

# Lymphomes et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : facteurs de risque et impact sur la prise en charge

## *Lymphoproliferative disorders in Inflammatory Bowel Diseases*

Mathieu Uzzan<sup>(1)</sup>, Gilles Boschetti<sup>(2)</sup>, Gildas Phelip<sup>(2)</sup>, Marion Chauvenet<sup>(2)</sup>, Xavier Roblin<sup>(3)</sup>, Bernard Flourié<sup>(2)</sup>, Stéphane Nancey<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Beaujon, Service de Gastroentérologie et Assistance Nutritive, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Université Paris VII, Clichy, France

<sup>2</sup> Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Service de Gastroentérologie, 69495 Pierre-Bénite, France ; Centre International de Recherche en Infectiologie, INSERM U1111, Lyon, France ; Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

<sup>3</sup> CHU de Saint-Etienne, Service de gastroentérologie, Saint-Etienne, France

e-mail : <stephane.nancey@chu-lyon.fr>

### Résumé

Le lymphome survient rarement au cours de l'évolution d'une maladie inflammatoire intestinale (MICI). Son incidence est cependant légèrement plus élevée chez les patients ayant une maladie de Crohn par rapport à celle de la population générale. Un sexe masculin et un âge avancé en constituent des facteurs de risque. Le sur-risque semble principalement lié à la prise de thiopurines, pouvant être à l'origine de lymphomes de type lymphome de l'immunodéprimé, liés à l'EBV. L'inflammation locale non contrôlée apparaît également comme un facteur de risque comme en témoigne l'incidence accrue de lymphomes primitifs intestinaux chez les patients ayant une MICI. Le lien entre la prise anti-TNF $\alpha$  en monothérapie et la survenue de lymphomes a longtemps été débattu dans les MICI mais de nouvelles données françaises récemment publiées par l'ANSM sont en faveur d'un sur-risque spécifiquement induit par les anti-TNF $\alpha$ . Les données concernant le méthotrexate sont issues de la polyarthrite rhumatoïde et plaident en faveur de l'absence de risque accru de lymphome. Par ailleurs, nous ne disposons d'aucun signal alarmant vis-à-vis des nouvelles biothérapies même si les données de suivi relatives à ces nouvelles molécules sont limitées. Bien qu'exceptionnels, des cas de lymphomes T hépatospléniques semblent survenir, particulièrement chez les hommes jeunes traités par combothérapie (anti-TNF et thiopurines). De manière similaire, les très rares lymphoproliférations post-monoonucléose infectieuse invitent à la prudence quant à la prescription des thiopurines chez l'homme jeune séronégatif pour l'EBV. Outre la nécessité d'arrêter tout immunosuppresseur, le traitement des lymphomes survenant au décours d'une MICI ne diffère pas de celui des lymphomes classiques. Le choix des traitements de la MICI dans les suites d'un lymphome doit être discuté de manière pluridisciplinaire et ceux-ci doivent être adaptés individuellement.

■ **Mots clés** : lymphome, immunosuppression, MICI

### Abstract

*Lymphoproliferative disorders (LD) in patients with inflammatory bowel diseases (IBD) have emerged as a major concern for both patients and physicians. While it remains a rare event, their frequency is higher in Crohn's disease patients compared to the general population. A male gender and an advanced age have been established as risk factors. It is also well established that thiopurines are*

Pour citer cet article : Uzzan M, Boschetti G, Phelip G, Chauvenet M, Roblin X, Flourié B, Nancey S. Lymphomes et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : facteurs de risque et impact sur la prise en charge. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 266-276. doi : 10.1684/hpg.2018.1589

**HEPATO-GASTRO  
et Oncologie digestive**

Tirés à part : S. Nancey

*associated with an increased risk of LD through their immunosuppressive effect, promoting EBV-associated post-transplant-like lymphoproliferations. Local inflammation might be also a risk factor evidenced by the increased incidence of primary intestinal LD in IBD patients. To date, no clear and independent association between anti-TNF use and LD has been shown in IBD. A recent study from the French national administrative health database including 200,000 IBD patients, established with a high level of evidence, that the use of anti-TNF $\alpha$  in monotherapy was associated with an increased risk of LD. Very scarce data are currently available on new biologics, however there is currently no red flag for an increased risk of induced-LD. Although very rare, hepatosplenic T cell lymphoma appears to occur mainly in young male receiving combotherapy (anti-TNF and thiopurines). Similarly, post-mononucleosis lymphoproliferations should lead the physician to act cautiously regarding prescription of thiopurines in young males seronegative for EBV. The treatment of the lymphoma in IBD patients is similar to that in patients without IBD and should include withdrawal of any immunosuppressant agent. Therapeutic strategy for IBD patients with prior LD have to be individually tailored and based on multidisciplinary decisions, as no current guidelines are available.*

■ **Key words:** lymphoma, immunosuppression, IBD

## Introduction

La survenue d'un lymphome au cours de l'évolution d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) est un événement rare mais qui constitue l'une des préoccupations importantes des patients atteints de MICI ainsi que de leurs médecins. L'association de ces deux types de maladie peut être fortuite, être secondaire à l'inflammation chronique ou bien correspondre à un effet délétère du ou de l'association de traitements immunosuppresseurs. En plus de leur pronostic potentiellement létal, et du retentissement de la qualité de vie des patients, les lymphomes engendrent des difficultés spécifiques de prise en charge dans un contexte de MICI. Dans cette mini-revue, nous aborderons tout d'abord des notions épidémiologiques et générales, puis nous détaillerons les données de la littérature relatives aux risques de lymphomes associés aux traitements des MICI. Enfin, les problématiques de prises en charge spécifiques des lymphomes dans les MICI seront abordées.

## Considérations générales sur les lymphomes

Les lymphomes constituent un groupe de proliférations tumorales clonales malignes développées au dépend du système lymphatique et en particulier des lymphocytes. Leur incidence est de l'ordre de 20 à 30 pour 100 000 habitants dans les pays occidentaux avec une tendance à l'augmentation ces dernières décennies [1, 2]. L'âge au diagnostic du lymphome de Hodgkin suit une répartition bimodale avec 2 pics d'incidence, l'un chez l'adulte jeune,

l'autre chez la personne âgée alors que l'incidence de survenue des lymphomes non hodgkiniens augmente constamment avec l'âge [1-3].

Les lymphomes peuvent être catégorisés en lymphomes B et T avec au sein des proliférations B une distinction entre les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Les lymphomes de Hodgkin représentent 10 % de l'ensemble des cas de lymphomes. Il existe également des formes plus rares telles que les lymphomes NK, qui sont développés à partir des lymphocytes spécifiques, non-B et non-T, appelés cellules « tueuses naturelles » ou cellules « NK » pour Natural Killer. Les lymphomes peuvent atteindre l'ensemble des organes avec une prédilection pour les organes lymphoïdes secondaire tels que les ganglions lymphatiques. Ils présentent une grande hétérogénéité cellulaire et moléculaire avec des spécificités selon les régions du globe. Par exemple, les lymphomes T sont très rares en Europe mais plus fréquents sur le continent asiatique. L'OMS a établi une classification exhaustive et régulièrement actualisée des différentes lymphoproliférations [4]. L'incidence globale des lymphomes est légèrement supérieure chez l'homme mais le sex-ratio est en réalité très dépendant du type de lymphome [2, 5].

Certaines conditions médicales prédisposent aux lymphomes. C'est le cas, entre autres, de certaines infections (*Helicobacter pylori*, Epstein-Barr Virus (EBV), Virus de l'hépatite C, Human Herpès Virus 8, etc.) et de situations d'immunodépression innée ou acquise (transplantation d'organe, infection à VIH... ). Le pronostic global des lymphomes est relativement bon avec une survie globale supérieure à 80 % à 5 ans mais est extrêmement variable selon le type histologique et la ou les maladies sous-jacentes [2, 3].

## MICI et lymphomes : épidémiologie et facteurs de risques spécifiques

Longtemps surévalué en raison de biais à partir d'études réalisées chez des patients sélectionnés, sévères et multitraités dans des centres tertiaires, le risque de développement d'un lymphome par les patients atteints de MICI est aujourd'hui mieux établi et semble légèrement supérieur à celui de la population générale.

“ Longtemps surévalué, le risque de développement d'un lymphome par les patients atteints de MICI semble légèrement supérieur à celui de la population générale ”

Cependant, cette augmentation du risque semble circonscrite à des sous-groupes de patients présentant certains facteurs de risque [6-10]. En effet, une étude en population réelle danoise a établi que les patients ayant une MC avaient un risque augmenté de développer un lymphome par rapport à celui de la population générale (rapport standardisé d'incidence = 3,01, IC95 % 1,21-6,19) et cela indépendamment de l'exposition aux traitements immunosuppresseurs. Le risque était d'autant plus marqué pour les lymphomes non-hodgkiniens. Dans cette étude danoise, le risque global de lymphome chez les patients ayant une RCH n'était pas plus important que celui observé dans la population générale [11]. Ces données récentes viennent confirmer le résultat de deux études, respectivement canadienne et suédoise, en population réelle ainsi que d'une méta-analyse [12-14]. En France, à partir de la cohorte CESAME, l'incidence globale de lymphome avait été estimée à 0,46 cas (IC95 % 0,32-0,60) pour 1 000 patients-années. Ainsi, dans cette étude en population réelle, 23 cas de lymphomes étaient survenus au sein d'une cohorte de 19 486 patients MICI avec un suivi médian de 3 ans [8]. Enfin, l'étude de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), récemment publiée et réalisée à partir des données du SniIRAM (Système National d'information inter-Régimes de l'Assurance Maladie) couvrant l'ensemble de la population française, indique une incidence de 0,32 (IC95 % 0,28-0,35) cas pour 1 000 patients-années dans la population MICI française [15].

En dehors des traitements, certains facteurs de risques ont été établis. Ainsi, dans la plus importante étude cas-témoin publiée à ce jour (80 patients ayant une MICI et un lymphome, appariés à 159 contrôles ayant une MICI sans lymphome), Afif *et al.* ont établi qu'un âge avancé et le sexe masculin étaient des facteurs fortement associés à la survenue de lymphome [16]. De plus, un variant du gène de susceptibilité de la MC, *NOD2*, a été rapporté comme

favorisant le développement des lymphomes non hodgkiniens [17] et des lymphomes de la zone marginale [18] chez les porteurs homozygotes.

L'augmentation globale du risque de lymphomes chez les patients atteints de MICI par rapport à la population générale pourrait être également expliquée par des facteurs tels que les traitements immunosuppresseurs et l'inflammation locale et/ou systémique. Ces facteurs étant souvent intriqués dans les MICI, il est difficile de les dissocier et d'individualiser leur contribution respective.

“ Indépendamment de l'exposition aux traitements immunosuppresseurs, les patients ayant une maladie de Crohn ont un risque accru de développer un lymphome par rapport à la population générale, contrairement aux patients ayant une rectocolite hémorragique ”

“ Le sexe masculin et un âge avancé constituent des facteurs de risque bien établis de lymphome au cours d'une MICI ”

## Présentation clinique

La présentation clinique du lymphome dans un contexte de MICI peut être atypique voire comporter des symptômes similaires à ceux de la MICI, pouvant rendre difficile son diagnostic. Celui-ci doit être suspecté cliniquement devant l'apparition de signes tels qu'une altération de l'état général, une fièvre, des sueurs nocturnes et une splénomégalie, des adénopathies superficielles ou profondes [19]. Bien que les patients atteints de MICI présentent un risque thromboembolique accru, la présence d'une thrombose veineuse peut aussi révéler une maladie néoplasique sous-jacente incluant le lymphome. Sur le plan biologique, une augmentation des lactates déshydrogénases (LDH), des anomalies persistantes de la numération formule sanguine non-expliquées par l'activité de la MICI ainsi qu'un syndrome inflammatoire persistant au cours d'une MICI inactive doivent alerter et entraîner la réalisation d'examen complémentaires plus poussés incluant une mesure de la charge virale EBV [19] (tableau 1).

## Inflammation chronique (hors MICI) et risque de lymphome

Au cours de l'évolution de certaines maladies immunologiques, l'inflammation locale et/ou systémique a formellement été incriminée comme facteur favorisant le processus lymphomateux. Ainsi, le risque de lymphoproliférations – principalement B – est augmenté dans de nombreuses maladies auto-immunes notamment le lupus [20, 21],

**Tableau 1. Arguments clinico-biologiques en faveur d'un diagnostic de lymphome.**

Éléments cliniques	Adénopathies d'apparition récente Hépatosplénomégalie Fièvre persistante Sueurs nocturnes Altération de l'état général, amaigrissement Thrombose veineuse profonde
Éléments biologiques	Cytopénie(s) persistante(s), non expliquée(s) par la MICI et/ou ses traitements Élévation des LDH Syndrome inflammatoire non expliqué, élevé et persistant, dissocié de l'activité intestinale Élévation de la charge virale sanguine EBV

la thyroïdite d'Hashimoto [22, 23] et le syndrome de Sjögren [24, 25]. L'activité inflammatoire et notamment l'inflammation systémique non contrôlée semble corrélée au risque de lymphome. Ainsi, dans une série suédoise de 378 lymphomes survenus dans un contexte de polyarthrite rhumatoïde, l'activité de la maladie constituait un facteur de risque majeur. Dans cette étude, les patients ayant un index élevé d'activité inflammatoire au cours de la polyarthrite (basé sur le nombre d'arthrites, la vitesse de sédimentation et une évaluation globale de l'activité par le médecin) avaient un risque 71 fois (IC95 %, 24-211) supérieur de développer un lymphome par rapport à ceux qui avaient un index bas [26].

Outre les facteurs liés à l'inflammation systémique, certaines situations d'inflammation locale peuvent être à l'origine du processus lymphomateux. En dehors de pathologies auto-immunes ou immunologiques, certaines infections chroniques peuvent favoriser localement la formation de lymphomes. Il a été ainsi rapporté des cas de lymphomes pleuraux se développant à partir de suppurations pleurales chroniques, des lymphomes osseux secondaires à des ostéomyélites chroniques ou encore des ulcères veineux chroniques à l'origine de lymphomes cutanés [27-29]. De la même façon que dans les maladies auto-immunes, on constate que les lymphomes sont souvent localisés au niveau du même organe que celui impliqué dans la maladie primitive. L'exemple le plus emblématique est celui du lymphome du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses) des glandes salivaires secondaires à un syndrome de Sjögren [30].

## Inflammation, MICI et lymphomes

Il est formellement établi aujourd'hui que l'inflammation locale dans les MICI accroît le risque de carcinome et de

dysplasie du grêle et du côlon [31]. Cela semble être également le cas pour les lymphomes mais bien qu'également intuitive, la relation entre l'inflammation non contrôlée et le risque de lymphome dans les MICI n'a pas été formellement démontrée. Outre les cas rapportés dans de petites séries et des cas cliniques, Sokol *et al.* ont montré à partir de la cohorte CESAME que les patients atteints de MICI avaient un risque plus élevé de développer un lymphome primitif intestinal comparé à celui de la population générale (rapport standardisé d'incidence = 17,5, IC95 % 6,4-38,1) [7]. Dans cette étude, 14 cas de lymphomes intestinaux (6 cas de lymphomes incidents et 8 cas précédents l'inclusion) survenus chez des patients atteints de MICI et colligés à partir de la cohorte CESAME (19 486 patients ayant un suivi médian de 3 ans) ont été analysés. Toutes ces lymphoproliférations correspondaient à des lymphomes B non-hodgkiniens avec une prédominance chez l'homme (85,7 %) et en cas de MC. Les patients étaient âgés en moyenne de 55 ans et avaient une durée médiane d'évolution de la MICI de 8 ans. De façon intéressante, 85,7 % des lymphomes survenaient sur des zones affectées par la MICI. Ainsi, les trois patients ayant une rectocolite hémorragique (RCH) ont développé un lymphome localisé au côlon ou au rectum alors que les patients ayant une MC présentaient principalement une lymphoprolifération de localisation iléale [7]. Cependant, l'utilisation des thiopurines, dans cette série, semblait constituer un facteur confondant en raison de la fréquence de son utilisation, rendant ainsi difficile la quantification de la part « réelle » de l'inflammation locale dans la lymphomatogenèse.

Concernant le rôle de l'inflammation systémique dans la survenue de lymphomes au cours des MICI, aucune étude n'a permis, à ce jour, de répondre précisément à cette question. Une telle étude semble d'autant plus complexe à mettre en œuvre que le niveau d'inflammation et le choix des traitements sont des facteurs particulièrement intriqués au cours de la prise en charge des MICI.

**“ L'inflammation locale semble jouer un rôle dans la survenue du lymphome chez les patients ayant une MICI comme en témoigne l'incidence accrue de lymphome primitif intestinal, touchant préférentiellement les zones atteintes par la MICI ”**

## 5-aminosalicylés (5-ASA), corticoïdes, ciclosporine et risque de lymphomes

Les 5-ASA et les corticoïdes font partie des traitements les plus utilisés dans les MICI. On possède ainsi le recul nécessaire pour affirmer que leur prise n'est pas associée à

un risque accru de lymphome. Les corticoïdes utilisés à haute dose constituent d'ailleurs l'une des thérapeutiques habituellement utilisées en association dans la prise en charge des lymphomes [32]. Concernant la ciclosporine, les données existantes, en dehors d'un contexte de MICI, sont conflictuelles. Une étude chez 5 000 transplantés d'organes a établi que les patients traités par ciclosporine avaient 28 fois plus de risques de développer un lymphome par rapport aux patients non exposés à ce traitement [33]. De manière contradictoire, une étude prospective plus récente, analysant plus de 1 000 patients atteints de psoriasis sur un suivi de 5 ans, ne mettait pas en évidence de lien entre la prise de ciclosporine et la survenue de lymphomes [34]. Dans les MICI, l'utilisation de la ciclosporine est trop limitée dans le temps pour pouvoir établir le risque réel de lymphome induit par l'exposition à ce traitement. Par ailleurs, les quelques cas rapportés de lymphomes survenant dans un contexte de prise de ciclosporine comportent généralement des facteurs confondants incluant l'exposition préalable à de nombreux autres traitements immunosuppresseurs [32].

## L'implication des thiopurines

Alors que l'implication des anticorps anti-TNF $\alpha$  dans le risque accru de lymphomes a longtemps été débattue, la contribution des thiopurines a clairement été démontrée. Laurent Beaugerie *et al.* ont ainsi étudié le risque de lymphome à partir de la cohorte CESAME, cohorte prospective en population réelle de 19 486 patients (60 % de MC pour 40 % de RCH ou colite indéterminée). Parmi ces patients, 30 % étaient en cours de traitement par thiopurines et 14 % en avaient reçu avant l'inclusion. Vingt-trois cas incidents de lymphomes ont été enregistrés sur un suivi médian de 35 mois. L'incidence de survenue des lymphomes a ainsi été estimée à 0,90 pour 1 000 patients-années pour les patients en cours de traitement par thiopurines contre respectivement 0,20 et 0,26 pour les patients ayant respectivement stoppé leur traitement par thiopurines et ceux n'en ayant jamais reçu. En analyse multivariée, le risque relatif de survenue de lymphomes chez un patient sous thiopurines était de 5,3 (IC95 % 2,0-13,9,  $p = 0,0007$ ). Un âge avancé était également fortement associé à la survenue de lymphome ( $p < 0,0001$ ) alors qu'une association moins forte existait avec la durée d'évolution de la MICI [8]. La physiopathologie sous-jacente semble proche de celle des lymphomes de l'immunodéprimé avec un spectre de lymphome similaire à celui des lymphomes observés chez les transplantés d'organes. Ainsi, 71 % des lymphomes survenus sous thiopurines étaient liés à l'EBV avec deux cas chez des hommes jeunes de lymphomes B de survenue précoce dans les suites d'une primo-infection EBV [8].

Ces résultats ont été confirmés avec la publication récente d'une méta-analyse par Kotlyar *et al.* colligeant 18 études sur le sujet. Le risque de lymphomes sous thiopurines est augmenté chez les patients atteints de MICI à partir d'une durée de prise de 1 an et se normalise à l'arrêt du traitement. Ce risque absolu était d'autant plus élevé chez les hommes et les personnes âgés. On note également que la sous population des hommes ayant une MICI sous thiopurines et âgés de moins de 30 ans présentait le risque relatif le plus élevé par rapport à la population générale correspondante (rapport standardisé d'incidence = 6,99, IC95 % 2,99-16,4). L'association à l'EBV était aussi confirmée (56 % des cas testés) et validait ainsi l'immunosuppression comme mécanisme pathogénique principal par rapport à l'hypothèse d'altération directe de l'ADN [35].

À noter plusieurs cas rapportés de granulomatose lymphomatoïde de Liebow survenue chez des patients ayant une MICI sous thiopurines [36, 37]. Il s'agit également d'une lymphoprolifération liée à l'EBV, de grade variable, pouvant atteindre tous les organes mais avec un tropisme préférentiel pour les poumons. La présentation atypique et volontiers systémique de cette maladie en rend le diagnostic clinique et histologique particulièrement complexe. Un contexte d'immunodépression innée ou acquis est généralement présent. Plusieurs cas liés à la prise de méthotrexate ont notamment été décrits en rhumatologie et la régression peut parfois être spontanée à l'arrêt de l'immunosuppresseur en cause [38]. De même, comme détaillé ci-après, les thiopurines semblent jouer un rôle dans la survenue des exceptionnels lymphomes T hépatospléniques chez les patients atteints de MICI (tableau 2).

“ Les thiopurines ont formellement été identifiées comme facteur de risque de lymphome et peuvent particulièrement être à l'origine de lymphomes liés à l'EBV ”

## Le méthotrexate et les données issues de la pathologie rhumatologique

Le risque de lymphome induit par la prise de méthotrexate n'a pas été rigoureusement évalué dans un contexte de MICI. Ainsi, dans la cohorte CESAME, seuls 4 % des patients étaient en cours de traitement par méthotrexate à l'inclusion et la même proportion y avait été préalablement exposée. Compte tenu de ce taux faible d'exposition au méthotrexate, le risque spécifique de lymphoprolifération lié au traitement n'a pas pu être précisément estimé dans la cohorte CESAME [8]. Quelques cas de lymphomes survenus chez des patients souffrant de polyarthrite

**Tableau 2. Lymphoproliférations associées aux thiopurines (adapté de Magro et al. [63]).  
Les données d'incidence proviennent de la cohorte CESAME.**

	<b>Incidence chez les patients exposés aux thiopurines (pour 1 000 patients-années)</b>	<b>Éléments du diagnostic</b>	<b>Prévention</b>
Lymphome lié à l'EBV type lymphome du transplanté	0,60	Doser la charge virale EBV en cas de syndrome inflammatoire biologique inexpliqué, avec ou sans signes biologiques d'hémophagocytose, d'augmentation des LDH et de la $\beta$ 2-microglobuline	
Lymphoprolifération précoce post-monucléosique chez l'homme jeune (< 35 ans) séronégatif pour l'EBV	2,90		Éviter les thiopurines chez l'homme jeune (< 35 ans) séro-négatif pour l'EBV
Lymphome T hépatosplénique chez l'homme jeune (< 35 ans) traité par thiopurines seules ou en association à un anti-TNF	0,06		Éviter de maintenir une combinaison (thiopurines + anti-TNF) plus de 2 ans chez l'homme jeune (< 35 ans)

rhumatoïde et traités par méthotrexate ont été rapportés [39]. Toutefois, une étude française prospective colligeant tous les cas incidents de lymphomes sous méthotrexate pour polyarthrite rhumatoïde sur une période de 3 ans, n'a pas mis en évidence d'augmentation d'incidence du lymphome dans cette population spécifique par rapport à la population générale française. Par ailleurs, dans cette étude, seuls 3 cas sur 18 lymphomes non-hodgkiniens étaient associés à l'EBV. De manière intéressante, l'arrêt exclusif du méthotrexate chez 8 patients parmi les 18 (44 %) a permis l'obtention d'une rémission chez 3 d'entre eux avec même 1 patient en rémission complète prolongée [40]. Les données disponibles ne semblent donc pas plaider pour un sur-risque de lymphome engendré par la prise de méthotrexate hormis dans de très rares cas particuliers. D'ailleurs, à très haute dose, il s'agit d'une des composantes du traitement de certains lymphomes.

**“ Il n'existe pas d'arguments formels incriminant le méthotrexate dans la survenue de lymphomes ”**

## Les anti-TNF $\alpha$ : fin de la controverse ?

Les données de la littérature concernant le risque de survenue de lymphome sous anti-TNF $\alpha$  étaient jusque récemment conflictuelles.

Une méta-analyse évaluant le risque de cancer sous anti-TNF $\alpha$  en reprenant les données des essais cliniques a été publiée en 2014 [41]. Cette étude incluait 22 essais

thérapeutiques évaluant l'infliximab (11 études), l'adalimumab (6 études), le certolizumab (4 études) et le golimumab (1 étude). Le risque de cancer en général n'était pas accru dans le groupe exposé par rapport au groupe contrôle (risque relatif 0,77, IC95 % 0,37-1,59). Le risque spécifique de lymphomes n'était pas non plus augmenté avec aucun cas dans le groupe traitement contre 3 cas dans le groupe placebo (0,1 %) [41]. Ces résultats rassurants sont cependant à analyser avec précaution quant au risque de lymphome compte tenu d'une durée limitée de suivi dans le temps et donc probablement insuffisante pour détecter l'ensemble des événements rares.

Dans la cohorte CESAME, les anti-TNF $\alpha$  n'étaient pas associés à un sur-risque de lymphome contrairement aux thiopurines seules ou en association [8]. De manière identique, les données du registre prospectif nord-américain TREAT ayant inclus 6 273 patients avec MC, n'a pas révélé d'incidence augmentée de lymphome chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  par rapport aux patients non traités (incidence identique de 0,05 lymphomes pour 100 patients-années chez les patients traités par anti-TNF $\alpha$  et chez les non-traités) [42]. Enfin, l'analyse combinée des essais cliniques testant l'adalimumab dans la MC et regroupant 1 594 patients (3 050 patients-années d'exposition) a montré que les patients traités par adalimumab en monothérapie ne présentaient pas de sur-risque de cancer par rapport à la population générale à la différence des patients le recevant en association avec un immunosuppresseur, avec un risque relatif de 8 [43].

De manière similaire en population pédiatrique, le risque de lymphome n'était pas accru sous anti-TNF $\alpha$  dans une méta-

analyse récente incluant 5 528 patients avec MICI soit 9 516 patients-années [44]. Seuls 2 patients ont présenté un lymphome sous anti-TNF $\alpha$  (un lymphome de Hodgkin intestinal et un lymphome B non hodgkinien) ce qui correspond au taux attendu de lymphome dans la population générale pédiatrique (rapport d'incidence standardisé 3,5 : IC95 % 0,3-19,6) [44].

Bien qu'il existe une accumulation d'études et de méta-analyses récentes allant dans le sens de l'absence de sur-risque de lymphoprolifération indépendamment lié à la prise d'anti-TNF $\alpha$ , le débat reste ouvert. En effet, en rhumatologie, la question ne semble pas entièrement tranchée puisque le risque de lymphome pourrait être accru uniquement sous certains anti-TNF $\alpha$  (infliximab et adalimumab) et pas sous la protéine de fusion (etanercept) et serait limité à certains types histologiques (notamment les lymphomes B diffus à grandes cellules) [45-47]. En gastroentérologie, une étude épidémiologique a récemment apporté de nouvelles preuves en faveur d'une association liant le sur-risque de lymphome et l'exposition aux anti-TNF $\alpha$  en monothérapie. Ce travail mené par l'ANSM s'est appuyé sur les données médico-administratives des 200 000 patients atteints de MICI en France. Dans cette étude les patients recevant un anti-TNF $\alpha$  en monothérapie, avaient un risque accru de lymphome comparé aux patients atteints de MICI et non exposés à un traitement immunomodulateur (Hazard Ratio ajusté (aHR) = 2,41 (IC95 % 1,60-3,64)). Le sur-risque était proche de celui des patients exposés aux thiopurines seules (aHR = 2,60 (IC95 % 1,96-3,44)) et potentialisé en cas de combinaison (aHR = 6,11 (IC95 % 3,46-10,8)) [15].

“ Bien que restant un sujet controversé, les données récentes suggèrent un sur-risque de lymphome associé de manière indépendante à la prise d'anti-TNF $\alpha$ . ”

## Les cas particuliers : le lymphome T hépatosplénique et le lymphome post-monucléose infectieuse

Le lymphome T hépatosplénique est un lymphome très rare mais de pronostic particulièrement sombre [48, 49]. Il s'agit d'une lymphoprolifération de lymphocytes T  $\gamma\delta$  dans la grande majorité des cas (80 %) [49, 50] et son incidence annuelle est estimée entre 0,06 et 0,3 cas par million d'habitants [50, 51]. La présentation clinique associe classiquement une hépato-splénomégalie majeure avec des signes généraux alors que le traitement encore non codifié, repose sur une polychimiothérapie potentiellement associée à une allo- ou une autogreffe de

cellules souches hématopoïétiques [49]. La survie est très limitée avec une médiane estimée à environ 2 ans [48, 49]. Constituant un événement remarquable par sa rareté, la connaissance de ce lymphome repose sur des petites séries et des cas cliniques. Seuls quelques centaines de cas ont été rapportés à ce jour mais la fréquence de l'association avec une MICI (une cinquantaine de cas) est frappante et notamment le lien probable avec les thiopurines associées ou non aux anti-TNF $\alpha$  [49, 52]. Kotlyar *et al.* ont en 2011 rapporté dans une revue systématique, les caractéristiques de 36 patients exposés aux thiopurines pour MICI et ayant développé un lymphome T hépatosplénique [52]. Parmi eux, 20 avaient été exposés à la fois aux thiopurines et aux anti-TNF $\alpha$  alors que 16 n'avaient jamais reçu d'anti-TNF $\alpha$ . Plus de 90 % des patients étaient de sexe masculin avec un âge médian de 23 ans. La MC était surreprésentée (72 %) et le lymphome T hépatosplénique survenait après un délai médian de 6 ans sous thiopurines [52]. Ainsi, le lymphome T hépatosplénique dans un contexte de MC semble principalement concerner les hommes jeunes ayant eu une exposition longue aux thiopurines avec un risque probablement augmenté en cas de combinaison (thiopurines et anti-TNF $\alpha$ ). Cependant, l'incidence de ce lymphome étant particulièrement rare, la stratégie thérapeutique pour la MICI devra être principalement guidée par les bénéfices attendus plus que par le risque – extrêmement faible – de lymphome T hépatosplénique.

Le lymphome post mononucléose infectieuse invite quant à lui à la prudence chez l'homme jeune séronégatif pour l'EBV. En effet, en plus des risques d'infections virales sévères, la primo-infection EBV sous thiopurines peut se révéler particulièrement grave et s'accompagner d'un syndrome d'activation macrophagique [53] voire se compliquer d'un lymphome précoce post mononucléose infectieuse lié à l'EBV. Un premier cas fatal avait été rapporté en 1995 [54] et deux autres cas mortels ont notamment été enregistrés dans la cohorte CESAME, tous trois survenus chez des hommes jeunes [8, 53]. Il est possible que dans ces situations, les thiopurines ne soient probablement pas les seules responsables mais qu'un terrain génétique favorisant, potentiellement lié à l'X, soit associé [55].

## Lymphomes et nouvelles biothérapies

La mise à disposition de nouvelles biothérapies dans l'arsenal thérapeutique des MICI pose de nouvelles questions quant à leur innocuité respective. Si les essais cliniques permettant la mise sur le marché des nouveaux traitements sont extrêmement stricts quant à l'enregistrement d'éventuels effets secondaires graves, ceux-ci sont

malheureusement limités par l'effectif de patients inclus et par la durée relativement courte d'exposition au traitement. Ainsi certains effets secondaires ne peuvent être mis en évidence qu'une fois les nouveaux traitements largement diffusés. Ceci est d'autant plus vrai pour le lymphome qui représente un événement rare et qui peut survenir après parfois une durée d'exposition longue au médicament.

Colombel *et al.* ont analysé les effets secondaires survenus sous vedolizumab à partir de 6 essais cliniques et regroupant 2 830 patients représentant 4 811 patients-années d'exposition. Parmi les 18 cancers survenus sous vedolizumab, 1 seul cas de lymphome B non hodgkinien chez un patient traité aussi par thiopurine de façon concomitante a été rapporté [56]. Le vedolizumab n'ayant l'AMM que pour le traitement des MICI, les données au long cours de sécurité d'emploi ne pourront donc pas provenir de son utilisation dans d'autres maladies inflammatoires.

Concernant l'ustekinumab, remboursé depuis quelques mois dans le cadre du traitement de la MC, très peu de données sont disponibles. Une étude réalisée en population réelle chez des patients atteints de psoriasis (198 366 patients et 937 716 contrôles) a révélé que les patients avec un psoriasis modéré à sévère – défini par la prise d'au moins un des traitements suivants : méthotrexate, photothérapie, puvathérapie, ciclosporine, acide rétinoïque, anti-TNF $\alpha$  ou ustekinumab – avaient un risque accru de lymphome (risque relatif ajusté pour tout lymphome à l'exclusion des lymphomes cutanés = 1,6 IC95 % 1,2-2,3). Cependant, dans cette cohorte, moins de 1 % des patients étaient traités par anti-TNF $\alpha$  ou ustekinumab [57] rendant donc difficile l'interprétation de ces données concernant le risque de lymphome en rapport avec l'utilisation d'ustekinumab.

Les données actuellement disponibles relatives au risque de lymphome sous ustekinumab et sous vedolizumab sont donc, à ce jour, très rassurantes mais restent limitées et requiert la poursuite d'un suivi de phase IV.

“ À ce jour, il n'existe pas d'éléments liant l'ustekinumab et le vedolizumab avec un surrisque de lymphome ”

## Lymphomes et MICI : Quel traitement du lymphome ? Et quelle prise en charge de la MICI ?

Hormis l'arrêt de tout immunosuppresseur, qui peut dans certains cas conduire à la régression de la lymphoprolifération [58], le traitement du lymphome dans un contexte de

MICI ne diffère pas de la stratégie thérapeutique classique des lymphomes et est de la compétence des hématologues spécialisés.

Lorsqu'un lymphome est diagnostiqué chez un patient en cours de traitement pour une MICI, la prise en charge de la MICI doit être discutée au cas par cas en concertation avec les hématologues. Au cours de la chimiothérapie, l'ajout d'un traitement immunosuppresseur augmente le risque infectieux et doit donc *a fortiori* être arrêté. À l'inverse, la chimiothérapie pourrait avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la MICI. Il a ainsi été rapporté des cas de MICI dont l'évolution était améliorée au cours et dans les suites d'une chimiothérapie associée ou non à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour lymphome [59, 60]. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge thérapeutique d'une MICI chez des patients ayant un antécédent de lymphome. L'inquiétude quant à la réintroduction des traitements immunosuppresseurs existe cependant et la conduite à tenir n'est pas codifiée. Ainsi, une étude française a montré que les patients ayant eu précédemment un cancer recevaient en pratique moins d'immunosuppresseurs et étaient plus souvent opérés pour leur MICI que les autres [61]. Une méta-analyse évaluant le risque de récurrence de cancers sous immunomodulateurs prescrits pour une maladie dysimmunitaire (polyarthrite rhumatoïde, MICI et psoriasis) a récemment été publiée. Shelton *et al.* ont ainsi analysé 11 702 patients (31 258 patients-années) et montré que les taux de récurrences étaient similaires chez les patients traités par immunosuppresseurs seuls, anti-TNF seuls et chez ceux ne recevant aucun traitement immunomodulateur (respectivement de 36,2, 33,8 et 37,5 pour 1 000 patients-années). Ces taux, bien que plus élevés, n'étaient pas significativement différents chez les patients sous combothérapie (54,5 pour 1 000 patients-années) [62]. Les données concernant les lymphomes n'étaient pas spécifiquement précisées.

Compte tenu du manque de données disponibles, la réintroduction d'immunosuppresseurs pour une MICI dans les suites d'un lymphome doit donc être discutée au cas par cas en tenant compte du rapport bénéfice/risque et la décision prise en concertation avec le patient et les hématologues. En effet, la réintroduction de thiopurines chez un patient ayant eu un lymphome de type lymphome du transplanté lié à l'EBV survenu sous immunosuppresseurs n'est pas souhaitable tandis qu'il apparaît plus raisonnable d'initier un traitement immunomodulateur chez un patient en rémission prolongée d'un lymphome de Hodgkin classique, non lié à l'EBV et n'ayant pas été exposé à des immunosuppresseurs au moment du diagnostic initial du lymphome.



## Take home messages

- Les patients ayant une maladie de Crohn ont trois fois plus de risque de développer un lymphome par rapport à celui de la population générale.
- Le risque est plus marqué pour les lymphomes non-hodgkinien.
- Un âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs fortement associés à la survenue de lymphome.
- Le lymphome doit être suspecté cliniquement devant l'apparition d'une altération inhabituelle de l'état général, d'une fièvre et de sueurs nocturnes et d'organomégalies ou une thrombose veineuse, une augmentation des LDH, des anomalies persistantes de la numération formule sanguine non-expliquées, un syndrome inflammatoire inhabituel.
- Les patients atteints de MICI ont un risque plus élevé que celui de la population générale de développer un lymphome primitif intestinal.
- Concernant le rôle de l'inflammation systémique dans la survenue de lymphome au cours des MICI, aucune étude n'a été à ce jour construite pour répondre précisément à cette question
- Le risque de lymphome sous thiopurines est augmenté chez les patients atteints de MICI à partir d'une durée de prise de 1 an et se normalise à l'arrêt du traitement.
- L'association à l'EBV est présente dans plus de la moitié des cas.
- Les données disponibles ne montrent pas de sur-risque de lymphome engendré par la prise de méthotrexate.
- Les données récentes suggèrent un sur-risque de lymphome lié à la prise d'anti-TNF.
- Le lymphome post mononucléose infectieuse invite quant à lui à la prudence chez les hommes jeunes n'ayant jamais contracté l'EBV.
- Les données actuellement disponibles relatives au risque de lymphome sous ustekinumab et sous vedolizumab sont rassurantes mais limitées.

“ À ce jour, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge d'une MICI dans les suites d'un lymphome et les décisions thérapeutiques doivent être prises au cas par cas en concertation avec les hématologues ”

## Conclusion

Les lymphomes au cours d'une MICI constituent une problématique de prise en charge pour le médecin et le patient. Bien que rare, leur incidence globale est accrue chez les patients avec une MC par rapport à la population générale. L'exposition aux thiopurines constitue un facteur de risque clairement identifié et leur prescription doit être mesurée sur la base du rapport bénéfices/risques notamment chez le patient âgé et l'homme jeune séronégatif pour l'EBV. Des données de l'ANSM récemment publiées semblent trancher la controverse sur l'association la prise d'anti-TNF $\alpha$  en monothérapie et la survenue d'un lymphome, en faveur d'un sur-risque. Il reste aujourd'hui nécessaire d'améliorer nos connaissances concernant les processus impliqués dans la lymphomatogenèse survenant dans un contexte de MICI ainsi que de mieux identifier les sous-groupes de patients à risque, éventuellement à l'aide de nouveaux marqueurs biologiques. Par ailleurs, l'arrivée et la diffusion récente de nouvelles biothérapies doivent inciter à une prudence et une attention particulière quant à l'éventualité d'un risque engendré de lymphome, éventuellement à moyen ou long terme. De nouvelles études réalisées à partir des données de la cohorte de grande ampleur I-CARE menée sous l'égide du GETAID viendront prochainement apporter de nouvelles réponses à ces questions.


**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. ■

## Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. *Acta Oncol* 2006 ; 45 : 258-71.
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet (London England)* 2012 ; 380 : 848-57.
3. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet (London England)* 2012 ; 380 : 836-47.
4. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond : evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011 ; 117 : 5019-32.
5. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe : the end of an epidemic? *Int J cancer* 2008 ; 123 : 1917-23.
6. Sokol H, Beaugerie L. Inflammatory bowel disease and lymphoproliferative disorders : the dust is starting to settle. *Gut* 2009 ; 58 : 1427-36.
7. Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, et al. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 : 2063-71.
8. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease : a prospective observational cohort study.. *Lancet (London England)* 2009 ; 374 : 1617-25.
9. Loftus EV, Tremaine WJ, Habermann TM, et al. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2308-12.

- 10.** Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, *et al.* Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 1080-7.
- 11.** Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, *et al.* Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment : a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 1869-76.
- 12.** Askling J, Brandt L, Lapidus A, *et al.* Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005 ; 54 : 617-22.
- 13.** Bernstein CN, Blanchard JF, Kliwer E, *et al.* Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease : a population-based study. *Cancer* 2001 ; 91 : 854-62.
- 14.** Roon AC. von, Reese G, Teare J, *et al.* The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007 ; 50 : 839-55.
- 15.** Lemaitre M, Kirchgesser J, Rudnichi A, *et al.* Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Jama* 2017 ; 318 : 1679.
- 16.** Afif W, Sandborn WJ, Faubion WA, *et al.* Risk factors for lymphoma in patients with inflammatory bowel disease : a case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1384-9.
- 17.** Forrest MS, Skibola CF, Lightfoot TJ, *et al.* Polymorphisms in innate immunity genes and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2006 ; 134 : 180-3.
- 18.** Skibola CF, Bracci PM, Nieters A, *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) and lymphotoxin-alpha (LTA) polymorphisms and risk of non-Hodgkin lymphoma in the InterLymph Consortium. *Am J Epidemiol* 2010 ; 171 : 267-76.
- 19.** Annese V, Beaugerie L, Egan L, *et al.* European evidence-based consensus : Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 945-65.
- 20.** Björnådal L, Löfström B, Yin L, *et al.* Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002 ; 31 : 66-71.
- 21.** Smedby KE, Askling J, Mariette X, *et al.* Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas—an update. *J Intern Med* 2008 ; 264 : 514-27.
- 22.** Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 601-4.
- 23.** Mellemkjaer L, Pfeiffer RM, Engels EA, *et al.* Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 657-66.
- 24.** Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, *et al.* Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome : a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 796-803.
- 25.** Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases : a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 2337-44.
- 26.** Baecklund E, Iliadou A, Askling J, *et al.* Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 692-701.
- 27.** Aozasa K, Takakuwa T, Nakatsuka S. Pyothorax-associated lymphoma : a lymphoma developing in chronic inflammation. *Adv Anat Pathol* 2005 ; 12 : 324-31.
- 28.** Takakuwa T, Tresnasari K, Rahadiani N, *et al.* Cell origin of pyothorax-associated lymphoma : a lymphoma strongly associated with Epstein-Barr virus infection. *Leukemia* 2008 ; 22 : 620-7.
- 29.** Copie-Bergman C, Niedobitek G, Mangham DC, *et al.* Epstein-Barr virus in B-cell lymphomas associated with chronic suppurative inflammation. *J Pathol* 1997 ; 183 : 287-92.
- 30.** Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, *et al.* Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands : A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist* 2015 ; 20 : 1149-53.
- 31.** Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1441-52.
- 32.** Bewtra M. Lymphoma in inflammatory bowel disease and treatment decisions. *Am J Gastroenterol* 2012 ; 107 : 964-70.
- 33.** Cockburn IT, Krupp P. The risk of neoplasms in patients treated with cyclosporine A. *J Autoimmun* 1989 ; 2 : 723-31.
- 34.** Paul CF, Ho VC, McGeown C, *et al.* Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine : a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003 ; 120 : 211-6.
- 35.** Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, *et al.* Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine : a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 847-58.e4 quiz e48-50.
- 36.** Destombe S, Bouron-DalSoglio D, Rougemont AL, *et al.* Lymphomatoid granulomatosis : a unique complication of Crohn disease and its treatment in pediatrics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 50 : 559-61.
- 37.** Subramaniam K, Cherian M, Jain S, *et al.* Two rare cases of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease patients on thiopurines and other immunosuppressive medications. *Intern Med J* 2013 ; 43 : 1339-42.
- 38.** Boysson H. de, Geffray L. Lymphomatoid granulomatosis. *La revue de médecine interne* 2013 ; 34 : 349-57.
- 39.** Kamel OW, Rijn M. van de, Hanasono MM, *et al.* Immunosuppression-associated lymphoproliferative disorders in rheumatic patients. *Leuk Lymphoma* 1995 ; 16 : 363-8.
- 40.** Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawki J, *et al.* Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate : a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002 ; 99 : 3909-15.
- 41.** Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis : malignancies with anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 39 : 447-58.
- 42.** Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, *et al.* Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease : results from the TREAT<sup>TM</sup> Registry. *Am J Gastroenterol* 2014 ; 109 : 212-23.
- 43.** Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel J-F, *et al.* Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014 ; 146 : 941-9.
- 44.** Dulai PS, Thompson KD, Blunt HB, *et al.* Risks of serious infection or lymphoma with anti-tumor necrosis factor therapy for pediatric inflammatory bowel disease : a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1443-51 quiz e88-9.
- 45.** Nocturne G, Seror R, Mariette X. Does the risk of lymphoma in patients with RA treated with TNF inhibitors differ according to the histological subtype and the type of TNF inhibitor ? *Ann Rheum Dis* 2016 ; 76 (2) : 1-3.
- 46.** Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, *et al.* Risk of lymphoma in patients exposed to antitumor necrosis factor therapy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016 ; 76 (3) : 1-7.
- 47.** Mariette X, Tubach F, Bagheri H, *et al.* Lymphoma in patients treated with anti-TNF : results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (2) : 400-8.
- 48.** Mellgren K, Attarbaschi A, Abl O, *et al.* Non-anaplastic peripheral T cell lymphoma in children and adolescents-an international review of 143 cases. *Ann Hematol* 2016 ; 95 (8) : 1295-305.
- 49.** Yabe M, Medeiros LJ, Tang G, *et al.* Prognostic Factors of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma : Clinicopathologic Study of 28 Cases. *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 : 676-88.
- 50.** Montgomery M, Santen MM. van, Biemond BJ, *et al.* Hepatosplenic T-Cell Lymphoma : A Population-Based Study Assessing Incidence and Association With Immune-Mediated Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2015 ; 11 : 160-3.
- 51.** Herrinton LJ, Liu L, Abramson O, *et al.* The incidence of hepatosplenic T-cell lymphoma in a large managed care organization, with reference to anti-tumor necrosis factor therapy, Pharmacoepidemiol, Northern California, 2000-2006. *Drug Saf* 2012 ; 21 : 49-52.
- 52.** Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, *et al.* A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 36-41.

- 
- 53.** Biank VF, Sheth MK, Talano J, *et al.* Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 808-12.
- 54.** Posthuma EF, Westendorp RG, Sluys Veer A van der, *et al.* Fatal infectious mononucleosis : a severe complication in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 1995 ; 36 : 311-3.
- 55.** Engel P, Eck MJ, Terhorst C. The SAP and SLAM families in immune responses and X-linked lymphoproliferative disease. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 813-21.
- 56.** Colombel J-F, Sands BE, Rutgeerts P, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017 ; 66 (5) : 839-51.
- 57.** Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, *et al.* The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis : A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA dermatology* 2016 ; 152 : 282-90.
- 58.** Larvol L, Soule JC, Tourneau A Le. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 883-4.
- 59.** Mourabet M, El, Hashash JG, Sun NH, *et al.* Clinical course of Crohn's disease following treatment of lymphoma. *Inflamm Bowel Dis* 2011 ; 17 : 1265-9.
- 60.** Musso M, Porretto F, Crescimanno A, *et al.* Crohn's disease complicated by relapsed extranodal Hodgkin's lymphoma : prolonged complete remission after unmanipulated PBPC autotransplant. *Bone Marrow Transplant* 2000 ; 26 : 921-3.
- 61.** Rajca S, Seksik P, Bourrier A, *et al.* Impact of the diagnosis and treatment of cancer on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 819-24.
- 62.** Shelton E, Laharie D, Scott FI, *et al.* Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases : A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2016 ; 151 (1) : 97-109.e4.
- 63.** Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, *et al.* Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease : results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 31-44.