international – ISS

1 point par item

- Age >65ans
- Hémoglobine < 11,5g/dL
- Plaquettes $\leq$ 100G/L
- B2 microglobuline > 3mg/L
- Composant monoclonal > 70g/L

TOTAL

	Facteurs
<i>Faible</i>	<i>< 65 ans et 0 ou 1 facteur</i>
<i>Intermédiaire</i>	<i>>65ans et 1 ou 2 facteurs</i>
<i>Haut risque</i>	<i>Plus de 2 facteurs</i>

D. Myélome

Il est important de noter pour chaque type de myélome respectivement : le type et le dosage du pic monoclonal au diagnostic pour le myélome multiple, le dosage des chaînes légères libres sériques et le rapport kappa/lambda pour le myélome à chaînes légères et le dosage des chaînes légères libres urinaires (protéinurie de Bence-Jones) pour le myélome pauci-sécrétant.

Le caractère symptomatique du myélome dont dépend l'indication du traitement repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères CRAB) :

C : hypercalcémie

R : Insuffisance Rénale

A : Anémie

B : atteinte osseuse (Bone)

Norme calcémie corrigée : 2,2 à 2,6 mmol/L

Insuffisance rénale : Clairance de la créatinine selon Cockcroft < 90 ml/min,

Norme Hg pour la femme < 12 g/dL et pour homme <13 g/dL

Le score pronostique utilisé pour le myélome est le **score ISS** (international staging system).

Score pronostique international (ISS) :

Stade 1	B2 microglobuline < 3,5 mg/L Albumine $\geq$ 35g/L
Stade 2	Aucun critère pour stade 1 ou 3
Stade 3	B2 microglobuline > 5,5 mg/L

II. Syndrome myéloprolifératif (SMP)

- Maladie de Vaquez
- Thrombocytémie essentielle
- Splénomégalie myéloïde ou Myélofibrose primitive
- Leucémie myéloïde chronique : en phase chronique, accélérée ou blastique.

Il est nécessaire de classer les leucémies myéloïdes chroniques en fonction du taux de blastes dans le sang ou la moelle afin d'évaluer le statut évolutif de la LMC.

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Stades évolutifs de la LMC

Phase chronique	Phase accélérée	Phase blastique
Absence d'argument pour la phase accélérée ou blastique	Blastes > 15 % (moelle ou sang) ou Blastes + précurseurs granuleux > 30 % (moelle ou sang)	Blastes > 30 % (moelle ou sang)

III. Syndrome myélodysplasique (SMD)

Pour les syndromes myélodysplasiques, il peut s'agir d'un syndrome myélodysplasique primaire ou secondaire. On utilise la classification OMS qui permet de distinguer différents types de syndromes myélodysplasiques.

Le pronostic est évalué en fonction du score pronostique IPSS (International Prognosis Scoring System) qui comprend le pourcentage de blastes au myélogramme, le nombre de lignées cytopéniques à l'hémogramme et les anomalies cytogénétiques.

Classification OMS :

- SMD avec dysplasie sur une lignée
- SMD avec dysplasie multilignée
- SMD avec sidéroblastes en couronne
- SMD avec del(5q) isolée
- SMD avec excès de blastes
- SMD inclassables

Index pronostic **IPSS** :

Score	0	0,5	1	1,5	2
Blastes médullaires (%)	<5	5-10		11-20	21-30
Cytogénétique	Y isolé del(5q) isolée del(20q) isolée Caryotype normal	Autres anomalies	Caryotype complexe Anomalies du 7		
Cytopénies	0-1	2-3			

TOTAL

Selon score IPSS :

	Score
Faible	0
Intermédiaire 1	0,5-1
Intermédiaire 2	1,5-2
Élevé	>= 2,5

IV. Leucémies aiguës

Pour les leucémies aiguës, il est nécessaire d'identifier s'il s'agit d'une leucémie aigue myéloblastique ou lymphoblastique, primaire ou secondaire à un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique (pour les LAM).

Le score pronostique pour les leucémies aiguës myéloblastiques est l'index pronostic cytogénétique de la MRC (Medical Research Council).

Les principaux facteurs pronostiques pour les leucémies aiguës lymphoblastique sont les analyses cytogénétiques et la biologie moléculaire.

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Classification FAB : LAM 0-7

- LAM0 avec différenciation minimale
- LAM1 avec ébauche de différenciation
- LAM2 avec signe de différenciation > 10% des blastes
- LAM 3 : promyélocytaire
- LAM 4 : myélomonocytaire
- LAM 5 : monocytaire
- LAM 6 : erythroleucémie
- LAM 7 : mégacaryoblastique

Index pronostic cytogénétique du MRC : selon présence d'anomalies génétiques particulières : Pour toutes les LAM sauf la LAM3

Groupe pronostique	Anomalies cytogénétiques ou moléculaires
Favorable	t(8 ;21)(q22 ;q22) ; RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13 ;1q22) ou t(16 ;16)(p13.1 ;q22) ; CBFB-MYH11 NPM1 muté sans FLT2-ITD (caryotype normal) CEBPA muté (caryotype normal)
Intermédiaire 1	NPM1 muté et FLT3-ITD (caryotype normal) NPM1 non muté et FLT3-ITD (caryotype normal) NPM1 non muté et sans FLT3-ITD (caryotype normal)
Intermédiaire 2	t(9 ;11)(p22 ;q23) ; MLLT3-MLL Anomalies cytogénétiques non considérées comme favorables ou défavorables
Défavorable	inv(3)(q21 ;q26.2) ou t(3 ;3)(q21 ;q26.2) ; RPN1-EVI1 t(6 ;9)(p23 ;q24) ; DEK-NUP214 t(v ;11)(v ;q23) ; MLL réarrangé Monosomie 5 ou del(5q) ; monosomie 7, anomalie (17p) ; caryotype complexe

Döhner H et al, Blood, 2010

Traitement du psoriasis par biothérapies et apremilast en cas d'antécédent d'hémapathie maligne en rémission ou évolutive : une série de cas.

RÉSUMÉ

Introduction : Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des biothérapies (BT) (anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL-12/23, anti-IL-23) et de l'apremilast (APR) ne contient aucune contre-indication concernant les patients atteints de psoriasis aux antécédents d'affections hématologiques malignes. Cependant, les différentes recommandations incitent à la prudence en l'absence de données suffisantes dans la littérature. Il n'existe aucun retour d'expérience sur le risque de récurrence ou d'évolution des hémapathies malignes quelles qu'elles soient, chez les patients traités par BT ou APR pour un psoriasis.

Méthode : Nous avons réalisé une étude nationale observationnelle rétrospective multicentrique via le Groupe d'Étude RESOPSO afin de décrire la tolérance et l'efficacité des BT et de l'APR à partir d'une série de patients atteints de psoriasis et avec un antécédent d'hémapathie maligne en rémission ou évolutive.

Résultats : Nous avons inclus 21 patients aux antécédents d'hémapathies malignes (5 LLC, 5 LNH, 4 LH, 2 TE, 3 MV, 1 MM et 1 MW), d'âge moyen 63 ans, traités pour un psoriasis par BT ou APR depuis plus de 2 ans en moyenne pour la majorité d'entre eux, avec une durée médiane de traitement de 16 mois sous BT et de 6 mois sous APR. Les patients présentaient soit des hémapathies malignes évolutives (12/21), soit en rémission depuis moins de 5 ans (6/21) ou depuis plus de 5 ans (3/21). Nous avons observé pour la majorité des patients l'absence de récurrence, ou de progression de l'hémapathie maligne au cours des traitements par BT/APR. Seulement 3 patients ont présenté une progression de leur hémapathie, dont 2 sous BT et 1 sous APR, sans retentissement sur la poursuite de ces traitements.

Conclusion : Les résultats de notre série de cas montrent une bonne tolérance et efficacité des traitements par BT ou APR utilisés pour un psoriasis en cas d'antécédents d'hémapathies malignes. Malgré ces données rassurantes, il semble nécessaire de poursuivre les investigations sur de plus grandes cohortes.

Mots-clés : Biothérapie-Apremilast-Hémapathie maligne-Psoriasis

Treatment of psoriasis with biologics and apremilast in patients with haematological malignancy in remission or progressive: a series of cases.

ABSTRACT

Introduction: The Summary of Product Characteristics (SPC) for biologic treatments (BT) (anti-TNF α , anti-IL-17, anti-IL-12/23, anti-IL-23) and Apremilast (APR) does not contain any contraindication for patients with a history of haematological malignancies. However, the various recommendations call for caution. There has been no feedback on the risk of recurrence or progression of any malignant hematologic disease in patients treated with BT or APR for psoriasis.

Method: We performed a national retrospective multicenter observational study via the RESOPSO network in order to describe the tolerance and efficacy of BT and APR in a series of patients with psoriasis and a history of haematological malignancy in remission or progression.

Results: We included 21 patients with a history of hematologic malignancies (5 CLL, 5 LNH, 4 LH, 2 TE, 3 MV, 1 MM and 1 WM), treated for psoriasis with BT or APR for more than 2 years in average for the majority of them. Median duration of treatment 16 months under BT and 6 months under APR. The patients presented either progressive hematologic malignancies (12/21), or were in remission for less than 5 years (6/21) or were in remission for more than 5 years (3/21). In the majority of patients, we observed the absence of recurrence, or progression of haematological malignancy during treatment with BT/APR. Only 3 patients presented a progression of their hematological disease, including 2 under BT and 1 under APR, without impact on the continuation of these treatments.

Conclusion: Our case series demonstrates good tolerance and efficacy of BT or APR treatments used for psoriasis in the case of history of haematological malignancies. Despite reassuring data, it seems necessary to continue investigations on larger cohorts.

Keywords: Biotherapy-Apremilast- haematological malignancy-Psoriasis