

## I Interview

# Cancer, psoriasis et traitements du psoriasis en 12 questions

Une interview de E. BEGON<sup>1</sup> et E. ARCHIER<sup>2</sup>

**Psoriasis et cancer. Cancer et psoriasis. Cette question ne vient pas naturellement à l'esprit. Pourtant, au travers de la prise en charge de plus en plus complexe de cette affection, par le biais des effets secondaires potentiels des molécules utilisées, cette question s'impose de plus en plus souvent dans notre pratique.**

**Qu'il s'agisse des traitements les plus anciens (photothérapie) ou les plus modernes (biothérapies), la problématique des cancers au cours du psoriasis est devenue une question récurrente. Quel risque néoplasique encourt un patient traité par telle ou telle molécule ? Comment le prévenir, le dépister, le diminuer ? C'est notamment l'objet de cet article qui est présenté au lecteur à la façon d'une interview en 12 questions essentielles.**

### Existe-t-il un risque plus élevé de cancer solide ou d'hémopathie au cours du psoriasis ?

Le psoriasis, plus qu'une maladie de peau, est une maladie inflammatoire globale faisant intervenir plusieurs interleukines impliquées dans les différentes étapes de la carcinogénèse (transformation cellulaire, prolifération, angiogénèse).

Une prévalence plus élevée de cancers solides a été observée dans certaines maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la maladie de Crohn. Toutefois, l'association psoriasis et cancer reste controversée.

Les nombreuses études rétrospectives à ce sujet sont contradictoires. Elles peinent notamment à déterminer si le risque néoplasique un peu plus élevé observé est attribuable au psoriasis lui-même ou plutôt aux comorbidités et habitudes (tabagisme, surpoids, prise d'alcool) ainsi qu'aux traitements reçus (photothérapie, ciclosporine). Or, on sait la prévalence élevée de la consommation d'alcool et de tabac chez les patients psoriasiques.

L'exposition à ces deux facteurs de risque contribue donc très probablement au léger surrisque de cancer solide observé, notamment de néoplasie des voies aérodigestives supérieures et du poumon au cours du psoriasis [1].

S'agissant du rôle des traitements, il existe une corrélation forte entre risque de carcinome spinocellulaire et photothérapie, débutant notamment après une exposition cumulative supérieure à 150 séances [2]. Le risque est très élevé au-dessus de 350 séances et persiste longtemps après leur arrêt. Le risque accru de mélanome après photothérapie est moins significatif et plus controversé ; il n'apparaît que si la dose cumulative de puvathérapie est importante. Plusieurs études négatives montrent l'absence de rôle délétère du méthotrexate (MTX) et de la ciclosporine quant au risque de néoplasie solide.

Seul le risque de lymphome apparaît légèrement augmenté sous méthotrexate, mais il existe un biais de confusion possible avec les lymphomes T cutanés psoriasiformes. Pour la ciclosporine seule, un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire est montré, surtout lorsqu'elle est associée à la photothérapie et à d'autres immunosuppresseurs.

### Existe-t-il un risque de néoplasie solide ou hématologique plus élevé au cours du psoriasis traité par biothérapie ?

Le risque néoplasique a été particulièrement surveillé depuis l'introduction des biothérapies anti-TNF, notamment du fait de l'action antitumorale de cette cytokine pro-inflammatoire

(*Tumour necrosis factor*). L'interaction du TNF et des processus de carcinogénèse est en fait plus complexe et ambiguë que le nom de cette cytokine ne le laisse à penser [3]. Dans plusieurs pays, durant de longues années, de larges études de cohorte ont analysé l'incidence des cancers solides en comparant les patients traités par anti-TNF et ceux traités par d'autres immunosuppresseurs ou en se fondant sur les registres en population générale. Le risque de cancer ne semble pas être augmenté en cas d'anti-TNF utilisé seul, sans traitement immunosuppresseur concomitant.

Toutes les études menées à ce jour sur ce sujet se sont révélées négatives en dehors du risque de cancer cutané. Par exemple, dans une méta-analyse de 71 essais mondiaux portant sur l'adalimumab (23 458 patients) et comprenant 3 010 patients psoriasiques, le risque d'événement pour 100 patients traités pendant 1 an est de 0,2 pour les cancers, hors cancers cutanés (risque équivalent à celui de la population générale) [4].

### Quelles investigations à la recherche d'une néoplasie avant prescription d'une biothérapie ?

Les investigations avant introduction d'une biothérapie visent non seulement à rechercher une infection latente mais également une néoplasie non diagnostiquée. Les investigations seront adaptées à l'âge, au sexe et aux habits. Elles ne diffèrent pas de celles recommandées par le 3<sup>e</sup> Plan cancer pour la population tout-venant. Elles incluent donc une mammographie tous les 2 ans après 50 ans, un frottis cervicovaginal tous les 3 ans entre 25 et 65 ans, et un Hemocult tous les 2 ans entre 50 et 74 ans. Tout autre examen sera orienté par la clinique : examen ORL chez le fumeur, coloscopie en cas d'antécédent familial de cancer du colon, etc. L'examen cutané de dépistage sera attentif.

### Existe-t-il un surrisque de cancer cutané sous biothérapie ?

Si, comme nous l'avons vu, le surrisque de néoplasie solide hors dermatologie peut être considéré comme nul ou très faible, il n'en est pas de même pour les cancers cutanés [5]. Le dermatologue est ainsi au premier plan concernant l'examen attentif de ses propres patients psoriasiques mais également la surveillance des anti-TNF prescrits par d'autres spécialités.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce surrisque n'existe pas uniquement dans le psoriasis/rhumatisme psoriasique par le biais éventuel de la recherche d'exposition solaire et de la photothérapie. Un surrisque faible de carcinome cutané hors mélanome a été montré dans une large étude de cohorte menée sur 15 789 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde,

en particulier ceux traités par anti-TNF (*hazard ratio* global de 1,19 et *hazard ratio* sous anti-TNF très significatif de 1,97) [6]. Un surrisque de mélanome invasif est également observé dans cette population [7].

### Sachant ce risque un peu plus élevé de cancer cutané sous biologiques, devons-nous réfléchir autrement à la succession des traitements ? Comment surveiller nos patients ?

Sans doute devons-nous sortir de nos schémas habituels de progression et d'intensification thérapeutique chez les patients de phototype à risque. Un jeune patient traité actuellement pour un psoriasis modéré à sévère recevra probablement une biothérapie au cours de son suivi. Le risque cumulatif de la ciclosporine et de la photothérapie vis-à-vis du cancer cutané est donc à considérer. Afin d'assurer ce dépistage cutané, nous devons surveiller nos patients annuellement, et tous les 6 mois lorsqu'ils sont particulièrement à risque (phototypes I-II, puvathérapie, ciclosporine).

### Que faire en cas de survenue d'un cancer cutané sous biothérapie ?

L'attitude dépend bien évidemment du type de cancer. En cas de carcinome basocellulaire, le traitement pourra être poursuivi après traitement chirurgical du carcinome. En cas de carcinome spinocellulaire, aucune attitude simple ne peut être proposée. La reprise d'un traitement tiendra compte des critères de mauvais pronostic (topographie, invasion en profondeur, type histologique, engainements périnerveux...) et requerra l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncodermatologie.

Le mélanome est la situation la plus problématique. On sait le lien de ce cancer avec l'immunité : le TNF a été utilisé comme agent antinéoplasique dans les chimiothérapies sur membre isolé perfusé, et les immunothérapies anti-CTLA4 et anti-PD1 sont le traitement actuel des formes métastatiques *BRAF* sauvages ou *BRAF* mutées après l'échec de la bithérapie ciblée. Les recommandations du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) incitent à la plus grande prudence dans le cas du mélanome, cancer à haut risque de micrométastases sans traitement curatif au stade IV. Mais aucune attitude rigide n'est proposée selon l'indice de Breslow dans ces recommandations. Si le mélanome *in situ* n'est pas une contre-indication formelle, le mélanome invasif est probablement une contre-indication formelle à vie au vu de la balance bénéfique/risque car nous n'avons que peu de données sur son potentiel évolutif sous traitement selon l'indice de Breslow ou l'ancienneté de la lésion.

## Interview

**Si un patient éligible à une biothérapie a un antécédent de cancer solide, quel délai faut-il respecter entre la rémission du cancer et l'introduction d'une biothérapie ? Et les cancers sont-ils tous les mêmes ? Devons-nous être plus stricts pour les cancers à risque de micrométastases (mélanome, cancer du sein) ?**

En cas d'antécédent de cancer solide depuis moins de 5 ans (hors carcinomes cutanés), l'instauration d'un traitement par anti-TNF n'est pas recommandée. Cependant, en cas de cancer localisé, en l'absence d'alternative thérapeutique, son instauration pourra se discuter en accord avec le spécialiste concerné ou un cancérologue et après information du patient.

En cas d'antécédent de cancer solide depuis plus de 5 ans et présumé guéri, il est possible d'instaurer un traitement anti-TNF. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ce traitement en cas de cancer à fort risque de micrométastases (cancer du sein et mélanome notamment, *cf. ci-dessus*).

**Quelle attitude avoir si un cancer survient au cours d'un traitement par anti-TNF ?**

En cas de découverte d'un cancer solide sous anti-TNF, l'arrêt de l'anti-TNF est recommandé (hors basocellulaire). La reprise du traitement anti-TNF est contre-indiquée dans les 5 ans suivant la mise en rémission du cancer. Cependant, en cas de cancer localisé et en l'absence d'alternative thérapeutique, sa reprise avant ce délai pourra se discuter en accord avec le spécialiste concerné ou un cancérologue et après information du patient (recommandations du CRI) [8].

**Existe-t-il des études qui nous informent sur le risque de récurrence chez des patients traités par biologiques et ayant eu un cancer dans le passé ?**

Quelques études se sont interrogées à ce sujet. Les résultats sont rassurants dans une étude suédoise de cohorte comparant les patientes avec antécédent de cancer du sein selon qu'elles sont ou non traitées par anti-TNF pour leur polyarthrite rhumatoïde. Il n'existait pas, dans cette population de 240 patientes suivies en moyenne pendant 5 ans, de surrisque de récurrence de cancer du sein [9].

Le registre allemand RABBIT portant sur la polyarthrite rhumatoïde n'a pas mis en évidence de différence en cas d'antécédent néoplasique chez les patients, qu'ils soient traités par anti-TNF ou par d'autres immunomodulateurs (DMARDs [*Disease-modifying antirheumatic drugs*]) [10]. Le registre anglais qui a étudié 293 patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde

avec antécédent de néoplasie depuis plus de 5 ans aboutit à la même conclusion avec un recul de suivi de 3 ans [11].

**Nous avons parlé du risque de cancer et des biothérapies anti-TNF, mais qu'en est-il de la biothérapie anti-IL12/23 ustékinumab ? A-t-elle un profil de tolérance différent ?**

L'ustékinumab agit plus en aval, principalement sur la voie des lymphocytes Th17. Par son respect de la boucle d'activation du TNF $\alpha$ , il pourrait théoriquement avoir un moindre impact sur l'immunité antitumorale. Les études prospectives de tolérance à long terme issues des études princeps ne montrent aucun signe d'alerte concernant les néoplasies solides, y compris les cancers cutanés [12]. Mais ces résultats sont en partie biaisés car aucun patient avec néoplasie antérieure n'était inclus. Plus informatif est le registre américain en vie réelle PSOLAR portant sur plus de 12 000 patients suivis depuis plus de 8 ans (plus de 4 000 recevant l'ustékinumab) qui ne montre également aucun surrisque [13].

Contrairement aux anti-TNF, il n'est pas mentionné de contre-indication à l'instauration d'un traitement par ustékinumab en cas d'antécédent de cancer dans la RCP du produit. Cependant, la prudence reste de mise et, dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas légitime de prescrire l'ustékinumab chez un patient ayant un antécédent néoplasique datant de moins de 5 ans.

**Le MTX est-il contre-indiqué en cas de cancer solide récent ?**

Le méthotrexate (MTX) est un agent antinéoplasique utilisé notamment à fortes doses dans les hémopathies lymphoïdes. Une molécule qui lui est très proche – le pemetrexed Alimta – est utilisée dans le cancer bronchique. Plusieurs études n'ont pas mis en évidence d'effet délétère vis-à-vis des néoplasies solides. Le méthotrexate n'est pas contre-indiqué en cas d'antécédent de cancer solide ou d'hémopathie même récente. En accord avec l'oncologue traitant ou l'onco-hématologue, il peut même être fréquemment prescrit pour la prise en charge d'un psoriasis sévère chez un patient ayant une néoplasie évolutive.

**Dans le cas où les investigations préthérapeutiques mettent en évidence une gammopathie monoclonale, les biothérapies sont-elles contre-indiquées ?**

La découverte fortuite d'un pic monoclonal sans autre signe de myélome (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) est fréquente : elle concerne 3 % des sujets

de plus de 50 ans. Le risque d'évolution vers un myélome est estimé à 1 % par an. Une étude rétrospective sur l'impact des biologiques dans la survenue ou l'aggravation d'une MGUS a été menée par le Groupe d'Études Multicentriques (GEM) de ResoPso et a inclus 443 patients [14]. Les résultats de cette étude sont rassurants. Il n'existe pas d'évidence d'un impact des biothérapies anti-TNF et anti-IL12/23 sur l'apparition de gammopathies monoclonales ou leur profil évolutif. Suivant les recommandations du CRI, il est préconisé de réaliser une électrophorèse des protides sériques avant l'introduction d'une biothérapie. En cas de survenue d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée stable, il pourra être justifié de poursuivre l'anti-TNF, en concertation avec l'hématologue. Une électrophorèse des protides sériques sera contrôlée régulièrement chez les patients porteurs d'une gammopathie monoclonale.

<sup>1</sup> Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.

<sup>2</sup> Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Poupard C, Brenaut E, Horreau C *et al.* Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27 Suppl 3:36-46.
2. STERN RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:553-562
3. LEBREC H, PONCE R, PRESTON BD *et al.* Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. *Curr Med Res Opin*, 2015;31:557-574.
4. BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-524.
5. RAASHOU P, SIMARD JF, HOLMQVIST M *et al.* ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumor necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*, 2013;346:f1939.
6. CHAKRAVARTY EF, MICHAUD K, WOLFE F. Skin cancer, rheumatoid arthritis and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*, 2005;32:2130-2135.
7. RAASHOU P, SIMARD JF, ASKER HAGELBERG C *et al.* ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumor necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*, 2016;352:i262.
8. GOËB V, ARDIZZONE M, ARNAUD L *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé. *Revue du Rhumatisme*, 2013;80:459-466.
9. RAASHOU P, FRISELL T, ASKLING J. ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:2137-2143.
10. STRANGFELD A, HIERSE F, RAU R *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.
11. DIXON WG, WATSON KD, LUNT M *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;62:755-763.
12. PAPP KA, GRIFFITHS CE, GORDON K *et al.* Long term safety of ustekinumab in patient with moderate to severe psoriasis: final results from 5 years follow up. *Br J Dermatol*, 2013;168:844-854.
13. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
14. LIEGEON AL, MAHE E, BEGON E *et al.* GEMRESOPSO. Development of monoclonal gammopathy under biotherapy in psoriasis: a French multicenter retrospective study. *Eur J Dermatol*, 2016; 26:75-81.

E. Begon a déclaré des conflits d'intérêts avec les laboratoires Pfizer, Abbvie, Janssen, Novartis et Celgène. E. Archier a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.