

# Lymphome et vitiligo chez un patient psoriasique traité par adalimumab

*Lymphoma and vitiligo in psoriatic patient treated with adalimumab*

BENDOUD L., ELFAQYR I., HOCAR O. et AMAL S.

Service de Dermatologie, CHU Mohammed VI, Marrakech

Laboratoire Bioscience et Santé FMPM

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique touchant 1 à 2 % de la population générale. Ces dernières années, l'arrivée de biothérapies a bouleversé la prise en charge de cette pathologie. Les anti-TNF $\alpha$  en constituent le traitement de première intention, permettant une rémission complète avec une amélioration de la qualité de vie. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires.

**Observation :** Un patient de 50 ans, sans antécédents, suivi pour psoriasis vulgaire compliqué d'érythrodermie, a reçu du méthotrexate puis de l'adalimumab devant la résistance thérapeutique. L'évolution est marquée par l'apparition d'un lymphome non hodgkinien nécessitant une chimiothérapie avec installation progressive d'un vitiligo généralisé.

**Discussion :** Les anti-TNF $\alpha$  sont des anticorps monoclonaux, indiqués dans plusieurs pathologies rhumatismales, intestinales et dermatologiques. Récemment, il a été montré que l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  augmente le risque de maladie lymphoproliférative et pourrait être incriminée dans la genèse du vitiligo.

**Conclusion :** Le rôle de l'anti-TNF $\alpha$  dans la survenue d'un cancer est peu clair, d'où la nécessité d'évaluer bénéfices et risques avant son utilisation.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 528-530

Doi : 10.30637/2022.21-036

## ABSTRACT

**Background:** Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting 1-2% of the general population. In recent years, the advent of biotherapy revolutionized its management. Anti-TNF $\alpha$  drugs are the first-line treatment, allowing a complete remission with an improvement in quality of life. However, they are not without side effects.

**Observation:** A 50-year-old patient, with no previous history, followed for psoriasis vulgaris complicated by erythroderma, received methotrexate and then adalimumab for therapeutic resistance. The evolution was marked by appearance of a non-Hodgkin's lymphoma requiring chemotherapy with the progressive installation of a generalized vitiligo.

**Discussion:** Anti-TNF $\alpha$  drugs are monoclonal antibodies directed against TNF $\alpha$ , indicated in several rheumatic, intestinal and dermatological diseases. Recently, the use of anti-TNF $\alpha$  has been shown to increase the risk of lymphoproliferative disease and may even be implicated in the genesis of vitiligo.

**Conclusion:** The role of anti-TNF $\alpha$  in the development of cancer is unclear, hence the need to assess the benefits and risks before use.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 528-530

Doi : 10.30637/2022.21-036

**Key words :** psoriasis, lymphoma, vitiligo, adalimumab

## INTRODUCTION

Le psoriasis est une maladie érythémato-squameuse chronique, caractérisée par une hyperprolifération kératinocytaire due à plusieurs facteurs : génétiques, environnementaux, immunitaires. Son association à des néoplasies est documentée dans la littérature, surtout en cas d'atteinte sévère nécessitant un traitement immunosuppresseur. Le méthotrexate, la ciclosporine sont les plus utilisés et les plus incriminés dans la genèse de lymphome. Quant aux anti-TNF $\alpha$ , ils sont décrits comme

responsables de complications infectieuses et d'un risque élevé de néoplasie.

Le vitiligo est une maladie auto-immune, caractérisée par une destruction mélanocytaire. Récemment, il a été montré que les anti-TNF $\alpha$  pourraient déclencher le vitiligo. Nous rapportons une observation de psoriasis chez un patient de sexe masculin, traité par méthotrexate et adalimumab et qui a développé un lymphome non hodgkinien puis un vitiligo généralisé.

## OBSERVATION

Un patient de 50 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, est suivi pour psoriasis en plaque sévère ayant évolué vers une érythrodermie psoriasique (PASI=39, DLQI=26). Il a reçu plusieurs traitements (Dermocorticoïdes de classe forte et Méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine pendant 7 mois) sans amélioration. La décision thérapeutique a été d'introduire l'adalimumab dont il a reçu la première injection à la dose de 80 mg puis 40 mg tous les 15 jours pendant 2 mois. L'évolution est marquée par le blanchiment total des lésions, mais faute de moyens, il n'a reçu que trois injections. Par la suite, il a développé une nouvelle poussée de son psoriasis, pour laquelle, il a repris les injections de méthotrexate à la dose de 15 mg/semaine.

Neuf mois plus tard, il a présenté une dysphagie persistante traitée à plusieurs reprises comme angine sans amélioration. Une biopsie de l'amygdale objectivait un lymphome non hodgkinien à grandes cellules de type B. Le PET-CT (tomographie par émission de positrons) montrait plusieurs foyers hypermétaboliques. La décision thérapeutique a été d'arrêter le méthotrexate et de démarrer la chimiothérapie selon le protocole R-CHOP. Lors de la première séance, l'examen clinique notait la présence de quelques lésions achromiques de vitiligo.

L'évolution est marquée par la régression des foyers actifs sur le PET-CT au bout de 4 séances de R-CHOP et par la rémission complète du psoriasis, avec apparition de vitiligo (figure).

Dix mois après le diagnostic de lymphome, le patient est déclaré en rémission complète de son lymphome, avec persistance des lésions de vitiligo et réapparition du psoriasis.

## DISCUSSION

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, évoluant par poussées-rémissions et touchant 1 à 2 % de la population générale. Le choix thérapeutique dépend de la sévérité de la maladie. Le traitement des formes légères est essentiellement topique, basé sur les dermocorticoïdes, la vitamine D topique, les rétinoïdes topiques ou les kératolytiques. Le traitement des formes modérées à sévères est constitué par des moyens physiques comme la photothérapie et par des immunosuppresseurs comme le méthotrexate, la ciclosporine et les rétinoïdes. Dernièrement, la biothérapie a prouvé son efficacité dans les formes résistantes.

Les anti-TNF $\alpha$  ont été les premiers utilisés pour un psoriasis sévère ou un rhumatisme psoriasique, avec de meilleurs résultats. Actuellement, les anti-IL-17, les anti-IL 12/23, constituent le premier choix thérapeutique en dermatologie, vu leur efficacité et leurs effets secondaires qui restent minimes contrairement aux anti-TNF $\alpha$  qui sont connus pour leurs complications infectieuses, néoplasiques ou immunitaires. Récemment, l'apremilast pourrait également être utilisé dans le psoriasis modéré à

sévère, dont le mécanisme d'action est l'inhibition de la phosphodiésterase 4.

L'association entre psoriasis et néoplasie est bien documentée dans la littérature<sup>1</sup>. Une étude publiée par Kamstrup *et al.* a montré que le risque de lymphomes est augmenté chez les patients ayant un psoriasis sévère par rapport à la population générale, sans différence significative dans le groupe psoriasique avec ou sans traitements immunosuppresseurs<sup>2</sup>.

Cette association peut être expliquée, d'une part par le fait que ces deux affections partageraient les mêmes facteurs génétiques et environnementaux, avec apparition d'un clone dominant de lymphocytes suite à une activation chronique ; et d'autre part par le rôle surajouté des immunosuppresseurs (méthotrexate, ciclosporine, biothérapie).

Les anti-TNF $\alpha$  sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor*), cytokine libérée lors des états inflammatoires chroniques. Il constitue la clé de la physiopathologie de plusieurs maladies auto-inflammatoires, en particulier le psoriasis. Plusieurs études se sont intéressées à l'évaluation du risque de malignité chez les patients sous anti-TNF $\alpha$ , avec des résultats différents. Par exemple, plusieurs cas cliniques ont rapporté l'apparition de lymphome sous adalimumab<sup>3-5</sup>. Des séries ont montré que les patients psoriasiques ont un risque élevé de développer des cancers cutanés non mélaniques par rapport à la population générale<sup>6</sup>. L'incidence des cancers varie selon les indications, le type d'étude, le type de cancer et la molécule choisie parmi les anti-TNF $\alpha$ <sup>6</sup>.

### Figure

Vitiligo généralisé.



## CONCLUSION

Le vitiligo est une dermatose auto-immune fréquente, touchant 0,5 % à 1 % de la population générale, caractérisée par une dépigmentation cutanée suite à un déficit ou à une dysfonction mélanocytaire. Son association avec le psoriasis a été rapportée pour la première fois en 1955 par Selenyi<sup>7</sup>. Ce lien pourrait s'expliquer par la présence de certains facteurs communs entre ces deux pathologies, qu'ils soient immunitaires ou génétiques. L'apparition du vitiligo sous biothérapie a été rapportée dans la littérature. J Min Bae *et al.* a montré un risque de développer le vitiligo, multiplié par deux dans le groupe des malades sous anti-TNF $\alpha$ , par rapport à ceux qui étaient sous traitements conventionnels<sup>8</sup>. Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été proposées. *In vivo*, l'augmentation des taux d'antigènes majeurs libérés lors de l'apoptose chez les patients recevant les anti-TNF $\alpha$  conduit à une production accrue d'auto-anticorps. Une autre théorie suggère qu'il y a un déséquilibre dans la réponse cytotoxique des cellules T, qui serait responsable de la persistance des cellules B auto-réactives<sup>9</sup>.

Cette observation est particulière par l'apparition à la fois de lymphome et de vitiligo après l'utilisation d'adalimumab chez un patient psoriasique, d'où l'intérêt de mener de larges études prospectives chez les patients psoriasiques sous anti-TNF $\alpha$ .

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Beatty AO, Gelfand JM. The risk of cancer in patients with psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2016;152:28-90. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4847>.
2. Kamstrup MR, Skov L, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2018;178:1435-6. <https://doi.org/10.1111/bjd.16245>.
3. Alballa N, Alyousef A, Alamari A, Alhumidi AA, Zayed MA, Zeitouni L *et al.* Hodgkin's lymphoma in a patient on adalimumab treatment for psoriasis. *AME Case Rep.* 2018;2. <https://doi.org/10.21037/acr.2018.12.01>.
4. Nosotti L, Baiocchini A, Bonifati C, Visco-Comandini U, Mirisola C, Del Nonno F. Unusual case of B cell lymphoma after immunosuppressive treatment for psoriasis. *World J Hepatol.* 2015;7:814-8. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i5.814>.
5. Hruska CJ, Bertoli RJ, Young YD, Burkhart PH, Googe PB. Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma in a patient receiving adalimumab. *JAAD Case Rep.* 2015;1:56-9. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2014.12.006>.
6. Chen Y, Friedman M, Liu G, Deodhar A, Chu C-Q. Do tumor necrosis factor inhibitors increase cancer risk in patients with chronic immune-mediated inflammatory disorders? *Cytokine.* 2018;101:78-88. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.09.013>.
7. Selenyi A. [Vitiligo and psoriasis on the same side with syringomyelia]. *Borgyogy Venerol Sz.* 1955;9:94-6.
8. Bae JM, Kim M, Lee HH, Kim KJ, Shin H, Ju HJ *et al.* Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: a 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):768-74. doi: 10.1016/j.jid.2017.11.012. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29175284..
9. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Simultaneous bullous pemphigoid and vitiligo associated with adalimumab therapy in a patient with psoriasis vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 2020;11:229-31. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_53\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_53_19).

Travail reçu le 18 mai 2021 ; accepté dans sa version définitive le 9 septembre 2021.

### CORRESPONDANCE :

L. BENDAOU  
CHU Med VI

Service de Dermatologie  
Marrakech, Maroc, 40000

E-mail: laylabendaoud@gmail.com