

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1525

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE
Dermatologie et Vénérologie

Présentée et soutenue publiquement

par

Laureline LEGENDRE

le 29 mai 2015

DERMATITE ATOPIQUE, RISQUE DE LYMPHOME ET ROLE DES
TRAITEMENTS TOPIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE ET META-ANALYSE

Directeur de thèse : Professeur Carle PAUL

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Président

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Assesseur

Madame le Professeur Laurence LAMANT

Assesseur

Monsieur le Professeur Guy LAURENT

Assesseur

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER

Suppléante

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1525

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE
Dermatologie et Vénérologie

Présentée et soutenue publiquement

par

Laureline LEGENDRE

le 29 mai 2015

DERMATITE ATOPIQUE, RISQUE DE LYMPHOME ET ROLE DES
TRAITEMENTS TOPIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE ET META-ANALYSE

Directeur de thèse : Professeur Carle PAUL

JURY

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Président

Monsieur le Professeur Carle PAUL

Assesseur

Madame le Professeur Laurence LAMANT

Assesseur

Monsieur le Professeur Guy LAURENT

Assesseur

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER

Suppléante

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIE
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : JP. VINEL**P.U. - P.H.**

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépat-Gastro-Entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Généralité
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DEGUINE O.	O. R. L.	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT J-M	Neurologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne	M. PAUL C.	Dermatologie
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MALAUDA B.	Urologie	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PERON J.M.	Hépat-Gastro-Entérologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. SANS N.	Radiologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie		
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RECHER Ch.	Hématologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie		

P.U.

M. OUSTRIC S.

Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. MESTHÉ P.

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLE D.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STOWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L.
WOISARD V.

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

Dédicaces

A notre président du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis MONTASTRUC, Membre de l'Académie Nationale de Médecine, Professeur de Pharmacologie Médicale à la Faculté de Médecine de Toulouse, Chef du Service de Pharmacologie Médicale et Clinique des Hôpitaux Universitaires de Toulouse, Directeur du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Informations sur le Médicament, Responsable du Pharmacopôle Midi-Pyrénées, Responsable de l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage et des Conduites Dopantes de Midi-Pyrénées (Centre Pierre-Dumas).

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre jury,

Madame le Professeur Laurence LAMANT, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service d'Anatomie Pathologie.

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Les deux semestres que j'ai passés dans les différents services d'anatomopathologie m'ont permis d'acquérir les bases de l'histologie, et d'enrichir ma culture médicale.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Guy LAURENT, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service d'Hématologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de siéger à ce jury.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail.

Madame le Professeur Juliette MAZEREUW-HAUTIER, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Merci d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.

Merci pour ton enseignement, ta disponibilité, tes conseils et ta gentillesse tout au long de mon cursus. J'ai beaucoup progressé grâce à toi et je t'en remercie.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Carle PAUL, Chef de service, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie.

Merci de m'avoir proposé ce travail.

Pour votre disponibilité, vos conseils précieux et votre soutien,

Pour votre enseignement tout au long de ma formation

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

Remerciements

A mes parents, je sais à quel point vous êtes fiers de votre fille. Merci de votre soutien constant et de votre amour qui durent depuis maintenant plus de 28 ans. Je vous dois tout, je n'aurais jamais pu réussir sans vous.

A ma sœur Gaëlle, qui me supporte depuis sa naissance. Tu es la meilleure sœur qu'on puisse rêver.

A mes beaux-parents, merci pour votre amour.

A ma famille, grands-mères, parrain, marraine, Nathalie, Daniel, Brieg et Maël, pour leur amour et leurs encouragements.

A toute ma bande d'amis,

Patricia, Gwendoline, Vincent, Jérémy, Falek Avec qui je passe toujours de bonnes soirées, en parlant peu de médecine. Heureusement que vous avez été là pour que je pense à autre chose que ma thèse cette dernière année.

Amélie qui vit EN MEUSE, bien trop loin de Toulouse à mon goût. A nos soirées déjantées.

A Céline et aux autres parisiens en particulier Al' et Alexis.

A Charline et Marie et nos sessions de gym suédoise (on attend toujours la venue de Dimitri..)

A Ornella et les autres pour nos soirées mémorables.

A mes co-internes,

Les dermato : Claire (super 1^{er} semestre de dermato ensemble), Coline, Charlotte, Joséphine, Florence et Nathalie (qui ne sont plus internes maintenant), Aisha, Maëlla, Juliette, Elisabeth,

Philippine, Camille, Chloé, Imane, les 2 Marie, Marion, Eline, Clothilde, Emilie, Pauline, Stéphanie et à nos 3 garçons Kader, Majed et Florian.

Les anapath : Fabrice, Audrey, Sarah, Aichatou, Gwendoline, Laure, Anne-Cha, Claire, Romain, Maxime, Camille, Aurore.

A mon oncologue préféré, Mony.

Aux ruthénois, en particulier Jean-Fa qui m'a aidée pour la base de données Cochrane.

A mes co-internes de mon 1^{er} semestre d'été de Toulouse.

A Lauriane, qui m'a beaucoup aidée pour la partie technique et informatique de mon article, et à ta bonne humeur. C'était agréable d'être dans le même bureau que toi pendant 6 mois.

A mes chefs de cliniques et à tous les médecins du service,

A Mr Nougé, qui m'a convaincue de devenir dermatologue. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

Marianne, Céline, Aude, Marilina, Siham, Sophie, Nicolas, Cristina, Françoise, Dr Marguery, Dr Aquilina, Dr Gall, Dr Boulinguez, auprès desquels j'ai eu le plaisir de travailler et qui m'ont tant appris.

A Thomas Barnetche, pour ses compétences précieuses en biostatistiques, pour sa disponibilité et sa patience.

A Karine, pour ta bonne humeur quotidienne, ton professionnalisme et ta gentillesse.

Aux équipes médicales et aux secrétaires des services de dermatologie de Larrey et de Montauban.

Serment D'Hippocrate

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.

Table des matières

Introduction.....	P16
Matériel et méthodes.....	P17
1- Revue systématique de la littérature.....	P17
2- Extraction des données et analyse.....	P17
Résultats.....	P19
1- Articles sélectionnés.....	P19
2- DA et risque de lymphome.....	P19
3- Influence de la sévérité.....	P21
4- Influence des traitements : ICT et dermocorticoïdes.....	P22
Discussion.....	P24
1- Lymphome T cutané et DA.....	P24
2- Rôle des traitements topiques.....	P25
Conclusion.....	P27
Références bibliographiques.....	P28
Tableaux et figures.....	P31
Annexes.....	P40

Liste des abréviations

DA: dermatite atopique

DC: dermocorticoïdes

IC: intervalle de confiance

ICT: inhibiteurs de la calcineurine topiques

OR: odds ratio

RIS : ratio d'incidence standardisé

RR: risque relatif

SE : erreur standard

Introduction

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique de la peau qui affecte environ 15% des enfants dans les pays occidentaux (1) et 2 à 3% des adultes (2). Le risque de lymphome dans la DA est débattu. Des cas isolés de lymphome chez des patients adultes ont été rapportés dans la littérature (3,4).

Il y a de nombreux facteurs de confusion qui peuvent rendre l'interprétation du risque accru de lymphome dans la DA difficile. Les dermocorticoïdes (DC) et les inhibiteurs de la calcineurine topiques (ICT) ont été associés à de potentiels effets systémiques et à une réduction de l'immunosurveillance (5).

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer, à travers une revue systématique de la littérature et une méta-analyse, si les patients avec une DA présentaient une augmentation du risque de base de lymphome par rapport à la population générale. L'objectif secondaire était d'évaluer si le traitement par DC ou ICT pouvait influencer le risque de lymphome dans la DA.

Matériel et méthodes

1- Revue systématique de la littérature

Nous avons réalisé une revue systématique des études originales évaluant le risque de lymphome dans la dermatite atopique, publiées entre 1980 et le 28 février 2014, dans les bases de données Cochrane, Pubmed et Scopus. Nous avons utilisé les mots clés du MeSH (Medical Subject Headings) : “Atopic dermatitis AND lymphoma”. Une seconde combinaison a été systématiquement recherchée dans les mêmes bases de données : “Atopic dermatitis AND neoplasm”. Une troisième combinaison a été systématiquement recherchée dans les mêmes bases de données en Novembre 2014 : “Eczema AND lymphoma”, “Eczema AND neoplasm”. Nous nous sommes limités aux articles publiés en langues anglaise, française ou allemande, portant sur des sujets humains.

Pour évaluer la qualité des publications, nous avons utilisé l'échelle de Newcastle-Ottawa (6) et les critères de STROBE (Reporting of Observational Studies in Epidemiology criteria) (7).

Les références des articles sélectionnés ont été systématiquement examinées pour inclure des études additionnelles non trouvées dans les bases de données utilisées. Lorsque des données dans les articles étaient manquantes pour calculer l'odds ratio (OR) et le risque relatif (RR), nous avons contacté directement l'auteur correspondant de l'article pour obtenir les données originales.

2- Extraction des données et analyse

Nous avons extrait les données suivantes pour chaque article: type de la base de données, année de publication, auteurs, type d'étude, nombre de patients ayant une DA, nombre et origine des contrôles, période de suivi, type de lymphome (cutané/non cutané, hodgkinien/non hodgkinien), sévérité de la DA. Les données concernant l'exposition aux DC et aux ICT étaient extraites si disponibles.

La recherche systématique électronique et l'extraction des données ont été réalisées de façon indépendante par deux personnes (LL, CP). Tous les désaccords concernant les études sélectionnées ont été revus par ces deux personnes pour parvenir à un accord commun.

Dans chaque étude sélectionnée, le critère de la taille d'effet et son intervalle de confiance ont été recherchés. Lorsqu'ils étaient disponibles, le nombre d'événements a été utilisé pour les estimateurs de taille d'effet. Plusieurs estimateurs ont été identifiés : l'odds-ratio (OR) pour les études cas-témoins ou les études transversales ; le risque relatif (RR) pour les études de cohorte. Les calculs de méta-analyse ont été réalisés sur des études présentant une méthodologie homogène, afin de minimiser l'hétérogénéité.

Pour compiler les données extraites des études sélectionnées, la méthode de l'inverse de la variance a été utilisée. Les estimateurs et leur erreur standard (SE) ont été saisis à partir de leur valeur logarithmique (c'est-à-dire le logarithme de l'odds-ratio et le logarithme de l'erreur standard du log de l'odds-ratio). Le logiciel utilisé a permis de réaliser des modèles à effet fixe ou aléatoire (Der Simonian and Laird), selon les résultats du test d'hétérogénéité.

L'hétérogénéité statistique des études a été évaluée avec le test Q de Cochran (test du Chi-2) en utilisant un seuil de significativité à 5%. La statistique I^2 a été présentée pour chaque calcul, des valeurs hautes pour cette statistique étant synonyme d'une hétérogénéité importante (8). Les estimateurs de risque et leurs intervalles de confiance à 95% ont été présentés sur des forest plots, indiquant également la nature du modèle utilisé en haut de chaque graphique (« fixed » ou « random »). Le biais de publication a été évalué à partir du test d'Egger.

Toutes les analyses ont été réalisées sur le logiciel RevMan 5.1.6 développé par la Cochrane collaboration (Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011). Un seuil de significativité statistique de 0,05 a été utilisé pour les analyses.

Résultats

1- Articles sélectionnés

Nous avons analysé 2046 références initiales : 2019 articles ont été exclus après lecture du titre ou du résumé, 17 après lecture de l'article. Quatorze articles ont été ajoutés en cherchant dans les références des articles sélectionnés. Au total, 24 références ont été retenues. Le processus de sélection des articles est résumé dans la figure 1.

Une évaluation systématique quantitative des articles a été réalisée par l'échelle Newcastle-Ottawa. Conformément à cette échelle, le maximum d'étoiles de qualité qu'une étude puisse obtenir est de 9. Le nombre moyen d'étoiles obtenues par les études de cohortes était de 6.5 (valeurs allant de 5 à 8). Le nombre moyen d'étoiles obtenues par les études de cas-témoins était de 6.3 (valeurs allant de 4 à 8). Le test de Egger n'a montré aucun biais de publication significatif que ce soit pour les études de cohortes ($p=0,280$) ou les études cas-témoins ($p=0,697$).

2- DA et risque de lymphome

Vingt-trois études ont été sélectionnées (Tableau 1) (9–31): cinq études de cohortes et 18 études cas-témoins. Quatre études de cohortes ont calculé le risque relatif de lymphome. Une étude de cohorte de patients hospitalisés pour une DA en Suède (17) a calculé le ratio d'incidence standardisé (RIS) et trouvait un risque augmenté de lymphome associé avec la DA, avec un RIS de 2.0 (95% CI 1.4-2.9). Sur 1566 patients avec une DA, 29 patients ont été enregistrés sur le registre des lymphomes. Les cas de lymphomes ont été identifiés par le registre national suédois du cancer et les lymphomes codés conformément à la classification ICD-7 (200-202) durant toute la durée de l'étude. Deux études de cohortes additionnelles réalisées aux Etats-Unis (19,23) rapportaient un risque relatif augmenté de lymphome dans la DA. Parmi les études cas-témoins (Tableau 1), cinq ont montré un risque plus élevé de lymphome associé à la DA (10,11,13,20). Deux études cas-témoins (12,15) trouvaient une diminution significative du risque de lymphome associé à la DA. Onze études n'ont pas retrouvé de risque accru de lymphome dans la DA (14,16,18,21,24–30).

Une méta-analyse était conduite, incluant les quatre études estimant le risque relatif (9,19,22,23) (Figure 2). Trois des quatre études ont été réalisées dans des bases de données automatisées : deux venant des Etats-Unis, Medicaid (19) et Ingenix Research Data Mart (22), et une du Royaume-Uni, Health Improvement Network database (THIN) (9). Le diagnostic de DA ou de dermatite était confirmé en utilisant des combinaisons variables des codes ICD avec peu d'uniformité entre les études (9,19,22). Dans une des populations d'une étude cohorte basée sur le registre des jumeaux suédois, le diagnostic de DA était fait rétrospectivement en évaluant les réponses au questionnaire standardisé (23). Dans ces quatre études le diagnostic de lymphome était confirmé en utilisant les codes ICD des bases de données (9,19,22) et du registre du cancer suédois (23). Dans les études sur base de données, le suivi des patients était relativement court variant de 1,3 à 6,8 ans pour trois études (9,19,22). Le suivi des patients de l'étude de Söderberg *et al* (23) était de 23 ans pour les hommes et de 27 ans pour les femmes. Le nombre de DA/eczéma évalué dans les études de cohortes variait entre 1 033 et 4 518 131. La méta-analyse trouvait un risque relatif global de lymphome de 1,43 (IC 95% 1,12-1,81), indiquant un risque significativement augmenté de lymphome associé avec la DA/ l'eczéma. L'hétérogénéité n'était pas significative $I^2=28\%$, $p=0,25$.

Toutes les 18 études cas-témoins ont été incluses dans la méta-analyse (Figure 3) (10–16,18,20,21,24–31). Deux d'entre elle ont choisi une combinaison de codes pour le diagnostic de DA: par l'existence des codes ICD 691 et 692 dans la base de donnée PharMetrics dans une étude (10), dans l'autre étude avec la base de donnée THIN par la présence des codes READ codes M11.00, M11.z and M111-117 (11). Une des études a choisi d'analyser les dossiers médicaux (27). Quinze études utilisaient des interrogatoires ou des questionnaires pour établir le diagnostic de DA : deux ont choisi l'interrogatoire téléphonique (20,29), deux l'interrogatoire en face à face (18,25), deux les questionnaires remplis par les patients (28,31), trois études interrogeaient à l'aide d'un questionnaire standardisé (12,21,26), dans une étude l'interrogatoire était conduit par un dermatologue (24), dans trois études un interrogatoire était réalisé sans plus de précision (13,14,30), une étude utilisait l'interrogatoire en face à face et/ou par téléphone (15), une étude combinait interrogatoire téléphonique et questionnaire (16).

L'identification des cas de lymphomes était validée par les dossiers médicaux personnels et/ou par une relecture d'un anatomopathologiste dans 15 études. Dans une étude

(12), le diagnostic de lymphome était soutenu par les données issues du programme de surveillance du cancer, le registre du cancer de Los Angeles (Californie, Etats-Unis), et dans une autre étude par les données issues de Kaiser Permanente Medical Care Programme (Etats-Unis) (27). Dans une étude, les sous-types histologiques des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens étaient obtenus par les investigateurs (29). L'origine des sujets était variée : cinq études étaient réalisées aux Etats-Unis (10,12,14,18,27), quatre études au Royaume-Uni (11,13,26,31), cinq études en Europe occidentale (15,20,21,25,29), deux études en Australie (16,28), une étude au Canada (30). Dans une étude de cohorte, l'origine des sujets n'était pas spécifiée (31). L'OR global pour le lymphome dans la DA était de 1,18 (IC 95% 0,94-1,47), ne montrant pas de risque significativement accru. L'hétérogénéité était importante : $I^2=83\%$, $p<10^{-4}$.

3- Influence de la sévérité de la DA sur le risque de lymphome

Trois études évaluaient l'influence de la sévérité de la DA sur le risque de lymphome (Tableau 2) (10,11,19). Deux étaient des études cas-témoins et une était une étude de cohorte. Dans toutes les études, le niveau de prise en charge médicale (nombre de consultations, accès au spécialiste) a été utilisé comme marqueur de la sévérité de la DA. Dans une étude, un patient était classé comme ayant un eczéma sévère s'il consultait un médecin au moins quatre fois en une période de 12 mois (19). Dans une étude au Royaume-Uni, la DA sévère était définie par quatre visites médicales par an chez le médecin pour la DA pour les patients de trois ans et plus. Pour les patients de moins de trois ans, au moins une visite chez le dermatologue dans la période de suivi était un critère suffisant pour définir une DA sévère (10). Dans une troisième étude, les patients ayant un diagnostic de DA, adressés à un dermatologue étaient considérés comme ayant une DA sévère (11).

Une association significative entre le lymphome et la sévérité de la DA était trouvée dans les trois études. Dans les deux études cas-témoins, l'odds ratio ajusté du lymphome chez les patients avec une DA sévère variait de 2,4 (IC 95%, 1,5-3,8) (10) à 3,72 (IC 95%, 1,40-9,87) (11). Dans l'étude de cohorte le risque relatif était de 1,95 (IC 95% 1,15-3,12) (19).

4- Influence des traitements : ICT et dermocorticoïdes

Quatre études évaluaient le rôle des ICT dans le développement du lymphome chez les patients avec une DA. Deux étaient des études cas-témoins (10,11) et deux des études de cohorte (22,32) (Tableau 3). Les caractéristiques principales de ces études sont résumées dans les tableaux 3 et 4. Une étude américaine utilisant la base de données Kaiser Permanente, trouvait un risque augmenté de lymphome associé avec la prescription d'ICT (32). Dans cette étude d'Hui *et al* (32), le risque relatif de lymphome associé avec le tacrolimus était de 6,56 (IC 95% 3,03-14,19). Cette association était entièrement expliquée par le risque augmenté de lymphome T chez les sujets exposés au tacrolimus avec un hasard ratio de 5.44 (IC 95% 2,51-11,79, $p < 0,001$). Une proportion de 81 % de lymphome T rapportée chez les utilisateurs d'ICT était des lymphomes T cutanés. Pour le pimecrolimus, le risque de lymphome T n'était pas significativement augmenté, avec un hasard ratio à 2.32 (IC 95% 0,89-6,07, $p = 0.086$). Aucune donnée sur l'utilisation des DC n'était fournie dans cet article. Les résultats de l'étude de Hui étaient basés sur 12 cas de lymphome, parmi 953 064 patients avec une DA. La médiane de la dose cumulée de tacrolimus 0.1% pommade était de 75g chez les patients avec un lymphome T, 60g dans le groupe sans lymphome. Concernant le tacrolimus 0.03% pommade, cette dose était de 105 g chez les patients avec un lymphome T et de 60 g dans le groupe sans lymphome. Pour le pimecrolimus, la médiane de la dose de crème cumulée était de 60g.

Dans l'étude de Schneeweiss *et al* (22), l'exposition aux ICT était basse pour la majorité des patients. Sept des onze patients avec un lymphome et 30 des 48 témoins avaient utilisés moins de 60g de crème pimecrolimus. Ceci était vrai aussi pour les utilisateurs de tacrolimus pommade : douze des treize patients avec lymphomes et 36 des 49 témoins avaient utilisé moins de 60g de pommade tacrolimus.

Une méta-analyse était conduite pour déterminer le risque de lymphome associé avec le pimecrolimus (Figure 4) : l'OR global des études cas-témoins était de 0,85 (IC 95% 0,47-1,55), alors que le RR global des études de cohortes étaient de 1,58 (IC 95% 0,83-3,00, $I^2 = 0\%$, $p = 0.88$). La même analyse était conduite avec le tacrolimus (Figure 5) : l'OR global des études cas-témoins étaient de 1,04 (IC 95% 0,54-2,02, $I^2 = 0\%$, $p = 0,68$), et le RR global des études de cohortes était de 3,13 (IC 95% 0,67-14,57). L'hétérogénéité était élevée :

$I^2=82\%$, $p=0,02$. Il n'y avait pas de risque significativement augmenté de lymphome associé à l'utilisation des ICT.

Trois études évaluaient le risque potentiel de lymphome associé aux DC : deux études cas-témoins et une étude de cohorte (10,11,22). Les caractéristiques de ces études sont résumées dans le Tableau 5. Les deux études cas-témoins étaient incluses dans une méta-analyse (Figure 6). Il y a un risque significativement augmenté de lymphome associé à l'utilisation de DC de forte puissance avec un OR global pour les lymphomes à 1,73 (IC 95%: 1,52-1,97, $I^2=0\%$, $p=0,68$). Il n'y a pas d'augmentation du risque retrouvé avec les DC de faible puissance, avec un OR à 1,11 (IC 95%, 0,80-1,54, $I^2=75\%$, $p=0,04$).

Discussion

Cette revue systématique montre un risque discrètement accru de lymphome dans la dermatite atopique comparé à la population générale bien que l'hétérogénéité dans les études cas-témoins empêche de formuler des conclusions définitives. Ce risque accru apparaît statistiquement significatif dans la méta-analyse des études de cohortes (9,19,22,23), avec un RR global de 1.43 (IC 95% 1,12-1,81). L'utilisation de DC de forte puissance était associée à une petite augmentation du risque de lymphome, statistiquement significatif dans la méta-analyse des études des cas-témoins. Il n'y avait pas d'augmentation de risque de lymphome avec les ICT. La sévérité de la DA semble être un facteur de risque significatif de lymphome dans la DA (10,11,19).

Il convient de prendre en compte l'hétérogénéité importante dans la conception des études, la nature des populations et des analyses, particulièrement des études cas-témoins, qui empêche de faire une estimation totalement fiable du risque de lymphome dans la dermatite atopique. Il y a un haut niveau d'hétérogénéité entre les études concernant la définition de la dermatite atopique, la validation du diagnostic de lymphome, le type de population de référence et le suivi. L'utilisation de bases de données administratives et/ou de codes diagnostic (comme la classification internationale des maladies oncologiques) dans beaucoup d'études peut être une source d'erreur de codage et d'erreurs de diagnostics, induisant un potentiel biais.

Il convient de noter que la méta-analyse des études cas-témoins montre un haut taux d'hétérogénéité avec un I^2 statistique de 0.86 (Figure 3). Cette haute hétérogénéité suggère que l'absence d'association entre la dermatite atopique et le lymphome trouvée dans les études cas-témoins n'est pas une conclusion robuste.

1- Lymphome T cutané et DA

Un élément important à discuter est l'association entre le lymphome T cutané et la DA. Le diagnostic différentiel entre le lymphome T cutané et la DA n'est pas toujours facile, et les patients avec un lymphome T cutané épidermotrope de type mycosis fongoïde peuvent être diagnostiqués comme une DA et traités comme tel avant que le bon diagnostic soit établi (33–35). Les lymphomes T cutanés représentent moins de 20% des cas de lymphomes extra-ganglionnaires et autour de 29% des lymphomes à cellules T dans la population générale

basée sur les données du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) (36). Des erreurs de diagnostic sont probablement survenues dans l'étude de Hui *et al* (32). Il y avait une surreprésentation des lymphomes T cutanés qui représentaient 81% des lymphomes à cellules T dans la cohorte des utilisateurs d'ICT dans leur étude. Dans l'étude de Schneeweiss *et al* (22), la proportion des lymphomes cutanés variait entre 19 et 30% des utilisateurs d'ICT.

2- Rôle des traitements topiques

Il existe un haut niveau de controverse concernant la contribution potentielle des traitements de la DA sur le risque de lymphome. L'association statistique entre les DC de forte puissance et le risque de lymphome retrouvée dans deux études a pu être faussée par la sévérité de la DA (10,11). Les DC de forte puissance sont principalement utilisés pour le traitement des DA sévères. Dans l'étude cas-témoins d'Arellano *et al* (10), le risque augmenté de lymphome avec les DC de forte puissance disparaît après ajustement sur la sévérité de la DA. L'exposition aux DC dans les études était basse (moins de six mois à un an), indiquant qu'une relation de causalité entre l'utilisation de DC de forte puissance et le lymphome, est improbable (Tableau 5).

Les ICT sont approuvés, pour le traitement de courte durée dans la DA ou en intermittence dans la DA chronique, chez les patients âgés de plus de deux ans, pour qui les autres traitements étaient inefficaces ou contre-indiqués (37). En 2006, la FDA a émis une mise en garde concernant le risque accru potentiel de lymphome associé aux ICT (38). Cette mise en garde a été relayée par l'agence européenne et par l'agence française des produits de santé qui a émis des lettres aux prescripteurs. Suite à ces alertes, l'utilisation de ces produits a été réduite.

Les études humaines de pharmacocinétiques montrent que l'absorption systémique des ICT est très faible (33), montrant que le risque d'immunosuppression systémique avec les ICT n'est pas biologiquement plausible (39,40). Dans les études de Hui *et al* et de Schneeweiss *et al* (22), le niveau très faible d'exposition aux ICT avant l'apparition du lymphome, entre seulement deux ou trois tubes de préparation topique, n'appuie pas l'hypothèse d'une association causale entre les ICT et le lymphome. Cependant, l'association significative entre le tacrolimus et le lymphome dans l'étude de Hui *et al* (32) mériterait d'autres travaux.

L'hypothèse d'un facteur de confusion de lymphomes T cutanés diagnostiqués à tort comme DA et traités par tacrolimus aurait besoin d'être étayée de manière plus solide.

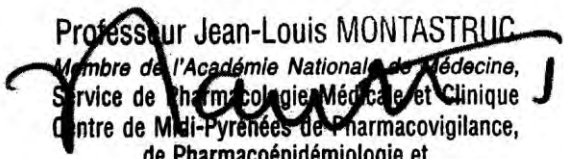
Une limitation potentielle de cette méta-analyse est que le rôle des immunosuppresseurs systémiques comme l'azathioprine, la ciclosporine ou la photothérapie n'a pas pu être évalué. L'information à propos de l'utilisation de ces agents n'était pas disponible dans les publications.

Conclusion:

Il y a un modeste risque accru de lymphome dans la DA sévère. Les ICT et les DC ne semblent pas contribuer de façon significative au risque global. Les erreurs de diagnostic de lymphome T cutanés diagnostiqués comme DA sont un point important auquel les cliniciens doivent être sensibilisés. Ces erreurs diagnostiques sont susceptibles de jouer un rôle dans l'association entre la DA sévère et les lymphomes, principalement cutanés.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan


J.P. VINEL


Professeur Jean-Louis MONTASTRUC
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Centre de Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance,
de Pharmacoépidémiologie et
d'Informations sur le Médicament,
Pharmacopôle Midi-Pyrénées, INSERM U 1027
Centre Hospitalier Universitaire
Faculté de Médecine - 37, allées Jules Guesde
31000 TOULOUSE

Références bibliographiques

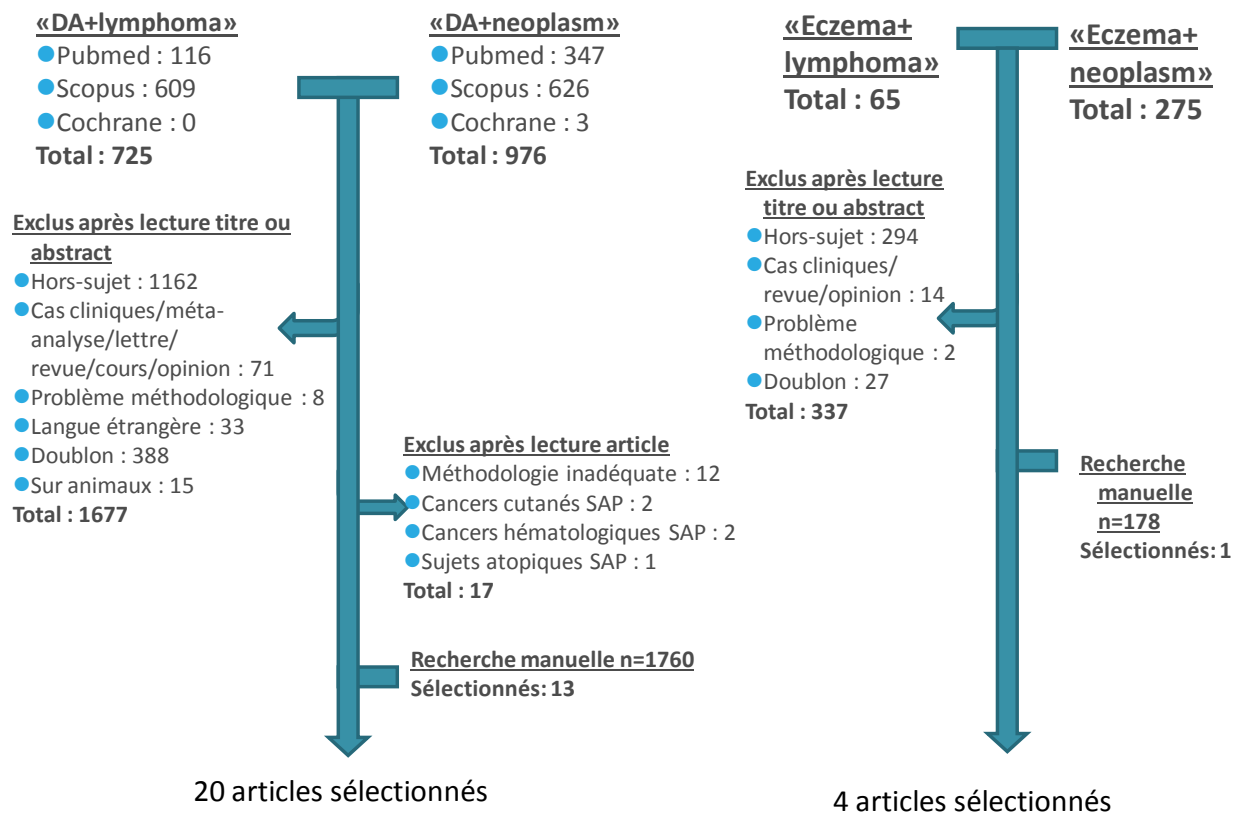
1. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:522-9.
2. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338-51.
3. Mougel F, Dalle S, Balme B, Houot R, Thomas L. Aggressive CD30 large cell lymphoma after cyclosporine given for putative atopic dermatitis. *Dermatology (Basel)*. 2006;213:239-41.
4. Meyer N, Mazereeuw-Hautier J, Launay F, Lamant L, Paul C. Cutaneous T cell lymphoma complicating severe atopic dermatitis. Is making a diagnosis the main challenge? *Dermatology (Basel)*. 2009;218:168-71.
5. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:163-78.
6. NOSGEN.PDF - nosgen.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2014]. Disponible sur: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf
7. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;
8. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-58.
9. Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E, Arellano FM. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163:1036-43.
10. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:808-16.
11. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1111-1116, 116.e1-e13.
12. Bernstein L, Ross RK. Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res*. 1992;52(19 Suppl):5510s - 5515s.

13. Cartwright RA, McKinney PA, O'Brien C, Richards ID, Roberts B, Lauder I, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: case control epidemiological study in Yorkshire. *Leuk Res.* 1988;12:81-8.
14. Cozen W, Cerhan JR, Martinez-Maza O, Ward MH, Linet M, Colt JS, et al. The effect of atopy, childhood crowding, and other immune-related factors on non-Hodgkin lymphoma risk. *Cancer Causes Control.* 2007;18:821-31.
15. Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control.* 2001;12:201-12.
16. Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, Hughes AM, Krickler A, Fritschi L, et al. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:587-94.
17. Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2005;141:1123-7.
18. Holly EA, Bracci PM. Population-based study of non-Hodgkin lymphoma, histology, and medical history among human immunodeficiency virus-negative participants in San Francisco. *Am J Epidemiol.* 2003;158:316-27.
19. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137:778-83.
20. Melbye M, Smedby KE, Lehtinen T, Rostgaard K, Glimelius B, Munksgaard L, et al. Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:158-66.
21. Morales MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *Eur J Cancer.* 2003;39:511-6.
22. Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, Funch D, Schlienger RG, Fernandez-Vidaurre C, et al. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology (Basel).* 2009;219:7-21.
23. Söderberg KC, Hagmar L, Schwartzbaum J, Feychting M. Allergic conditions and risk of hematological malignancies in adults: a cohort study. *BMC Public Health.* 2004;4:51.
24. Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, MacKie R. A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol.* 1987;123:196-200.
25. Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, Fontana A, Masala G, Miligi L, et al. Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:431-6.
26. Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, Zahm SH, Boyle P, Morton LM, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control.* 2004;15:419-28.

27. Doody MM, Linet MS, Glass AG, Friedman GD, Pottern LM, Boice JD, et al. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma following selected medical conditions. *Cancer Causes Control*. 1992;3:449-56.
28. Vajdic CM, Fritschi L, Grulich AE, Kaldor JM, Benke G, Kricker A, et al. Atopy, exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2007;120:2271-4.
29. Rudant J, Orsi L, Monnereau A, Patte C, Pacquement H, Landman-Parker J, et al. Childhood Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: the Escale Study (SFCE). *Int J Cancer*. 2011;129:2236-47.
30. El-Zein M, Parent M-E, Kâ K, Siemiatycki J, St-Pierre Y, Rousseau M-C. History of asthma or eczema and cancer risk among men: a population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:378-84.
31. Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, Martínez-Maza O, Becker N, Bracci PM, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res*. 2009;69:6482-9.
32. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1956-63.
33. Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:52-6.
34. Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2011;64:1-6.
35. Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol*. 2011;165:465-73.
36. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265-76.
37. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013;15:303-10.
38. Ring J, Möhrenschrager M, Henkel V. The US FDA « black box » warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf*. 2008;31:185-98.
39. Undre NA, Moloney FJ, Ahmadi S, Stevenson P, Murphy GM. Skin and systemic pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009;160:665-9.
40. Rubins A, Gutmane R, Valdmane N, Stevenson P, Foster C, Undre N. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;125:68-71.

Tableaux et figures

Figure 1 : Processus de sélection des articles



SAP: sans autre précision

Tableau 1 : Risque de lymphome chez les patients avec DA : tableau récapitulatif des études

Auteur, année, type d'étude	Nombre de patients	Nombres de témoins	Date d'inclusion ou suivi moyen (ans)	Principaux résultats (IC 95%)
Arana <i>et al</i> , 2010, cohorte (9)	66 258 patients avec DA	4 389 750 sujets sans DA	Du 1er janvier 1992 au 23 mars 2006 / Suivi moyen de 6,78 ans	RR= 1,21 (0,90-1,63)
Arellano <i>et al</i> , 2007, cas-témoins (10)	294 cas de lymphome	1 176	De juillet 1995 à janvier 2005	OR=2,41 (1,86-3,12)
Arellano <i>et al</i> , 2009, cas-témoins (11)	2 738 cas de lymphome	10 949	Du 1er janvier 1992 au 23 mars 2006.	OR=1,84 (1,44-2,35)
Bernstein <i>et al</i> , 1992, cas-témoins (12)	619 cas de NHL	282 témoins hommes et 337 témoins femmes	Du 1er janvier 1979 au 30 juin 1982	OR= 0,60 (0,38-0,95)
Cartwright <i>et al</i> , 1988, cas-témoins (13)	437 cas de NHL	724	D'octobre 1979 à décembre 1984	OR= 1,98 (1,33-2,95)
Cerhan <i>et al</i> , cas-témoins (31)	440 cas de NHL	453	De 2002 à 2005	OR=1,69 (1,03-2,76)
Cozen <i>et al</i> , 2007, cas-témoins (14)	604 cas de NHL	464	Du 1er juillet 1998 au 30 juin 2000	OR=1,15 (0,74-1,79)
Doody <i>et al</i> , 1992, cas-témoins (27)	100 cas de NHL	191	De 1959 à 1979	OR=1,98 (0,67-5,81)
El-Zein <i>et al</i> , 2010, cas-témoins (30)	197 cas de NHL	512	D'août 1979 à mars 1986	OR= 1,70 (0,61-4,78)
Fabbro-Peray <i>et al</i> , 2000, cas-témoins (15)	517 cas de lymphome	1025	Du 1er janvier 1992 au 31 décembre 1995	OR= 0,45 (0,31-0,65)
Grulich <i>et al</i> , 2005, cas-témoins (16)	704 cas de NHL	694	De janvier 2000 à août 2001	OR=0,78 (0,56-1,09)
Hagströmer <i>et al</i> , 2005, cohorte (17)	15 666 cas de DA		Du 1er janvier 1965 au 31 décembre 1999 / Suivi moyen de 15,4 ans	SIR= 2,0 (1,4-2,9)
Holly <i>et al</i> , 2003, cas-témoins (18)	1,304 cas de NHL	2 402	De 1988 à 1995	OR=1,34 (0,93-1,93)
Margolis <i>et al</i> , 2001, cohorte (19)	3,869 cas d'eczéma sévère		De 1992 à mars 1996/ Suivi moyen pour les eczéma sévères de: 2,27 ans	RR= 1,95 (1,15-3,31)
Melbye <i>et al</i> , 2007, cas-témoins (20)	3 055 cas de NHL	3 187	Du 1er octobre 1999 au 30 août 2002	OR=1,30 (1,05-1,61)

Morales <i>et al</i> , 2003, cas-témoins (21)	76 cas de mycosis fungoïde	2 904	De 1995 à 1998	OR= 1,34 (0,72-2,49)
Rudant <i>et al</i> , 2011, cas-témoins (29)	128 cas de HL, 164 cas de NHL	1 312	De 2003 à 2004	OR=0,96 (0,65-1,43)
Schneeweiss <i>et al</i> , 2009, cohorte (22)	1 200 645 patients traités avec ICT ou DC	118 825 patients avec une dermatite non traitée et 118 863 personnes issues de la population générale	Du 1 ^{er} janvier 2002 au 30 juin 2006/ Suivi moyen de 1,3 ans	RR=1,40 (0,53-3,70)
Söderberg <i>et al</i> , 2004, cohorte (23)	400 cas avec eczéma pendant l'enfance		Du 1 ^{er} janvier 1969 au 31 décembre 1999/ Suivi moyen de 23 ans pour les hommes et 27 ans pour les femmes	RR = 2,43 (1,07-5,52)
Tuyp <i>et al</i> , 1987, cas-témoins (24)	53 cas de mycosis fungoïde	53	inconnu	OR=2,04 (0,18-23,12)
Vadjic <i>et al</i> , 2007, cas-témoins (28)	694 NHL	694	De 2000 à 2001	OR=0,71 (0,49-1,04)
Vineis <i>et al</i> , 2000, cas-témoins (25)	2,669 cas de lymphome	1718	De 1990 à 1993	OR= 1,00 (0,80-1,25)
Zhang <i>et al</i> , 2004, cas-témoins (26)	601 NHL	717	De janvier 1996 à juin 2000	OR = 1,17 (0,81-1,69)

Tableau 1 (suite): Risque de lymphome chez les patients avec DA : tableau récapitulatif des études

NHL : lymphome non hodgkinien

HD : lymphome de hodgkin

Figure 2 : Risque de lymphome, risque relatif global : méta-analyse des études de cohortes

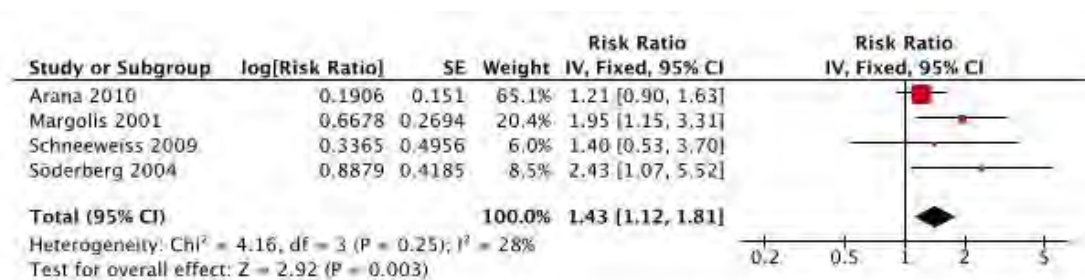


Figure 3 : Risque de lymphome, odds ratio global : méta-analyse des études cas-témoins

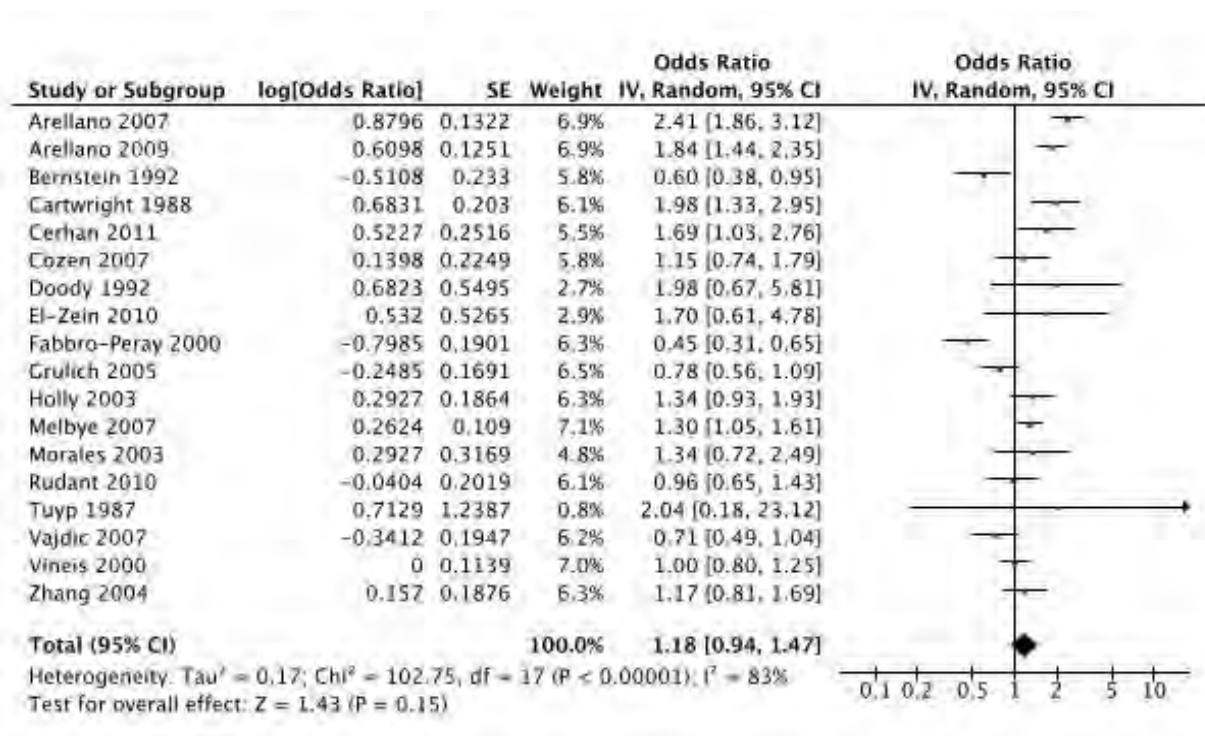


Tableau 2 : Association entre la sévérité de la dermatite atopique et le risque de lymphome : tableau récapitulatif des études

Auteur, année	Type d'étude	Risque	IC 95%	Pourcentage de lymphomes cutanés
Arellano 2007 (10)	Cas-témoins	OR ajusté = 2,4	1,5-3,8	18,4%
Arellano 2009 (11)	Cas-témoins	OR ajusté = 3,72	1,40-9,87	6,87%
Margolis 2001 (19)	Cohorte	RR = 1,95	1,15-3,31	inconnu

Tableau 3 : Risque de lymphome avec le pimecrolimus : tableau récapitulatif des études

Auteur, année	Type d'étude	Nombre de sujets	Durée de l'exposition	Principaux résultats
Arellano 2009 (11)	Cas-témoins	2 738 cas de lymphome (5%) survenus chez 3 500 194 individus. 113 initiateurs de pimecrolimus	inconnu	0 cas de lymphome
Arellano 2007 (10)	Cas-témoins	294 cas de lymphome survenus chez 293 253 patients (14 initiateurs de pimecrolimus)	inconnu	OR=0,85(0,47-1,55)
Hui 2009 (32)	Cohorte	22 716 cas avec seulement du pimecrolimus topique, 4,068 avec tacrolimus et pimecrolimus	1,7 an	RR=1,47(0,47-4,66)
Schneeweiss 2009 (22)	Cohorte	118 863 initiateurs de pimecrolimus	1,5 an	RR=1,63 (0,75-3,54)

Tableau 4 : Risque de lymphome avec le tacrolimus : tableau récapitulatif des études

Auteur, année	Type d'étude	Nombre de sujets	Durée de l'exposition	Principaux résultats
Arellano 2009 (11)	Cas-témoins	2 738 cas de lymphome (5%) survenus chez 3 500 194 individus. 133 initiateurs de tacrolimus	inconnu	OR=0,57(0,03- 11,06)
Arellano 2007 (10)	Cas-témoins	294 cas de lymphome survenus chez 293 253 patients (11 initiateurs de tacrolimus)	inconnu	OR=1,08(0,55-2,12)
Hui 2009 (32)	Cohorte	11 898 cas avec seulement du tacrolimus topique, 4 068 avec tacrolimus et pimecrolimus	1,4 an	RR=6,56 (3,03- 14,19)
Schneeweiss 2009 (22)	Cohorte	38 757 initiateurs de tacrolimus	1,5 an	RR=1,36 (0,47- 3,98)

Figure 4a : Risque de lymphome avec le pimécrolimus : méta-analyse des études cas-témoins

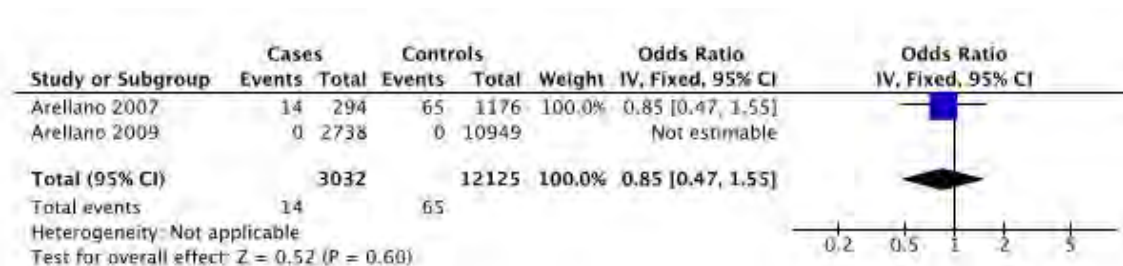


Figure 4b : Risque de lymphome avec le pimécrolimus : méta-analyse des études de cohortes

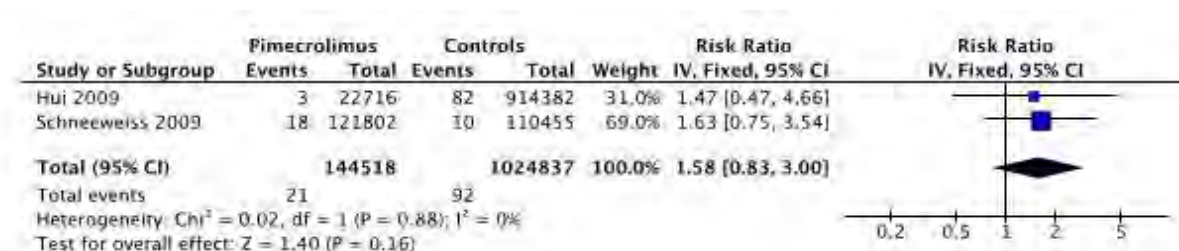


Figure 5a : Risque de lymphome avec le tacrolimus : méta-analyse des études cas-témoins

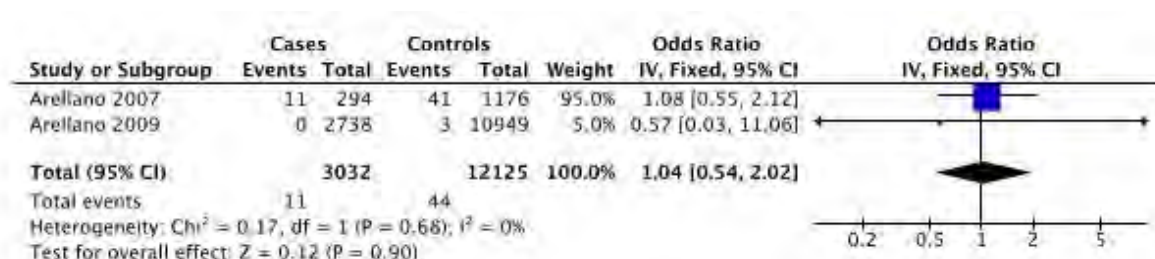


Figure 5b : Risque de lymphome avec le tacrolimus : méta-analyse des études de cohortes

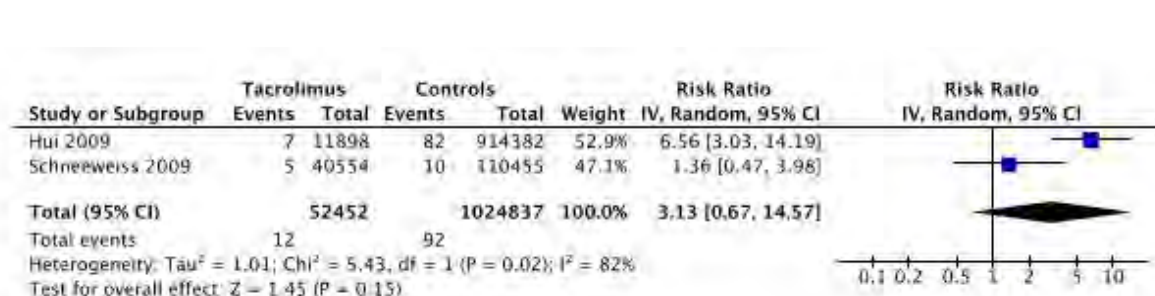


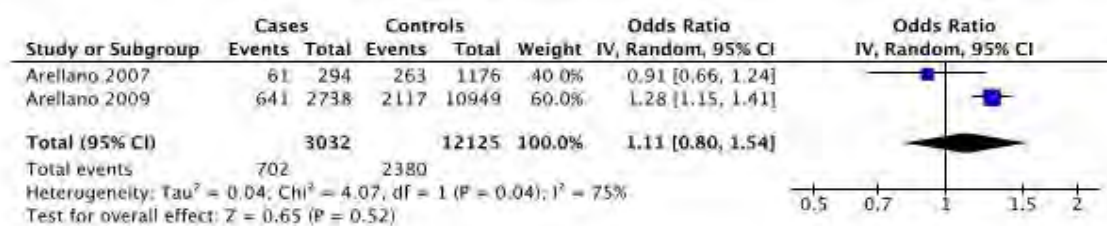
Tableau 5 : Risque de lymphome avec les DC : tableau récapitulatif des études

Auteur, année	Type d'étude	Nombre de sujets	Durée de l'exposition	Principaux résultats
Arellano 2009 (11)	Cas-témoins	2738 cas de lymphome (5%) survenus chez 3 500 194 individus. (926 DC: 238 de forte puissance, 641 de faible puissance)	Faible puissance: 580/641 ont utilisé les DC moins de 6 mois Forte puissance: 197/283 ont utilisé les DC moins de 6 mois	DC de faible puissance: OR=1,28(1,15-1,41) DC de forte puissance: OR=1,75(1,52-2,03)
Arellano 2007 (10)	Cas-témoins	294 cas de lymphome survenus chez 293 253 patients (133 avec DC: 72 de forte puissance et 61 de faible puissance)	inconnu	DC de faible puissance: OR=0,91(0,66-1,24) DC de forte puissance: OR=1,63(1,20-2,22)
Schneeweiss 2009 (22)	Cohorte	309 607 initiateurs de DC de moyenne ou de forte puissance	1,4 an	RR=1,16 (0,74-1,82)

Figure 6a : Risque de lymphome avec les DC de forte puissance : méta-analyse



Figure 6b : Risque de lymphome avec les DC de faible puissance : méta-analyse



Annexes

Annexe 1 : Présentation de l'étude aux journées Dermatologiques de Paris 2014 : poster



Association entre dermatite atopique et risque de lymphome : Analyse systématique de la littérature

Laureline Legendre*¹, Thomas Barnetche², Juliette Mazereeuw-Hautier¹, Nicolas Meyer¹, Carle Paul¹

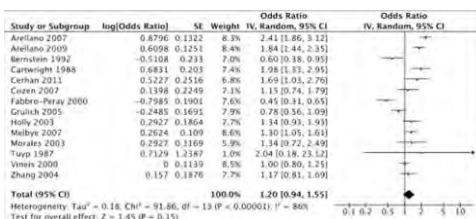
¹ Dermatologie, Université Paul Sabatier, CHU de Toulouse, Toulouse, ² Rhumatologie, CHU Bordeaux, Bordeaux, France

Introduction: Controverse sur l'association entre la dermatite atopique (DA), le risque de lymphome et l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine topique (ICT). Les ICT ont été déremboursés en France chez l'enfant en 2013. Objectif principal: Evaluer si les patients atteints de DA présentent une augmentation du risque de développer un lymphome. Objectif secondaire : Evaluer le rôle des traitements topiques.

Méthodes: Revue systématique à partir de Pubmed, Cochrane et Scopus, à partir des mots clés du Mesh « Atopic Dermatitis AND lymphoma » + « Atopic Dermatitis AND neoplasm ». Les limites étaient l'écriture des articles en langue française, anglaise et allemande, depuis 1980. Nous avons réalisé une méta analyse des études de cohorte et cas témoins à l'aide du logiciel RevMan 5.1.6.

Résultats: La recherche DA+lymphoma a retrouvé 725 articles et la recherche DA+neoplasm 976 articles. Après lecture des titres et/ou des abstracts, ont été exclus 1676 articles, et 17 articles ont été exclus après lecture de l'article. Sept articles ont été inclus, plus 13 articles issus des 1760 références analysées.

- Le risque relatif (RR) de lymphome dans la DA était dans les études de cohorte de 1.43 (intervalle de confiance (IC) 95% : 1.12-1.81 ; I^2 (index d'hétérogénéité)=28%, $p=0.25$).
- Chez les patients traités par pimecrolimus le RR était de 1.58 (IC 95% : 0.83-3.00 ; $I^2=0%$, $p=0.88$) et par tacrolimus de 3.13 (IC 95% : 0.67-14.57 ; $I^2=82%$, $p=0.02$).
- L'odds ratio (OR) de lymphome dans la DA était dans les études cas témoins de 1.20 (IC 95% : 0.94-1.55 ; $I^2=86%$, $p<0.04$), chez les patients traités par tacrolimus de 1.04 (IC 95% : 0.54-2.02 ; $I^2=0%$, $p=0.68$). Une seule étude cas-témoins a été retrouvée pour les patients traités par pimecrolimus et ne retrouvait pas de surrisque (OR=0.85 (IC 95% : 0.47-1.55)).
- Chez les patients traités par dermocorticoïdes (DC) forts l'OR était de 1.73, (IC 95% : 1.52-1.97 ; $I^2=0%$, $p=0.68$), et par DC faibles de 1.11 (IC 95% : 0.80-1.54 ; $I^2=75%$, $p=0.04$).
- Une DA sévère était associée à un sur-risque de lymphome.



Study or Subgroup	log(Risk Ratio)	SE	Weight	IV, Fixed, 95% CI	Risk Ratio
Arana 2010	0.1396	0.131	25.1%	1.21 [0.90, 1.63]	
Margolis 2001	0.6678	0.2694	20.4%	1.95 [1.15, 3.31]	
Schneeweiß 2009	0.3365	0.4956	6.0%	1.40 [0.53, 3.70]	
Soderberg 2004	0.8879	0.4185	6.3%	2.43 [1.07, 5.52]	
Total (95% CI)			100.0%	1.43 [1.12, 1.81]	

Study or Subgroup	log(Odds Ratio)	SE	Weight	IV, Random, 95% CI	Odds Ratio
Arrellano 2007	0.8796	0.1222	8.3%	2.41 [1.66, 3.52]	
Arrellano 2009	0.6098	0.1251	8.4%	1.84 [1.44, 2.35]	
Bernstein 1992	-0.5108	0.233	7.0%	0.60 [0.18, 0.95]	
Carmichael 1988	0.6831	0.203	7.4%	1.98 [1.33, 2.95]	
Cerhan 2011	0.5227	0.2516	6.8%	1.69 [1.03, 2.76]	
Cuzen 2007	0.1398	0.2249	7.1%	1.15 [0.74, 1.79]	
Falzone-Heras 2000	-0.7985	0.1901	7.6%	0.45 [0.31, 0.65]	
Grulich 2005	-0.2485	0.1691	7.9%	0.78 [0.56, 1.09]	
Holly 2003	0.2927	0.1864	7.7%	1.34 [0.91, 1.93]	
Melbye 2007	0.2624	0.109	8.6%	1.30 [1.05, 1.61]	
Morales 2003	0.2927	0.1169	5.9%	1.34 [0.92, 2.49]	
Topp 1987	0.7129	1.2387	1.0%	2.04 [0.18, 23.12]	
Vinay 2008	0	0.1130	8.5%	1.00 [0.80, 1.25]	
Zhang 2004	0.157	0.1876	7.7%	1.17 [0.81, 1.69]	
Total (95% CI)			100.0%	1.20 [0.94, 1.55]	

Discussion: On retrouve une augmentation modeste du risque de lymphome dans la DA. La sévérité de la DA est un cofacteur significatif. Il n'a pas été retrouvé d'effet favorisant des ICT. Il existe des facteurs confondants qui pourraient expliquer ce sur-risque de lymphome : difficulté du diagnostic différentiel entre DA de l'adulte et lymphome cutané. Le rôle des corticoïdes forts pourrait être du à un biais protopathique.

Conclusion: Il existe une probable augmentation du risque de lymphome dans la DA sévère. Il n'existe pas d'effet favorisant retrouvé des ICT.

Mots clés: Dermatite atopique, lymphome, cancer, inhibiteurs de la calcineurine topiques, dermocorticoïdes

Lien d'intérêt : pas de conflit d'intérêt

Références:

- 1- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* avr 2007;127(4):808-16.
- 2- Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E, Arellano FM. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol.* nov 2010;163(5):1036-43.
- 3- Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2009;123(5):1111-6, 116.e1-13.
- 4- Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother.* déc 2009;43(12):1956-63.

Numéro de poster 375, JDP 2014, Paris

Annexe 2: Présentation de l'étude au congrès de l'AAD (American Academy of Dermatology) 21 mars 2015: poster et communication : résumé de la présentation orale

Abstract

BACKGROUND:

There is controversy regarding a potential increased risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis (AD).

OBJECTIVE:

To assess the risk of lymphoma and the role of topical treatments in patients with AD.

METHODS:

A systematic literature search and a separate meta-analysis were performed on case control and cohort studies.

RESULTS:

Of the 3979 articles retrieved, 24 references met the inclusion criteria. In cohort studies, the risk of lymphoma was slightly increased, with a relative risk (RR) of 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.12-1.81). In case control studies, no significant increased risk of lymphoma was found, with an odds ratio (OR) of 1.18 (95% CI, 0.94-1.47). Severity of AD was a significant risk factor. Highly potent topical steroids were associated with an increased risk of lymphoma. For topical calcineurin inhibitors (TCIs), a significant association between tacrolimus and mostly skin lymphoma was found in 1 study.

LIMITATIONS:

Confusion between severe AD and cutaneous T-cell lymphoma may account for part of the increased risk of lymphoma in patients with AD.

CONCLUSION:

This systematic literature review shows a slightly increased risk of lymphoma in patients with AD. Severity of AD appears to be a significant risk factor. The role of topical steroids and TCIs is unlikely to be significant.

ARTICLE IN PRESS

ORIGINAL ARTICLE

Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis

Laureline Legendre, MD,^a Thomas Barnetche, PhD,^b Juliette Mazereeuw-Hautier, MD, PhD,^a Nicolas Meyer, MD, PhD,^a Dedee Murrell, MD, PhD,^c and Carle Paul, MD, PhD^a
Toulouse and Bordeaux, France; and Sydney, Australia

Background: There is controversy regarding a potential increased risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis (AD).

Objective: To assess the risk of lymphoma and the role of topical treatments in patients with AD.

Methods: A systematic literature search and a separate meta-analysis were performed on case control and cohort studies.

Results: Of the 3979 articles retrieved, 24 references met the inclusion criteria. In cohort studies, the risk of lymphoma was slightly increased, with a relative risk (RR) of 1.43 (95% confidence interval [CI], 1.12-1.81). In case control studies, no significant increased risk of lymphoma was found, with an odds ratio (OR) of 1.18 (95% CI, 0.94-1.47). Severity of AD was a significant risk factor. Highly potent topical steroids were associated with an increased risk of lymphoma. For topical calcineurin inhibitors (TCIs), a significant association between tacrolimus and mostly skin lymphoma was found in 1 study.

Limitations: Confusion between severe AD and cutaneous T-cell lymphoma may account for part of the increased risk of lymphoma in patients with AD.

Conclusion: This systematic literature review shows a slightly increased risk of lymphoma in patients with AD. Severity of AD appears to be a significant risk factor. The role of topical steroids and TCIs is unlikely to be significant. (J Am Acad Dermatol <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1116>.)

Key words: atopic dermatitis; lymphoma; neoplasm; pimecrolimus; systematic review; tacrolimus; topical corticosteroids.

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that affects approximately 15% of children in Western countries¹ and 2% to 3% of adults.² The risk of lymphoma in patients with AD is debated. Isolated cases of lymphoma in adult patients with AD have been reported in the literature.³⁻⁷

There are multiple confounding factors that make the interpretation of an increased risk of lymphoma

Abbreviations used

AD:	atopic dermatitis
CI:	confidence interval
CTCL:	cutaneous T-cell lymphoma
OR:	odds ratio
RR:	relative risk
SIR:	standardized incidence ratio
TCl:	topical calcineurin inhibitor
TCS:	topical corticosteroid

From the Department of Dermatology,^a Paul Sabatier University, Toulouse; Department of Rheumatology,^b Bordeaux University Hospital, Bordeaux; and the Department of Dermatology,^c University of New South Wales, Sydney.

Funding sources: None.

Dr Paul is consultant and investigator for Astellas and Novartis. Dr Meyer is a speaker for and on the advisory board of Roche and BMS, on the advisory board for Amgen, and is a speaker for MSD and AbbVie. None of the grants or honoraria were directly related to this study. Drs Legendre, Barnetche,

Mazereeuw-Hautier, and Murrell have no conflicts of interest to declare.

Accepted for publication February 9, 2015.

Correspondence to: Carle Paul, MD, PhD, Dermatologie, Larrey Hospital, 24 chemin de Pouvoirville — TSA 30030-31059 Toulouse cedex 9, France. E-mail: paul@chu-toulouse.fr.

Published online April 1, 2015.

0190-9622/536.00

© 2015 by the American Academy of Dermatology, Inc.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1116>

in patients with AD difficult. Topical corticosteroids (TCSS) and topical calcineurin inhibitors (TCIs) have been associated with potential systemic effects and reduced immunosurveillance.²

The primary objective of this systematic review was to evaluate if patients with AD have a higher background risk of lymphoma than the general population. The secondary objective was to evaluate if treatment with TCSS or TCIs may influence the risk of lymphoma in patients with AD.

METHODS

Systematic literature search

We performed a systematic review of original studies investigating the risk of lymphoma in patients with AD published between 1980 and February 28, 2014. The Cochrane, PubMed, and Scopus databases were systematically searched. The literature search used the following combination of Medical Subject Headings (MeSH): "atopic dermatitis AND lymphoma." A second combination was systematically searched in the same databases: "atopic dermatitis AND neoplasm." A third combination was systematically searched in the same databases in November 2014: "eczema AND lymphoma" and "eczema AND neoplasm." We limited the literature search to articles on human subjects that were written in English, French or German.

To evaluate the reporting quality of publications, we used the Newcastle–Ottawa scale³ and the Reporting of Observational Studies in Epidemiology criteria.

Reference lists from selected articles were systematically reviewed for additional studies not retrieved by the database search. When data from articles were missing to calculate odds ratios (ORs) and relative risk (RR), we contacted the corresponding author of the paper to obtain the original data.

Data extraction and analysis

We extracted the following data: type of database, year of publication, author, study design, number of patients with AD, number and origin of controls, follow-up period, type of lymphoma (ie, skin/

nonskin, Hodgkin/non-Hodgkin), and AD severity. Exposure to TCSS and TCIs were recorded when available.

The systematic electronic searches and data extraction were independently performed by 2 reviewers (L.L. and C.P.). All disagreements on which studies to select were reviewed by the 2 reviewers to reach final agreement.

In each selected study, the effect size criteria and its confidence interval (CI) were searched. When available, the number of events was used to calculate effect size estimators. Several estimators were identified: OR for case control studies or cross-sectional studies and RR for cohort studies. Meta-analyses were performed only on homogeneous studies according to their estimators to minimize the heterogeneity.

To compute data issued from the selected studies, we used the generic inverse variance approach. Estimates and their standard errors were entered directly as natural logarithms (ie, as a log odds ratio and the standard

error of the log odds ratio). The software undertook fixed-effect meta-analyses and random effects (Der Simonian and Laird) meta-analyses, along with assessment of heterogeneity. Risk estimator and 95% CI were shown on forest plots. Statistical heterogeneity of studies considered was assessed on the basis of the *Q* test (χ^2), using a significance level of .05. The *I*² statistic was presented with high values, indicating high heterogeneity.⁴ The nature of the statistical model selected (fixed or random effect) was presented on the top of each forest plot, based on the result of Cochrane *Q* test, with the label "fixed" or "random." Publication bias was assessed using the Egger test.

All computations were performed using the Revman software package developed by the Nordic Cochrane centre (v 5.1; The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark). *P* < .05 was considered statistically significant.

RESULTS

From an initial selection of 2046 references, 2019 articles were excluded after reading the title or

CAPSULE SUMMARY

- There is controversy about the risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis.
- There is a small increased risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis.
- Highly potent steroids but not topical calcineurin inhibitors are associated with lymphoma risk.
- Classification bias between severe atopic dermatitis and cutaneous T-cell lymphoma is an issue.
- Cutaneous T-cell lymphoma should be ruled out in patients with adult onset severe atopic dermatitis. Patients should be reassured about the safety of topical calcineurin inhibitors with regard to lymphoma risk.

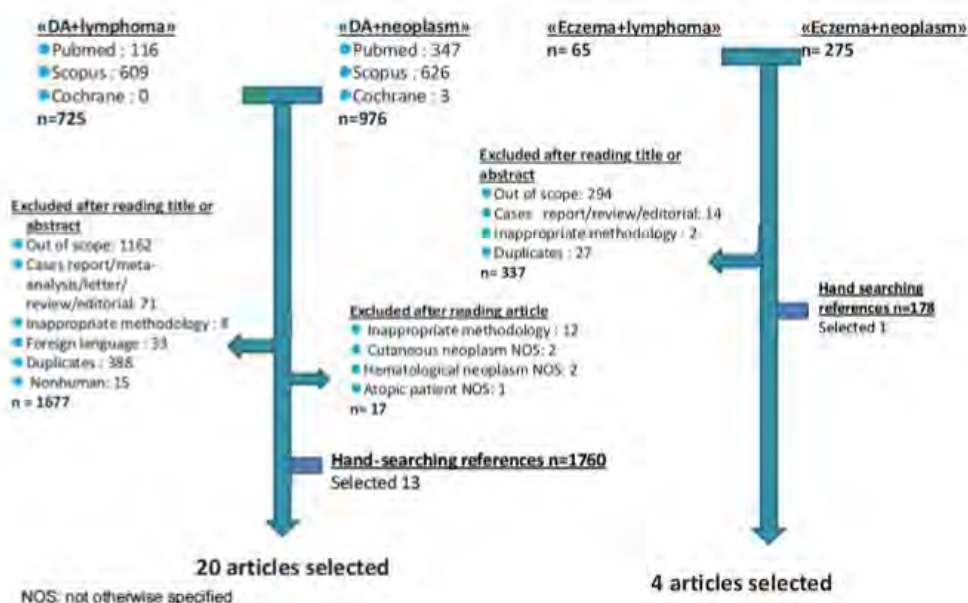


Fig 1. Flow chart of study selection process.

abstract and 17 were excluded after reading the article. Fourteen articles were added by searching references lists from selected articles. In total, 24 references were retained. The study selection process is summarized in Fig 1. A systematic quantitative evaluation of the Newcastle–Ottawa scale was performed. According to this scale, the maximum number of quality stars a study publication can obtain is 9. The average number of stars recorded for cohort studies was 6.5 (range, 5–8). The average number of stars recorded for case control studies was 6.3 (range, 4–8). The Egger test did not indicate significant publication bias either for cohort ($P = .280$) or case control studies ($P = .697$).

AD and the risk of lymphoma

Twenty-three studies were selected^{10–40} (Table 1): 5 cohort studies and 18 case control studies. Four cohort studies computed relative risk of lymphoma. One cohort study in patients hospitalized for AD in Sweden¹⁷ computed standardized incidence ratio (SIR) and found an increased risk of lymphoma associated with AD with a SIR of 2.0 (95% CI, 1.4–2.9). A total of 29 AD patients out of 1566 experienced a lymphoma in the registry. Lymphoma cases were identified by the National Swedish Cancer Register and coded as lymphoma according to the *International Classification of Diseases, 7th edition*

classification (codes 200–202) during the entire period of the study. Two additional cohort studies^{10,24} reported an increased RR of lymphoma in patients with AD. Among the case control studies (Table 1), 5 showed a higher risk of lymphoma associated with AD.^{20,11,18,29} Two case control studies^{12,15} found a significant reduction in the risk of lymphoma associated with AD. Eleven studies showed no increased risk of lymphoma in patients with AD.^{13,16,19,21,23,26}

A meta-analysis was conducted including the 4 cohort studies estimating RR^{6,19,22,23} (Fig 2). Three of 4 studies were performed in automated databases: 2 from the United States (Medicaid¹⁹ and Ingenix Research Data Mart²³) and 1 from the United Kingdom (The Health Improvement Network database [THIN]).⁶ The diagnosis of AD or dermatitis was confirmed by using various combinations of ICD codes with little consistency between studies.^{9,19,22} In 1 population-based cohort study from the Swedish twins registry, the diagnosis of AD was made retrospectively by evaluating responses to a standardized questionnaire.²³ In 4 studies, the diagnosis of lymphoma was confirmed using relevant ICD codes in the databases^{9,19,22} and in the Swedish cancer registry.²³ In database studies, the follow-up of patients was relatively short, varying from 1.3 to 6.8 years for 3 studies.^{9,19,22} The duration of follow-

Table 1. Studies selected estimating the risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis

Author, year; study design	No. of patients	No. of controls	Date of inclusion or mean follow-up	Main results (95% CI)
Arana et al. ¹⁷ 2010, cohort	66,258 patients with AD	4,389/750 subjects without AD	January 1, 1992 to March 23, 2006; follow-up 6.78 years	RR = 1.21 (0.90-1.63)
Arellano et al. ¹⁶ 2007, case control	294 cases of lymphoma	1176	July 1995 to January 2005	OR = 2.41 (1.86-3.12)
Arellano et al. ¹¹ 2009, case control	2738 cases of lymphoma	10,949	January 1, 1992 to March 23, 2006	OR = 1.84 (1.44-2.35)
Bernstein et al. ^{1,14} 1992, case control	619 NHL	282 male matched pairs and 337 female matched pairs	January 1, 1979 to June 30, 1982	OR = 0.60 (0.38-0.95)
Canwright et al. ¹⁴ 1988, case control	437 cases NHL	724	October 1979 to December 1984	OR = 1.98 (1.33-2.95)
Cerhan et al., as reported by Vajdic et al. ¹¹ case control	440 cases of NHL	453	2002 to 2005	OR = 1.69 (1.03-2.76)
Cozen et al. ¹⁴ 2007, case control	604 cases of NHL	464	July 1, 1998 to June 30, 2000	OR = 1.15 (0.74-1.79)
Doddy et al. ²¹ 1992, case control	100 cases of NHL	191	1959 to 1979	OR = 1.98 (0.67-5.81)
El-Zein et al. ²⁰ 2010, case control	197 cases of NHL	512	August 1979 to March 1986	OR = 1.70 (0.61-4.78)
Fabbro-Peray et al. ¹⁵ 2000, case control	517 cases of lymphoma	1025	January 1, 1992 to December 31, 1995	OR = 0.45 (0.31-0.65)
Gulich et al. ¹⁶ 2005, case control	704 cases of NHL	694	January 2000 to August 2001	OR = 0.78 (0.56-1.09)
Hagströmer et al. ¹⁷ 2005, cohort	15,666 cases of AD		January 1, 1965 to December 31, 1999; follow-up of 15.4 years	SIR = 2.0 (1.4-2.9)
Holly et al. ¹⁸ 2003, case control	1304 cases of NHL	2402	1988 to 1995	OR = 1.34 (0.93-1.93)
Margolis et al. ¹⁹ 2001, cohort	3869 cases of severe eczema		1992 to March 1996; mean follow-up for severe eczema 2.27 years	RR = 1.95 (1.15-3.31)
Melbye et al. ²⁰ 2007, case control	3055 cases of NHL	3187	October 1, 1999 to August 30, 2002	OR = 1.30 (1.05-1.61)
Morales et al. ²¹ 2003, case control	76 cases of mycosis fungoides	2904	1995 to 1998	OR = 1.34 (0.72-2.49)
Rudant et al. ²² 2011, case control	128 cases of HL, 164 cases of NHL	1312	2003 to 2004	OR = 0.96 (0.65-1.43)
Schneeweiss et al. ²⁴ 2009, cohort	1,200,645 patients treated with TCI or corticosteroids	118,825 patients with untreated dermatitis and 118,863 people from the general population	January 1, 2002 to June 30, 2006; follow-up of 1.3 years	RR = 1.40 (0.53-3.70)
Söderberg et al. ²³ 2004, cohort	400 cases with eczema during childhood		January 1, 1969 to December 31, 1999; follow-up of 23 years for men and 27 years for women	OR = 2.43 (1.07-5.52)
Tuyp et al. ²⁰ 1987, case control	53 cases of mycosis fungoides	53	Unknown	OR = 2.04 (0.18-23.12)
Vadlic et al. ¹¹ 2007, case control	694 NHL	694	2000 to 2001	OR = 0.71 (0.49-1.04)
Vineis et al. ¹⁵ 2000, case control	2669 cases of lymphoma	1718	1990 to 1993	OR = 1.00 (0.80-1.25)
Zhang et al. ¹⁶ 2004, case control	601 NHL	717	January 1996 to June 2000	OR = 1.17 (0.81-1.69)

OR, Odds ratio; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

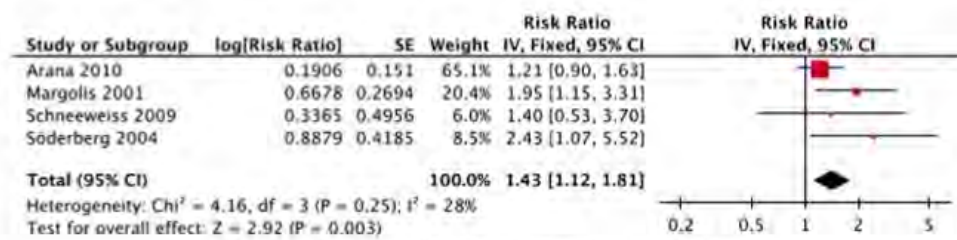


Fig 2. Overall risk ratio of lymphoma: meta-analysis of cohort studies.

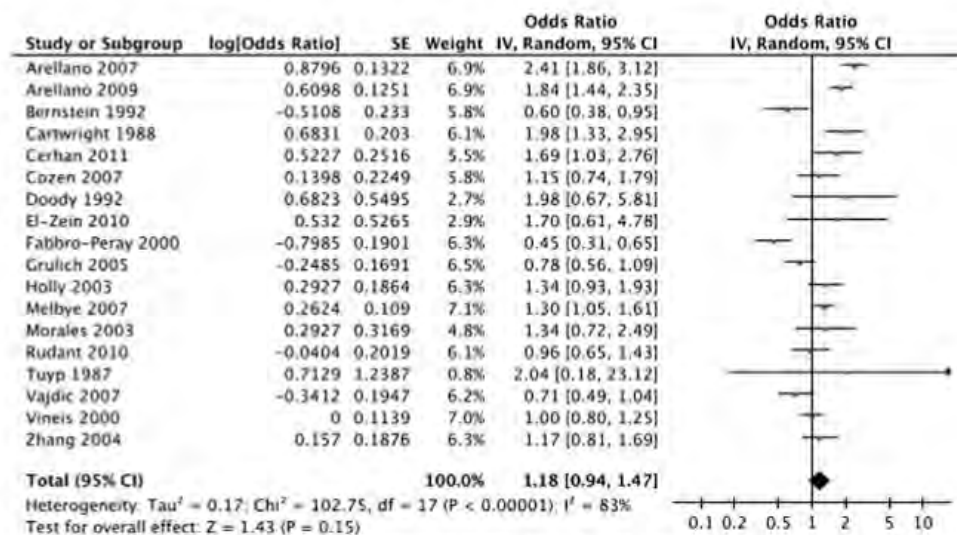


Fig 3. Overall odds ratio of lymphoma: meta-analysis of case control studies.

up in the study by Söderberg et al²³ was 23 years for men and 27 years for women. The number of AD/eczema patients evaluated in cohort studies varied between 1033 and 4,518,131. The meta-analysis found an overall RR of 1.43 (95% CI, 1.12-1.81), indicating a significant increased risk of lymphoma associated with AD/eczema. The heterogeneity was not significant ($I^2 = 28\%$; $P = .25$).

All 18 case control studies were included in a meta-analysis^{10, 19, 20, 21, 24-31} (Fig 3). Two of them had chosen a combination of codes for the diagnosis of AD: by the presence of codes 691 and 692 in ICD in the PharMetrics database in 1 study¹⁰ and in the THIN study by the presence of READ codes M11.00, M11.z, and M11.1-117.¹¹ One study chose medical record summaries.²⁷ Fifteen studies used interview or questionnaires to establish the diagnosis of AD: 2 studies chose phone interviews,^{20, 29} 2 studies used

face to face interviews,^{10, 28} 2 studies used questionnaires completed by patients,^{20, 31} 3 studies interviews with the help of a standardized questionnaire,^{1, 2, 21, 28} 1 study interview by 1 dermatologist,²¹ 3 studies an interview without more information,^{1, 3, 19, 29} 1 study face to face interview and/or phone interview,¹⁵ and 1 study combination of a questionnaire and a phone interview.¹⁰

Identification of lymphoma cases was validated through individual medical records and pathology review in 15 studies. In 1 study,¹² the diagnosis of lymphoma was supported by data from the Cancer Surveillance Program, the population-based cancer registry of Los Angeles County (CA) and in 1 study by data from the Kaiser Permanente Medical Care Programme (US).²⁷ In 1 study, histologic subtypes of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma were obtained from investigators.²⁹

Table II. Studies selected showing association between severity of atopic dermatitis and risk of lymphoma

Author, years	Study design	Risk	95% CI	Percent of cutaneous lymphoma
Arellano et al, ¹⁰ 2007	Case control	OR adjusted = 2.4	1.5-3.8	18.4
Arellano et al, ¹¹ 2009	Case control	OR adjusted = 3.72	1.40-9.87	6.87
Margolis et al, ¹⁶ 2001	Cohort	RR = 1.95	1.15-3.31	Unknown

CI, Confidence interval; OR, odds ratio; RR, relative risk.

Table III. Studies selected estimating the risk of lymphoma with pimecrolimus treatment

Author, year	Study design	No. of subjects	Duration of exposure	Main results
Arellano et al, ¹¹ 2009	Case control	2738 cases of lymphoma (5%) occurred in 3,500,194 individuals; 113 initiators of pimecrolimus	Unknown	0 cases of lymphoma
Arellano et al, ¹⁰ 2007	Case control	294 cases of lymphoma occurred in 293,253 patients; 14 initiators of pimecrolimus	Unknown	OR = 0.85 (0.47-1.55)
Hui et al, ¹² 2009	Cohort	22,716 with only topical pimecrolimus, 4068 with tacrolimus and pimecrolimus	1.7 y	RR = 1.47 (0.47-4.66)
Schneeweiss et al, ¹² 2009	Cohort	118,863 initiators of pimecrolimus	1.5 y	RR = 1.63 (0.75-3.54)

OR, Odds ratio; RR, relative risk.

The origin of subjects varied: 5 studies were performed in the United States,^{10,11,17,18,27} 4 studies in the United Kingdom,^{11,13,28,31} 5 studies in Western Continental Europe,^{12,29,30,32,33} 2 studies in Australia,^{17,25} and 1 study in Canada.³⁴ In 1 case control study, the origin of subjects was not specified.³¹ The overall OR for lymphoma in patients with AD was 1.18 (95% CI, 0.94-1.47), showing no significant increased risk. The heterogeneity was high ($I^2 = 83\%$; $P < 10^{-4}$).

Influence of severity

Three studies evaluated the influence of AD severity on the risk of lymphoma^{10,11,13} (Table II). These were 2 case control studies and 1 cohort study. In all studies, medical care resource use was used as a surrogate marker of AD severity. In 1 study, a patient was classified as having severe eczema if he/she consulted a physician on at least 4 occasions in a 12-month period.¹⁰ In 1 UK study, severe AD was defined as attending at least 4 physician visits for AD per year in patients ≥ 3 years of age. For patients < 3 years of age, having attended at least 1 visit to a dermatologist in the follow-up period was the criterion used to define severe AD.¹¹ In the third study, patients with a diagnosis of AD who were referred to a dermatologist were considered as having severe AD.¹³

A significant association between lymphoma and severity of AD was found in all 3 studies. In the 2 case

control studies, the adjusted OR of lymphoma in patients with severe AD varied from 2.4 (95% CI, 1.5-3.8)¹⁰ to 3.72 (95% CI, 1.40-9.87).¹¹ In the cohort study, the RR was 1.95 (95% CI, 1.15-3.12).¹³

Influence of treatments: TCIs and TCSs

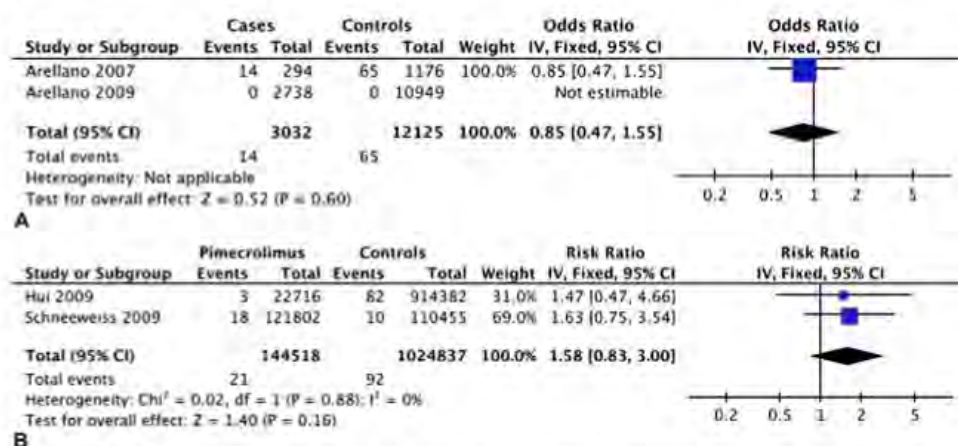
Four studies evaluated the role of TCIs in the development of lymphoma in patients with AD. These were 2 case control studies^{10,11} and 2 cohort studies^{12,34} (Table III). The main characteristics of these studies are summarized in Tables III and IV.

One study from the United States performed in the Kaiser Permanente database found an increased risk of lymphoma associated with the prescription of TCIs.¹² In this study by Hui et al,¹² the RR of lymphoma associated with tacrolimus was 6.56 (95% CI, 3.03-14.19). This association was entirely explained by an increased risk of T-cell lymphoma (TCL) in subjects exposed to tacrolimus, with a hazard ratio of 5.44 (95% CI, 2.51-11.79; $P < .001$). A proportion of 81% of TCL reported in TCI users were cutaneous TCL (CTCL). For pimecrolimus, the risk of TCL was not significantly increased, with a hazard ratio of 2.32 (95% CI, 0.89-6.07; $P = .086$). No data on TCS use was provided in the article. The results of Hui et al's study¹² were based upon 12 cases of lymphoma out of 953,064 patients with AD. The median cumulative amount of tacrolimus 0.1% ointment exposure was 75 g in patients with TCL and 60 g in the group without TCL. Concerning

Table IV. Studies selected estimating the risk of lymphoma with tacrolimus treatment

Author, year	Study design	No. of subjects	Duration of exposure	Main results
Arellano et al, ¹¹ 2009	Case control	2738 cases of lymphoma (5%) occurred in 3,500,194 individuals; 133 initiators of tacrolimus	Unknown	OR = 0.57 (0.03-11.06)
Arellano et al, ¹¹ 2007	Case control	294 cases of lymphoma occurred in 293,253 patients; 11 initiators of tacrolimus	Unknown	OR = 1.08 (0.55-2.12)
Hui et al, ²² 2009	Cohort	11,898 with only topical tacrolimus; 4068 with tacrolimus and pimecrolimus	1.4 y	RR = 6.56 (3.03-14.19)
Schneeweiss et al, ²² 2009	Cohort	38,757 initiators of tacrolimus	1.5 y	RR = 1.36 (0.47-3.98)

OR, Odds ratio; RR, relative risk.

**Fig 4.** A, Meta-analysis estimating the risk of lymphoma with pimecrolimus in case control studies. B, Meta-analysis estimating the risk of lymphoma with pimecrolimus in cohort studies.

tacrolimus 0.03% ointment, this amount was 105 g in the group of patients with TCL and 60 g in the group of patients without TCL. For pimecrolimus, the median cumulative cream amount was 60 g.

In a study by Schneeweiss et al,²² the exposure to TCL was low in the majority of patients. Seven of 11 patients with lymphoma and 30 of 48 control patients had used <60 g of pimecrolimus cream. The same was true for tacrolimus ointment users: 12 of 13 patients with lymphoma and 36 of 49 controls had used <60 g of tacrolimus ointment.

A meta-analysis was conducted to determine the risk of lymphoma associated with pimecrolimus (Fig 4): the overall OR from case control studies was 0.85 (95% CI, 0.47-1.55), whereas the overall RR from cohort studies was 1.58 (95% CI, 0.83-3.00; $I^2 = 0\%$; $P = .88$). The same analysis was conducted with

tacrolimus (Fig 5): the overall OR from case control studies was 1.04 (95% CI, 0.54-2.02; $I^2 = 0\%$; $P = .68$), and the overall RR from cohort studies was 3.13 (95% CI, 0.67-14.57). Heterogeneity was high ($I^2 = 82\%$; $P = .02$). There was no significant increased risk of lymphoma associated with the use of TCLs.

Three studies evaluated the potential risk of lymphoma associated with TCSs: 2 case control and 1 cohort study.^{10,11,20} The primary characteristics of these studies are summarized in Table V. The 2 case control studies were included in a meta-analysis (Fig 6). There was a significantly increased risk of lymphoma associated with the use of high potency TCSs with an overall OR for lymphoma of 1.73 (95% CI, 1.52-1.97; $I^2 = 0\%$; $P = .68$). No increased risk was found with low potency TCSs, with an OR of 1.11 (95% CI, 0.80-1.54; $I^2 = 75\%$; $P = .04$).

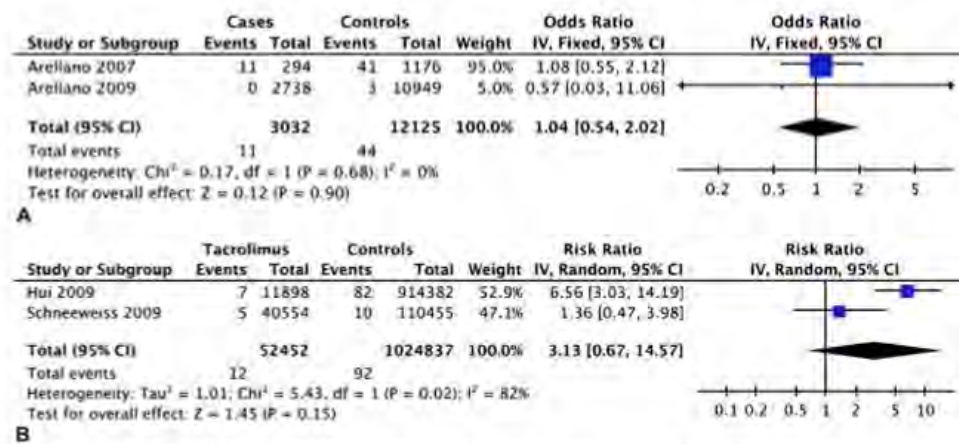


Fig 5. A, Meta-analysis estimating the risk of lymphoma with tacrolimus in case control studies.
B, Meta-analysis of cohort studies estimating the risk of lymphoma with tacrolimus treatment.

Table V. Studies selected estimating the risk of lymphoma with topical corticosteroid treatment

Author, year	Study design	No. of subjects	Duration of exposure	Main results
Arellano et al, ¹¹ 2009	Case control	2738 cases of lymphoma (5%) occurred in 3,500,194 individuals (926 TCS; 238 high- and 641 low-potency)	Low potency: 580/641 used TCS <6 mo; high potency: 197/283 used TCS <6 months	Low-potency corticosteroids: OR = 1.28 (1.15-1.41); High-potency corticosteroids: OR = 1.75 (1.52-2.03)
Arellano et al, ¹⁰ 2007	Case control	294 cases of lymphoma occurred in 293,253 patients (133 with TCS; 72 high- and 61 low-potency)	Unknown	Low-potency corticosteroids: OR = 0.91 (0.66-1.24); High-potency corticosteroids: OR = 1.63 (1.20-2.22)
Schneeweiss et al, ²² 2009	Cohort	309,607 with medium or high-potency TCS initiators	1.4 y	RR = 1.16 (0.74-1.82)

OR, Odds ratio; RR, relative risk; TCS, topical corticosteroids.

DISCUSSION

This systematic review indicates a modest increase in the risk of lymphoma in patients with AD compared to the general population, although the heterogeneity in case control studies prevents us from drawing a definite conclusion. This increased risk appears to be statistically significant in the meta-analysis of cohort studies, with an overall RR of 1.43 (95% CI, 1.12-1.81). The use of highly potent TCSs was associated with a small increase in lymphoma risk, statistically significant in the meta-analysis of case control studies. There was no increased risk of lymphoma with TCSs.

AD severity appears to be a significant risk factor for lymphoma in patients with AD.^{10,11,19}

It should be taken into account that the high heterogeneity in study designs, populations, and analysis—particularly in case control studies—prevents a robust estimation of the risk of lymphoma in patients with AD. There was a high level of heterogeneity between studies regarding the definition of AD, lymphoma diagnostic validation, type of reference population, and follow-up. The use of administrative claim databases and/or diagnostic codes (as the *International Classification of Diseases for Oncology*) in many studies could be a source of coding errors and diagnosis misclassification, leading to potential bias.

It should be noted that the meta-analysis of case control studies showed high heterogeneity, with an I^2 statistic of 0.86 (Fig 3). This high heterogeneity

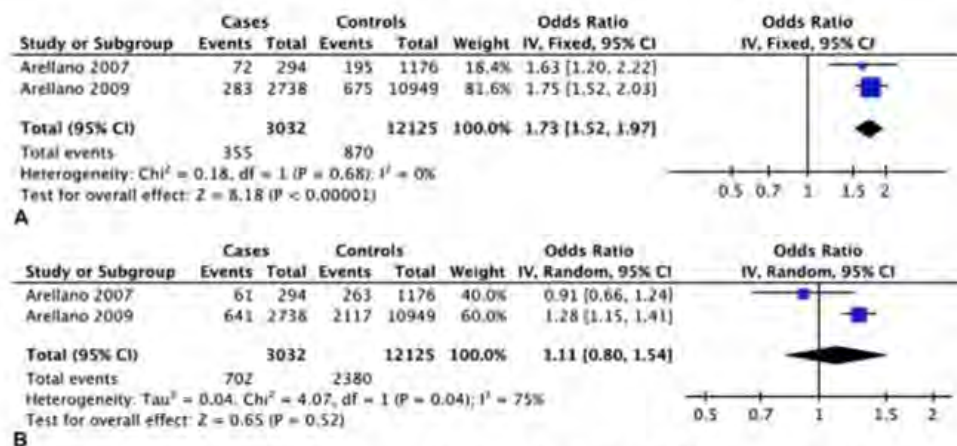


Fig 6. A. Meta-analysis estimating the risk of lymphoma with high potency topical corticosteroid treatment. **B.** Meta-analysis estimating the risk of lymphoma with low potency topical corticosteroid treatment.

suggests that the absence of association between AD and lymphoma found in case control studies is not a robust finding.

One important issue to be discussed is the association between CTCL and AD. The differential diagnosis between CTCL and AD is not always easy, and patients with CTCL can be diagnosed with AD and treated as such before the correct diagnosis is made.⁵⁵⁻⁶⁰ CTCLs represent <20% of the cases of extranodal lymphoma and about 29% of TCL cases in the general population based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data.⁵⁰ Misclassification probably occurred in the study reported by Hui et al.¹² There was an overrepresentation of patients with CTCL (81% of TCLs in the cohort of TCI users in their study). In the study by Schneeweiss et al,²² the proportion of cutaneous lymphoma varied between 19% and 30% in TCI users.

There is a high level of controversy regarding the potential contributing role of AD treatment on lymphoma risk. The statistical association between highly potent TCSs and the risk of lymphoma reported in 2 studies may have been confounded by AD severity.^{10,11} Highly potent TCSs are mostly used for the treatment of severe AD. In the case control study by Arellano et al,¹⁰ the increased risk of lymphoma observed with highly potent TCSs disappeared after adjusting for AD severity. The exposure to TCSs in the studies was low (<6 months-12 months), indicating that the causal relationship between high-potency steroid use and lymphoma is questionable (Table V).

TCIs were approved for short-term or chronic intermittent treatment of AD in patients >2 years of age and in whom other treatments were ineffective or contraindicated.⁴⁷ In 2006, the US Food and Drug Administration issued a black box warning regarding a potential increased risk of lymphoma associated with TCIs.⁴⁶

Human pharmacokinetic studies have concluded that the systemic absorption of TCI is low,³³ making the risk of systemic immunosuppression with TCIs not biologically plausible.^{60,61} In Hui et al's study¹² and Schneeweiss et al's study,²² the low level of exposure to TCIs before lymphoma occurrence—amounting to only 2 to 3 tubes of topical preparation—does not support a causal association between TCI and lymphoma. However, the significant association between tacrolimus and lymphoma in the study by Hui et al¹² deserves additional follow-up. The hypothesis of a confounding factor of CTCL misdiagnosed as AD and treated with tacrolimus needs to be further substantiated.

One potential limitation of this meta-analysis is that the role of systemic immunosuppressant medications, such as azathioprine, cyclosporine, or phototherapy, could not be assessed. The information about the use of these agents was not available from these publications.

In conclusion, there is a modest increased risk of lymphoma in patients with severe AD. TCIs and TCSs do not appear to significantly contribute to the overall risk. Misdiagnosis of CTCL as AD is an important point that deserves clinician awareness.

It may in part drive the association between severe AD and lymphoma.

We thank Methodomics for expert statistical advice and Claire Vajdic, MD, for providing us with source data from her work.³¹

REFERENCES

- Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:522-529.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:338-351.
- Mougel F, Dalle S, Balme B, Houot R, Thomas L. Aggressive CD30 large cell lymphoma after cyclosporine given for putative atopic dermatitis. *Dermatology*. 2006;213:239-241.
- Meyer N, Mazereeuw-Hautier J, Launay F, Lamant L, Paul C. Cutaneous T cell lymphoma complicating severe atopic dermatitis. Is making a diagnosis the main challenge? *Dermatology*. 2009;218:168-171.
- Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:163-178.
- Ottawa Hospital Research Institute website. Newcastle—Ottawa quality assessment scale case control studies. Available at: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf. Accessed September 8, 2014.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med*. 2007;147:573-577.
- Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21:1539-1558.
- Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E, Arellano FM. Incidence of cancer in the general population and in patients with or without atopic dermatitis in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163:1036-1043.
- Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2007;127:808-816.
- Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, Fernández-Vidaurre C, Schlienger RG, Conde E. Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1111-1116, 116.e1-e13.
- Bernstein L, Ross RK. Prior medication use and health history as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: preliminary results from a case-control study in Los Angeles County. *Cancer Res*. 1992;52(19 suppl):5510s-5515s.
- Cartwright RA, McKinney PA, O'Brien C, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: case control epidemiological study in Yorkshire. *Leuk Res*. 1988;12:81-88.
- Cozen W, Cerhan JR, Martinez-Maza O, et al. The effect of atopy, childhood crowding, and other immune-related factors on non-Hodgkin lymphoma risk. *Cancer Causes Control*. 2007;18:821-831.
- Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control*. 2001;12:201-212.
- Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor JM, et al. Birth order, atopy, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:587-594.
- Hagströmer L, Ye W, Nyrén O, Emtestam L. Incidence of cancer among patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2005;141:1123-1127.
- Holly EA, Bracci PM. Population-based study of non-Hodgkin lymphoma, histology, and medical history among human immunodeficiency virus-negative participants in San Francisco. *Am J Epidemiol*. 2003;158:316-327.
- Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137:778-783.
- Melbye M, Smedby KE, Lehtinen T, et al. Atopy and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:158-166.
- Morales MM, Olsen J, Johansen P, et al. Viral infection, atopy and mycosis fungoides: a European multicentre case-control study. *Eur J Cancer*. 2003;39:511-516.
- Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, et al. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. *Dermatology*. 2009;219:7-21.
- Söderberg KC, Hagmar L, Schwartzbaum J, Feychting M. Allergic conditions and risk of hematological malignancies in adults: a cohort study. *BMC Public Health*. 2004;4:51.
- Tuyp E, Burgoyne A, Aitchison T, MacKie R. A case-control study of possible causative factors in mycosis fungoides. *Arch Dermatol*. 1987;123:196-200.
- Vineis P, Crosignani P, Sacerdote C, et al. Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health*. 2000;54:431-436.
- Zhang Y, Holford TR, Leaderer B, et al. Prior medical conditions and medication use and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut United States women. *Cancer Causes Control*. 2004;15:419-428.
- Doody MM, Linet MS, Glass AG, et al. Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma following selected medical conditions. *Cancer Causes Control*. 1992;3:449-456.
- Vajdic CM, Fritschi L, Grulich AE, et al. Atopy, exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2007;120:2271-2274.
- Rudant J, Orsi L, Monnereau A, et al. Childhood Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: the Escalade Study (SFCE). *Int J Cancer*. 2011;129:2236-2247.
- El-Zein M, Parent M-E, Ká K, Siemiatycki J, St-Pierre Y, Rousseau MC. History of asthma or eczema and cancer risk among men: a population-based case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104:378-384.
- Vajdic CM, Falster MO, de Sanjose S, et al. Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res*. 2009;69:6482-6489.
- Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1956-1963.
- Thaçi D, Salgo R. Malignancy concerns of topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:52-56.
- Miyagaki T, Sugaya M. Erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: how to differentiate this rare disease from atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2011;64:1-6.
- Tennis P, Gelfand JM, Rothman KJ. Evaluation of cancer risk related to atopic dermatitis and use of topical calcineurin inhibitors. *Br J Dermatol*. 2011;165:465-473.
- Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107:265-276.

37. Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. *Paediatr Drugs*. 2013; 15:303-310.
38. Ring J, Möhrenschlager M, Henkel V. The US FDA "black box" warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf*. 2008;31:185-198.
39. Undre NA, Moloney FJ, Ahmadi S, Stevenson P, Murphy GM. Skin and systemic pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2009; 160:665-669.
40. Rubins A, Gutmane R, Valdmann N, Stevenson P, Foster C, Undre N. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2005;125: 68-71.

Résumé de la thèse en anglais

There is controversy about the risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis.

We conducted a systematic review of the literature and a meta-analysis. Our study shows a small increased risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis. Highly potent steroid but not TCI are associated with lymphoma risk. Classification bias between severe AD and cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) is an issue.

CTCL should be ruled-out in patients with adult-onset severe AD. Patients should be reassured about the safety of TCI, with regard to lymphoma risk.

Key words:

Atopic dermatitis; lymphoma; neoplasm; tacrolimus; pimecrolimus; topical corticosteroids; systematic review

DERMATITE ATOPIQUE, RISQUE DE LYMPHOME ET ROLE DES
TRAITEMENTS TOPIQUES : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA
LITTERATURE ET META-ANALYSE

RESUME EN FRANÇAIS :

Il existe une controverse sur le risque de lymphome chez les patients ayant une dermatite atopique.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature et une méta-analyse répondant à cette question.

Notre étude montre un risque légèrement accru de lymphome chez les patients ayant une dermatite atopique. Les dermocorticoïdes de forte puissance sont associés à un risque accru de lymphome, mais pas les inhibiteurs de la calcineurine topiques.

Le biais de classification entre la dermatite atopique sévère et lymphome T peut expliquer ce sur-risque.

TITRE EN ANGLAIS : Risk of lymphoma in atopic dermatitis and role of topical treatment : a systematic review and meta-analysis

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Dermatite atopique, lymphome, cancer, tacrolimus, pimecrolimus, dermocorticoïdes, revue systématique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Carle PAUL