

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une néoplasie solide?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de néoplasie solide ?

#### 1. Que signalent les RCP ?

Le RCP des 5 anti-TNF $\alpha$  n'évoque pas les antécédents de cancer solide dans les contre-indications. Il est indiqué qu'il est possible que les traitements anti-TNF $\alpha$  altèrent les défenses immunitaires des patients à l'encontre des infections et des tumeurs malignes, et que leur rôle dans l'apparition ou l'évolution de tumeurs malignes est inconnu. Dans la rubrique «effets indésirables», est présenté un bilan des cas de néoplasies solides observées en fonction de l'exposition des patients traités et il est dit que ces taux sont similaires à ceux attendus dans la population étudiée, sauf pour les carcinomes cutanés. Il est signalé que des précautions doivent être prises quand un anti-TNF $\alpha$  est envisagé chez des patients ayant des antécédents de cancer ou si l'on veut poursuivre un anti-TNF $\alpha$  chez un patient qui a développé une tumeur maligne.

#### 2. En synthèse, quel est actuellement le niveau de risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ ?

La question d'un possible sur-risque de cancer sous anti-TNF $\alpha$  n'est toujours pas résolue. Ceci est dû au fait que 2 méta-analyses des essais de phase 3 des anti-TNF $\alpha$  dans la PR, malgré des critiques méthodologiques, laissent un doute quant à une augmentation de risque de cancers sous anti-TNF $\alpha$  (cf infra). **Cependant, tous les résultats actuels sont concordants et ne retrouvent pas d'augmentation du risque de cancers en dehors d'une augmentation du risque de carcinome cutané et un doute sur une augmentation du risque de mélanome (1).** Le risque chez l'enfant et les adolescents n'est pas connu, mais des tumeurs malignes ont aussi été décrites dans ces populations.

#### 3. Quel est le risque néoplasique dans des populations ayant des antécédents de cancer solide ?

Pour évaluer plus précisément le risque de cancer solide, des études de cohortes ont évalué le risque de récurrence d'un cancer sous anti-TNF $\alpha$  chez des patients à risque qui ont déjà eu un cancer avant les anti-TNF $\alpha$ .

- La National Data Bank (NDB) for Rheumatic Diseases n'a pas permis d'identifier de risque de récurrence de cancer chez les patients ayant des antécédents de néoplasie solide et traités par anti-TNF $\alpha$  : HR 0,33 [IC95% 0,14-0,77] (2). Cela est vrai aussi en cas d'antécédents de cancers mammaires. La diminution du risque suggérée par cette étude n'est en fait que le reflet d'un biais évident consistant en le fait que les patients avec un cancer ayant un fort risque de récurrence ont été exclus et donc non traités par anti-TNF $\alpha$ , ce qui montre que même ce type d'étude aura du mal à répondre à cette question.

- Le registre de la BSR, a inclus de 2001 à 2007 13971 PR dont 293 patients avec un antécédent de cancer (80% de cancers solides, 8% de lymphomes et 9% de mélanomes) comparés aux PR sans antécédent de cancer. Parmi ces 293 patients avec PR, 177 ont été traités par anti-TNF $\alpha$  comparés à 117 patients avec PR actives traitées par des traitements classiques. L'incidence de nouveaux cancers (au total de 20) est de 25,3/1000 patients-année sous anti-TNF $\alpha$  versus 38,3/1000 patients années sous traitement classique, soit un risque (ajusté pour le sexe et l'âge) faible SIR 0,58 [IC95% 0,23-1,43]. Cependant, dans le groupe traité par anti-TNF $\alpha$ , 3 (18%) des 17 patients avec un antécédent de mélanome ont rechuté, alors qu'aucun mélanome des 10 patients sous traitement classique n'est réapparu (3).
- Le registre allemand RABBIT a inclus, de 2001 à 2006, 5279 patients avec PR traités ou non par anti-TNF $\alpha$  dont 5120 ont été analysés (4). Au total, 122 patients avaient un antécédent de cancer dont 58 ont été traités par anti-TNF $\alpha$ , 9 par anakinra et 55 par traitement classique. Parmi ces 122 patients, 15 cancers (cancers cutanés exclus) ont rechuté soit un risque de récurrence de 45,5/1000 patients-année sous anti-TNF $\alpha$  (n=9 dont 4 cancers du sein), 32,3/1000 patients années sous anakinra (n=1) et 31,4/1000 patients-année sous traitement classique (n=5).

#### 4. Quelles sont les recommandations des sociétés savantes et des institutions ?

Différentes recommandations émanant de sociétés savantes et de structures institutionnelles ont été publiées :

- La FDA (Update on safety issues concerning TNF inhibitors Hotline 30 mai 2006) et les recommandations 2008 de l'ACR n'émettent pas de recommandations particulières pour les cancers solides, mais signale simplement le risque de carcinome cutané (5).
- Le consensus annuel de l'EULAR (2009) signale qu'il n'y a pas de risque documenté de cancer solide corrélé à la durée de traitement pendant les 5 premières années de traitement (niveau de preuve B). En conséquence, il n'y a pas de recommandations d'utilisation précises, mais il est demandé une vigilance surtout en cas d'antécédent de cancer sans autre précision (6).
- Le National Institut for Health and Clinical Excellence (NICE) en 2002 avait contre-indiqué les anti-TNF $\alpha$  en cas d'antécédent de cancer ou d'état précancéreux sauf en cas de carcinome basocellulaire ou de cancers traités de plus de 10 ans (sans récurrence). Dans les recommandations de 2007, le NICE ne donne aucune nouvelle précision renvoyant aux RCP des produits (7). Il est prévu que ces recommandations soient revues en 2010.
- La BSR, dans ses recommandations de 2005, a demandé une prudence en cas de lésions pré-néoplasiques (oesophagite de Barrett, dysplasie cervicale, polypes coliques, ...) ou d'antécédents de cancer avec une analyse du bénéfice/risque néoplasique individuel. Ils estiment qu'il n'y a pas de contre-indication aux anti-TNF $\alpha$  s'il n'y a pas de

récidive de cancer dans les 10 ans qui suivent sa découverte (8). En 2010, les dernières recommandations de la BSR ont été assouplies, précisant que les anti-TNF $\alpha$  devraient être utilisés prudemment en cas d'antécédent de cancer et que l'effet d'un anti-TNF $\alpha$  sur des lésions pré-néoplasiques n'était pas connu. Ces recommandations précisent l'absence de risque prouvé de tumeur solide et de lymphome par rapport à la population de PR, mais confirment le risque accru de cancers cutanés (9).

## 5. Les recommandations du CRI

La recommandation la plus consensuelle est d'appliquer les critères de non-inclusion des études cliniques de phase 2 et 3, c'est-à-dire de contre-indiquer les anti-TNF $\alpha$  en cas d'antécédent de néoplasie de moins de 5 ans, sauf s'il s'agit d'un carcinome cutané basocellulaire et spinocellulaire (non muqueux). Cependant, il est plus pertinent d'envisager une réflexion au «cas par cas», en s'appuyant sur les 4 cas situations suivantes.

- **En cas de cancer solide récent**, quelle que soit sa forme (carcinome cutané exclu), il est impérativement recommandé de ne pas débiter un traitement anti-TNF $\alpha$ .
- **Pour tout cancer présumé guéri depuis au moins 5 ans**, un traitement anti-TNF $\alpha$  peut être débuté mais toujours en concertation avec le cancérologue ou le spécialiste qui a pris en charge la tumeur initiale. Cette décision thérapeutique doit être précédée d'une évaluation «au cas par cas» des caractéristiques de la tumeur initiale, des facteurs pronostiques (personnels et familiaux) et du risque de récurrence et/ou de dissémination. Une prudence particulière s'impose pour tout cancer à fort risque de micro-métastases (ex. : cancer du sein et mélanome).
- **Pour tout cancer**, apparemment quiescent et dont le traitement de la tumeur initiale n'a pas pu être complet ou *a fortiori* en cas d'atteinte ganglionnaire et/ou métastatique, l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  reste contre-indiquée. Si cette règle peut paraître logique dans l'état actuel des connaissances, il existe au moins une situation où la question peut se poser : un cancer de la prostate métastasé en rémission sous hormonothérapie. Peut-on envisager dans cette situation de discuter un traitement anti-TNF $\alpha$ , éventuellement de courte durée chez un patient ayant une PR très évolutive et résistante au traitement conventionnel ? Il n'y a pas de réponse formelle, mais il est souhaitable de s'abstenir dans la majorité des cas.
- La situation la plus compliquée est probablement celle où il existe de **très fortes chances de guérison** mais un délai insuffisant pour en être tout à fait certain. S'il s'agit d'un cancer très localisé, a priori sans envahissement ou dissémination, un traitement par anti-TNF $\alpha$  pourrait s'envisager en cas de tumeur dont l'exérèse complète assure une très forte chance de guérison. À titre d'exemple, une tumeur de Grawitz de petite taille, traitée par néphrectomie, pourrait autoriser un traitement par anti-TNF $\alpha$  en cas «d'urgence articulaire». D'autres situations comme un polype colique dégénéré ou un cancer in situ (thyroïde, prostate,...) justifieraient un raisonnement identique à condition

qu'il s'agisse d'une lésion unique sans notion de récurrence et sans facteur de risque personnel ou familial identifiable. S'il s'agit d'un cancer avec un risque important de récurrence ou de métastase, comme le cancer du sein ou le mélanome (même 10 ans après la tumeur initiale), il faut probablement être plus prudent.

#### Que faire avant le traitement en cas de facteur de risque néoplasique ?

La situation dans laquelle il existe des facteurs de risque néoplasiques personnels et/ou familiaux est particulière. Une des situations les plus caricaturales est celle de la polyposose colique et des cancers mammaires ou ovariens familiaux, mais il existe d'autres situations comme les oesophagites de Barrett, les dysplasies cervicales (utérus). Une restriction d'utilisation s'impose sauf cas particulier, car il n'y a pas de données documentant l'effet des anti-TNF $\alpha$  dans ces situations.

#### En pratique : quelle conduite à tenir avant de débuter le traitement ?

Chez tout patient justifiant un traitement par anti-TNF $\alpha$ , il faut évaluer le risque personnel et familial de néoplasie et rechercher une anomalie élémentaire selon les facteurs de risque. Différents examens peuvent donc se discuter selon le contexte, en précisant qu'ils font partie pour la plupart d'un suivi régulier de sujets à risque néoplasique, en particulier pour les examens gynécologiques :

- examen sérologique et gynécologique (frottis cervical),
- mammographie (systématique après 50 ans),
- radiographie du thorax +/- scanner thoracique,
- recherche de sang dans les selles +/- coloscopie,
- examen cutané par un dermatologue en cas de risque de cancers cutanés,
- examen ORL en cas d'éthylotabagisme important.

Il n'y a donc pas de bilan systématique obligatoire, à faire, mais il faut s'assurer que le dépistage systématique recommandé pour tout sujet de même sexe et de même âge a bien été effectué.

La décision d'un traitement anti-TNF $\alpha$  dans un contexte de risque et/ou d'antécédents de cancer solide est souvent difficile, nécessitant de bien analyser le rapport bénéfice/risque. Cette décision implique la participation de différents partenaires médicaux (médecin traitant, médecin spécialiste d'organe, oncologue) et l'information éclairée du patient et de son entourage familial.

#### Les situations particulières

Quatre situations particulières méritent d'être développées : les carcinomes cutanés et le mélanome, la dysplasie cervicale utérine viro-induite (Human papillomavirus) et le cancer du sein :

### 1. Les carcinomes cutanés (basocellulaires et spinocellulaires)

Le risque de carcinome cutané a été suggéré par des observations de tumeurs rapidement évolutives sous immunosuppresseurs dont les anti-TNF $\alpha$  (10, 11).

Des données récentes ont montré que ces cancers cutanés (basocellulaire et spinocellulaire) sont plus fréquents dans la PR que dans la population générale (RR ajusté 1,19 ; p=0,042) (12). Les facteurs de risque sont l'âge, le sexe masculin, être caucasioïde et l'histoire préalable de cancer cutané mais surtout à l'utilisation de prednisone (RR 1,28 ; p<0,014) et de la combinaison méthotrexate/anti-TNF (RR 1,97 ; p=0,001). Le risque avec les anti-TNF $\alpha$  (RR 1,24 ; p=0,89) ou le méthotrexate seul (RR 1,12 ; p=0,471) n'était pas significativement augmenté dans cette étude, mais il l'est dans le registre américain de la NDBRD avec un risque plus élevé de carcinome cutané sous anti-TNF $\alpha$  OR 1,5 [IC95% 1,2-1,8] (13), et dans un registre de 16829 vétérans américains atteints de PR dont 3096 traités par anti-TNF $\alpha$ . Dans ce registre, le risque de cancer cutané (hors mélanome) est plus élevé sous anti-TNF $\alpha$  que sous traitement classique HR ajusté 1,34 [IC95% 1,15-1,58], mais aussi sous corticoïdes (HR ajusté 1,15 [IC95% 1,02-1,20]). Il s'agit d'un risque significatif, mais dans une population particulière, probablement très photo-exposée (14).

Néanmoins, dans certains registres, ce risque n'est pas confirmé comme dans le registre suédois ARTIS mais peut-être en raison de la sous-déclaration de ces événements considérés comme connus et bénins (15, 16). Ce risque pourrait être accru dans certaines circonstances :

- En cas de PUVAthérapie préalable, une étude a démontré que le risque était majoré à partir d'une dose cumulée de 2500 joules. Ce risque, qui existe surtout chez les sujets atteints de psoriasis ou de rhumatisme psoriasique (traités par PUVAthérapie), est majoré en cas de traitement préalable par ciclosporine (après un an de traitement) (17). Ainsi, une recommandation de la BSR datant d'avril 2005 dans le rhumatisme psoriasique suggère une grande prudence en cas de PUVAthérapie > 1000 joules surtout en cas d'antécédent de traitement par ciclosporine de plus de 1 an (18).
- Dans les syndromes caractérisés par un défaut de réparation de l'ADN (*Xeroderma pigmentosum* et autres syndromes), il existe des lésions cutanées précancéreuses avec un fort risque de dégénérescence. Il est vraisemblable que l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  et probablement d'autres traitements (corticoïdes, traitement de fond) doive se faire avec prudence.

### 2. Le mélanome

Les données de pharmacovigilance et les registres n'avaient pas identifié de risque plus important de mélanome sous anti-TNF $\alpha$ , mais le caractère très métastasants (même de très nombreuses années après la tumeur initiale) a suggéré une prudence particulière quand la guérison n'est pas certaine. Cette guérison n'est acquise que pour des mélanomes très superficiels ayant bénéficié d'un traitement carcinologique correct en accord avec les recommandations.

Récemment, l'analyse du risque de tumeur cutanée selon la durée d'exposition dans le

registre suédois ARTIS a suggéré un sur-risque de mélanomes RR 1,7 [IC95% 1,0-2,9] (18). Ces données méritent d'être confirmées car le risque de mélanome semble aussi être un peu plus élevé dans l'étude de la NDBRD OR 2,3 [IC95% 0,9-5,4; p=0,07] (13).

### 3. Les dysplasies cervicales utérines viro-induites par Human papillomavirus (HPV)

Il s'agit d'une situation fréquente pour laquelle il n'y a pas de réponse documentée car on ne connaît pas l'effet du TNF $\alpha$  et des anti-TNF $\alpha$  sur la carcinogenèse liée à cette infection virale. En pratique, on peut proposer une attitude raisonnable :

- En cas d'infection à HPV sans signe de dysplasie pré-néoplasique, le traitement par anti-TNF $\alpha$  peut être poursuivi avec une surveillance régulière du frottis
- En cas de lésion dysplasique pré-néoplasique, l'arrêt du traitement anti-TNF $\alpha$  et un traitement de ces lésions sont justifiés. La reprise des anti-TNF $\alpha$  peut être discutée.

### 4. Le cancer du sein

Compte tenu de la fréquence du cancer du sein chez les patientes atteintes de PR, la question d'un traitement anti-TNF $\alpha$  peut se poser de façon non exceptionnelle. Il est recommandé en cas de PR sévère et active rebelle aux traitements conventionnels de discuter l'utilisation des anti-TNF $\alpha$  en fonction du rapport bénéfice/risque.

Ce rapport dépend des caractéristiques du cancer mammaire et d'éventuels facteurs de risque de récurrence. Ainsi, en accord avec le cancérologue de la patiente, un anti-TNF $\alpha$  peut se discuter si la PR le justifie à condition qu'il n'y ait pas de signe d'évolutivité ou de risque majeur de récurrence après un délai optimal de 5 ans après le traitement de la tumeur initiale.

#### Quelle est la surveillance carcinologique d'un patient traité par anti-TNF $\alpha$ ?

Il n'y a pas de protocole de surveillance type, mais des recommandations simples :

- Il faut vérifier, comme avant le début du traitement, que la surveillance « standard » est assurée en fonction de l'âge et des facteurs de risque individuels. Une surveillance toute particulière doit être proposée en cas de lésion pré-néoplasique connue.
- Il faut assurer une surveillance au moins annuelle de la peau en collaboration avec un dermatologue car il existe vraisemblablement un risque accru de carcinome cutané.

#### Quels sont les signes d'appel d'un cancer solide sous traitement anti-TNF $\alpha$ ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une néoplasie solide :

- asthénie,
- amaigrissement,
- fièvre,
- signes d'appel locaux (selon l'organe).

La découverte d'un cancer dans les semaines ou mois qui suivent l'instauration d'une biothérapie doit faire discuter une polyarthrite paranéoplasique qui n'aurait pas été diagnostiquée initialement.

#### Conduite à tenir en cas de découverte d'un cancer sous anti-TNF $\alpha$

La découverte d'un cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  justifie :

- l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ ,
- le réajustement du traitement de fond de la PR en discutant éventuellement l'arrêt des immunomodulateurs associés (méthotrexate, léflunomide...) au moins pendant la période de traitement du cancer,
- une stratégie anti-cancéreuse adaptée,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ après un cancer ?

La reprise du traitement anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée en théorie au moins pour les 5 ans qui vont suivre le traitement radical de ce cancer mais 2 cas de figure méritent discussion.

- En cas de tumeur localisée, sans argument en faveur d'une dissémination locale ou métastatique, le traitement anti-TNF $\alpha$  pourrait être repris en cas de nécessité avant ce délai de 5 ans sans récurrence. Ce délai pourrait être raccourci s'il s'agit d'une affection rhumatismale sévère et évolutive, ne répondant pas aux autres traitements classiques, à condition que la tumeur initiale ait été considérée comme complètement guérie. Néanmoins, une prudence particulière s'impose en cas de cancer à fort pouvoir métastatique (ex. : cancer mammaire, mélanome).
- En cas de tumeur avec des arguments, même indirects, pour une dissémination locale ou métastatique, la reprise de l'anti-TNF $\alpha$  est contre-indiquée, *a fortiori* pour des cancers à fort pouvoir métastatique comme le cancer du sein et le mélanome.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de néoplasie sous anti-TNF $\alpha$

### 1. Le rôle controversé du TNF $\alpha$ dans la cancérogenèse

Le rôle du TNF $\alpha$  dans la cancérogenèse est depuis longtemps un sujet très controversé, donnant lieu à de nombreuses publications expérimentales qui semblent rapporter des résultats divergents. En fait, la situation semble s'éclaircir progressivement (19-22). Elle peut se résumer en 3 points :

1) Le TNF $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor) tire son nom d'une expérimentation animale au cours de laquelle il a été démontré que le sérum de souris stimulées par des endotoxines bactériennes était capable d'induire une nécrose hémorragique d'un sarcome induit par le méthylcholanthrène. Dans ce modèle, le facteur en cause, appelé TNF $\alpha$ , semblait agir par un mécanisme vasculaire (expliquant la nécrose tumorale) et non par un mécanisme immunitaire. Cependant, le TNF $\alpha$  est aussi une cytokine utile à la prolifération et la fonction de différentes cellules de l'immunité (NK, LB, LT, macrophages et cellules dendritiques) et participe directement à la cytotoxicité anti-tumorale (23). Dans un modèle de cancer métastasé murin chimio-induit, le rôle de l'immunité lymphocytaire a été bien démontré (24).

2) Le rôle anti-tumoral du TNF $\alpha$  a été confirmé depuis mais seulement quand il est injecté à forte dose. Cet effet anti-tumoral est attribué à l'induction d'une apoptose des cellules tumorales (portant des récepteurs au TNF $\alpha$ ) ou par l'induction d'une cytotoxicité anti-tumorale par différents mécanismes immunitaires. Globalement, cet effet anti-tumoral pourrait dépendre non seulement de l'activation du récepteur du TNF $\alpha$  de type 1 (qui induit une apoptose) mais aussi de celle du récepteur de type 2 (25, 26). Ainsi, l'activation du TNF R2 macrophagique préférentielle par le TNF $\alpha$  membranaire induit la production de NO qui va avoir un effet anti-tumoral en bloquant l'angiogenèse (26). Cependant, il a été démontré que de nombreuses cellules malignes étaient résistantes à cette immunité anti-tumorale, ce qui suggère que le TNF $\alpha$  à forte dose puisse aussi agir par un mécanisme vasculaire en induisant une toxicité endothéliale qui va détruire les vaisseaux tumoraux néoformés. Cette toxicité endothéliale peut également s'accompagner d'une thrombose intratumorale induite par le TNF $\alpha$ . Ainsi, dans certains modèles, des cellules tumorales murines transfectées avec le TNF $\alpha$  disparaissent alors que dans d'autres modèles, le TNF $\alpha$  seul est insuffisant pour avoir un effet anti-tumorogène (27, 28).

En pratique, chez l'homme (études de phases 1 et 2), le TNF $\alpha$  seul (à des doses tolérables) est insuffisant pour exercer une action anti-tumorale. C'est pour cela que le TNF $\alpha$  n'est utilisé qu'en association avec une chimiothérapie ou en administration locorégionale.

- La procédure d'administration locorégionale (membres supérieurs et inférieurs, foie) du TNF $\alpha$  a été utilisée dans les mélanomes métastasés, les sarcomes des tissus mous et dans certaines tumeurs rares. Les résultats sont intéressants avec parfois d'excellentes réponses, ce qui a incité l'EMA à valider l'utilisation du TNF $\alpha$  en perfusion locorégionale dans le traitement des sarcomes des tissus mous des membres.



- Différentes associations de chimiothérapies à des doses tolérables de TNF $\alpha$  ont été évaluées. En association avec des drogues cytotoxiques, le TNF $\alpha$  pourrait agir de façon synergique en permettant l'accumulation de la drogue dans la tumeur par une action vaso-active (29). Le TNF $\alpha$  pourrait aussi agir en synergie avec d'autres molécules anti-tumorales comme avec le bortezomide (Velcade®) en agissant sur l'expression des sous-unités du protéasome (30). De nouvelles molécules originales combinant des anticorps monoclonaux se fixant sur les vaisseaux et le TNF $\alpha$  associé à une drogue cytotoxique comme le melphalan sont aussi en cours d'évaluation (31).

3) *A contrario*, le TNF $\alpha$  peut aussi être protumorigène quand il est produit à "dose physiologique". L'apparition de certaines tumeurs (sein, rein ...) et de lymphomes est corrélée à un polymorphisme du TNF $\alpha$  qui, dans la plupart des cas, se caractérise par une production accrue de TNF $\alpha$  (32). Ainsi, le TNF $\alpha$  produit par de nombreuses tumeurs et leur micro-environnement (macrophages, cellules stromales) peut induire l'apparition et/ou la croissance tumorale par différents mécanismes. Le TNF $\alpha$  agit comme facteur protumoral paracrin et/ou autocrin car les cellules tumorales expriment les récepteurs (TNF R1 et/ou TNF R2) du TNF $\alpha$ . Ainsi, à titre d'exemple, des cellules de carcinome rénal expriment préférentiellement le TNF R2 et non le TNF R1, ce qui rend ces cellules insensibles à l'apoptose (qui dépend du TNF R1) (33).

L'effet protumoral du TNF $\alpha$  s'explique par différents mécanismes (23) :

- Le TNF $\alpha$  agit en induisant la synthèse de produits de l'oxydation (ROS) qui vont favoriser l'apparition de lésions oxydatives de l'ADN. Ces lésions peuvent rendre les cellules néoplasiques plus invasives (34).
- Le TNF $\alpha$  réduit l'apoptose des cellules tumorales et active leur prolifération en agissant sur différentes voies de signalisation (NF-KB, MAPK, P-3 kinase) ce qui a pour effet l'induction de protéines anti-apoptotiques (Bcl2, Bcl-Bx) et de molécules de la prolifération (cyclin D1, Cox, amphiregulin, EGFR, ...).
- Le TNF $\alpha$  agit sur la progression tumorale en favorisant l'angiogenèse (via l'IL-8 et le VEGF), ce qui va permettre la dissémination métastatique (via CxCR4, MCP-1, ICAM-1 et l'IL-8). Le TNF $\alpha$  favorise aussi le caractère invasif des cellules néoplasiques par l'induction de protéases (MMP) et d'intégrines (2,1) et de l'EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition). Ce phénomène, crucial dans la progression tumorale et l'inflammation chronique se caractérise par une rupture des jonctions intercellulaires et des modifications cellulaires apico-basolatérales qui favorisent la migration cellulaire. Ce phénomène EMT se caractérise par une répression de l'expression de la E-cadherin qui dépend de différents facteurs de transcription de la famille Snail/Slug, Twist-ZEB1, SIP1 exprimés par la tumeur. Il a été démontré récemment que le TNF $\alpha$  est le facteur principal de stabilisation de Snail (35).
- Le TNF $\alpha$  pourrait aussi agir (de façon autocrine et/ou paracrine) sur la cellule tumorale en induisant la synthèse d'un ganglioside tumoral, le GM2 par l'activation de la

GM2 synthétase. Cette GM2 tumorale va bloquer la réponse lymphocytaire anti-tumorale en induisant l'apoptose de ces lymphocytes (36).

- Ainsi, le TNF $\alpha$  peut favoriser la transformation, la prolifération, l'immunoprotection et la progression néoplasique (37). Cette cytokine produite par la tumeur et son environnement cellulaire est le médiateur-clef avec l'IL-6 de l'inflammation chronique qui fait le lit de la cancérogenèse (23, 38)

## 2. Les effets du TNF $\alpha$ et des anti-TNF $\alpha$ dans des modèles de cancers et chez l'homme

### ● L'effet protumoral du TNF $\alpha$ dans les modèles expérimentaux et chez l'homme

- Les souris délétées en TNF $\alpha$  sont résistantes à l'induction de tumeurs cutanées, ce qui est une observation contradictoire car l'expérience clinique chez l'homme a montré un sur-risque de carcinome cutané sous anti-TNF $\alpha$ . Cependant, il y a probablement différents modèles de carcinogenèse cutanée avec des mécanismes moléculaires différents.
- Le rôle complexe du TNF $\alpha$  dans la carcinogenèse est aussi illustré par l'étude de l'asbestose chez l'homme. Il a été démontré que les macrophages, qui phagocytent de l'amiante, s'activent et produisent différentes cytokines dont le TNF $\alpha$ . C'est ce dernier qui va stimuler (via NF-KB) la prolifération des cellules mésothéliales en les rendant insensibles à l'apoptose et la cytotoxicité. Ainsi, le TNF $\alpha$  dans ce modèle est un inducteur de la tumeur mésothéliale de l'asbestose (40). Un polymorphisme de promoteur du TNF $\alpha$  (-238(rs361525) et -308 (rs 1800629) prédispose à l'asbestose et aux complications tumorales (41). Ce rôle pro-tumoral du TNF $\alpha$  a aussi été évoqué pour d'autres tumeurs solides comme le cancer de l'ovaire, du colon et du pancréas (42).
- Cet effet pro-tumoral a été bien analysé dans une situation particulière qui est celle des adénocarcinomes coliques au cours des colites inflammatoires. Dans un modèle murin de carcinogène induit par l'azoxymethane-dextran sodium sulfate, un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  réduit le risque de néoplasie (43). Il a été démontré que chez l'homme, le TNF $\alpha$ , sécrété en excès par les cellules épithéliales digestives « agressées » par différentes stimulations (notamment microbiennes), favorise localement l'activation de cellules immunitaires de la muqueuse. Ces cellules de l'immunité produisent alors des facteurs de croissance (comme l'IL-6) qui vont entraîner la prolifération tumorale des cellules épithéliales. Ce modèle confirme bien le rôle pro-carcinogène d'une réaction inflammatoire chronique « localisée » qui se caractérise par la synthèse de cytokines inflammatoires comme le TNF $\alpha$  et l'IL-6 (44).

### ● L'effet anti-tumoral des anti-TNF $\alpha$ chez l'homme

L'un des exemples les plus intéressants est la démonstration *in vivo* de l'effet anti-tumoral et anti-métastatique d'un anti-TNF $\alpha$  dans un modèle de greffe d'adénocarcinome pancréatique humain à des souris tolérantes (SCID) (45). Dans un modèle *in vitro* d'adénocarcinome prostatique humain androgène indépendant, il a été démontré que la psoralidine inhibe la survie des cellules tumorales médiées par le TNF $\alpha$  (46).

Les anti-TNF $\alpha$  ont été utilisés chez l'homme dans le myélome, le mélanome et les cancers métastasés (19, 22, 47, 48) (souvent en association avec de l'IL-2) ou parfois dans des situations particulières comme celle d'une histiocytose maligne (49). Néanmoins, pour l'instant, l'effet anti-tumoral des anti-TNF $\alpha$  n'est pas formellement démontré mais des études cliniques sont encore en cours. Dans une étude ouverte préliminaire, 19 et 18 patients atteints de cancer du rein réfractaire ont été traités respectivement par 5 mg/kg et 10 mg/kg d'infliximab avec une réponse clinique partielle dans près de la moitié des cas (50). Dans une étude expérimentale, il a été démontré que l'inhibition des macrophages producteurs de TNF $\alpha$  présents dans le stroma tumoral augmente la radiosensibilité de ces tumeurs (51). Différentes autres stratégies anti-tumorales expérimentales visant à bloquer le TNF $\alpha$  utilisé par la tumeur pour survivre ont été développées (52, 53).

Malgré ces résultats, il faut rester prudent comme le suggère un modèle de tumeur colique chez le rat. La greffe d'une tumeur colique normalement contrôlée par le système immunitaire du rat va entraîner l'apparition d'une tumeur progressive si le rat est traité par un Ac monoclonal anti-TNF $\alpha$ . Ce travail *in vivo* suggère donc le rôle du TNF $\alpha$  dans la défense anti-tumorale qui va agir par la stimulation des cellules dendritiques sans exercer d'effet vasculaire ou cytotoxique direct (28). Ce modèle est intéressant mais c'est le seul modèle expérimental *in vivo* (murin) suggérant l'effet pro-tumoral des anti-TNF $\alpha$ .

### 3. Les données cliniques d'utilisation des anti-TNF $\alpha$ dans les maladies inflammatoires

Dans l'état actuel des connaissances, en dehors d'un risque plus élevé de carcinome cutané (basocellulaire et spinocellulaire), il n'y a pas de sur-risque identifié de néoplasie «solide» sous anti-TNF $\alpha$ . Les données concernant le risque de mélanome sont controversées pour l'instant. Ces données sont issues essentiellement des études consacrées à la PR et à la maladie de Crohn.

#### 1. Les données des méta-analyses

Une première méta-analyse des essais randomisés dans la PR effectués par la FDA a signalé un taux d'affections malignes (tumeurs solides et lymphomes) de 0,65 pour 100 patients années sous infliximab versus 0,13/100 patients années chez les contrôles et un taux de 0,7/100 patients années sous adalimumab versus 0,4/100 patients années chez les contrôles (55). Les données concernant l'étaNERCEPT (méta-analyse des essais randomisés) ont été présentées par la FDA en risque relatif RR : 0,86 [IC95% 0,56-1,31].

Ces méta-analyses faites par la FDA avec des méthodes différentes ne permettent pas actuellement de comparaison pertinente entre les anti-TNF $\alpha$ .

### ● Les méta-analyses des anticorps monoclonaux infliximab et adalimumab dans la PR

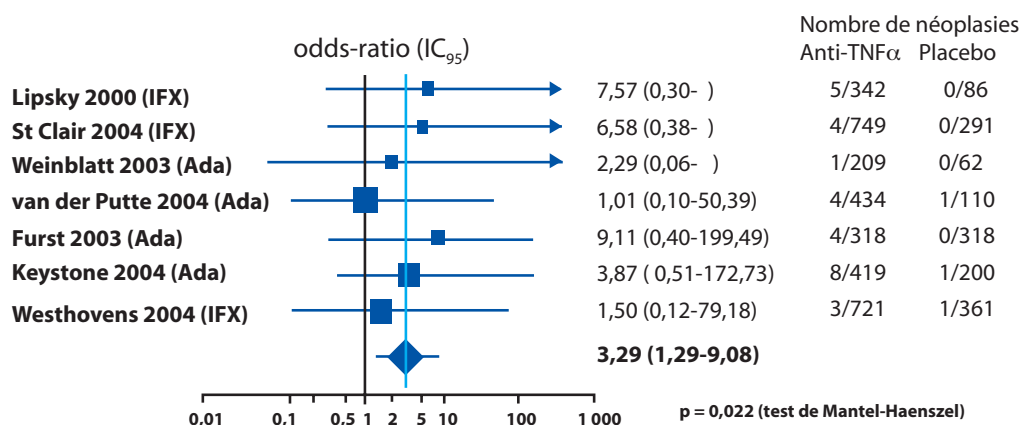
Dans une méta-analyse récente de 9 études randomisées contrôlées (contre placebo) ayant inclus 3943 patients PR traités par infliximab ou adalimumab et 1512 patients PR traités par placebo, il a été identifié un sur-risque d'affection néoplasique sous anticorps monoclonal (OR 3,3 [IC95% 1,2-9,1]) (56).

Ces résultats correspondent après l'analyse des données à 29 cancers dont 4 lymphomes et 11 carcinomes cutanés (pour 3192 patients) dans le groupe anti-TNF $\alpha$  et 3 cancers dont aucun lymphome (pour 1428 patients) dans le groupe placebo. Ces cancers sont donc essentiellement des lymphomes et des carcinomes cutanés (près de 50% des cas). Ce sur-risque est plus important pour des fortes doses définies pour l'infliximab  $\geq 6$  mg/kg toutes les 8 semaines et pour l'adalimumab  $\geq 40$  mg toutes les 2 semaines. En revanche, pour des doses standards, l'augmentation du risque par rapport au placebo n'est pas statistiquement significative [OR 2,3 ; IC95% 0,6-8,4].

Cette méta-analyse n'ayant inclus que des études de phases 2 et 3 de courtes durées (12 à 54 semaines) suggère qu'un anticorps monoclonal anti-TNF $\alpha$  puisse révéler une tumeur latente. Cette étude n'évalue pas les risques liés à une exposition plus prolongée. Mais la principale critique de cette étude est une analyse en patients et non en patients années. Or le taux de cancers dans les bras placebo était très diminué par rapport à une population de même âge du fait du screening initial, et le suivi était plus long dans les bras anti-TNF $\alpha$  que dans les bras placebo.

### Figure 1 : Effet des anticorps monoclonaux sur l'apparition d'au moins une pathologie maligne chez les patients présentant une PR (56)

Deux études (57, 58) n'ont pas été présentées car il n'y avait aucune néoplasie.



Si cette méta-analyse avait pris en compte l'étude START (non publiée lors de l'analyse) incluant 782 PR (infliximab 3 à 10 mg/kg) et l'étude PREMIER, incluant 799 patients avec PR (adalimumab 40 mg toutes les 2 semaines) en utilisant une méthode d'analyse comparable, le risque global d'affections malignes aurait été encore statistiquement significatif mais moins important de OR 2,4 [IC95% 1,2-4,8] (55).

#### ● Les méta-analyses de l'adalimumab dans les maladies inflammatoires

Une méta-analyse des données individuelles sous adalimumab issues de 36 essais randomisés (jusqu'en 2007), a permis d'évaluer le risque de cancers pour plus de 25000 patients-années d'exposition (59). Le risque global de cancer (lymphome inclus) n'est pas significatif (SIR 0,83 [IC95% 0,72-0,96]) toutes pathologies confondues, sans différence entre les groupes de patients (PR, rhumatisme psoriasique, SA, maladie de Crohn, psoriasis).

Il existe un risque accru de carcinome basocellulaire (SIR 1,24 [IC95% 1,01-1,51]) et spinocellulaire (SIR 1,97 [IC95% 1,34-2,01]) dans la PR, mais aussi un sur-risque de cancer spinocellulaire dans le psoriasis et dans la maladie de Crohn.

#### ● Les méta-analyses de l'éta-nercept dans la PR

- Une méta-analyse des données individuelles issues de 9 essais randomisés de patients atteints de PR traités par éta-nercept a été publiée. Cette méta-analyse a inclus 9 essais comprenant 3316 patients dont 2244 traités par éta-nercept (soit 2484 patients-année) et 1072 issus des groupes comparateurs (soit 1051 patients-année) (60). Ainsi, 26 cancers (10,46/1000 patients années) dans les groupes éta-nercept et 7 (6,66/1000 patients années) dans les groupes contrôles ont été déclarés. L'analyse statistique permet d'observer un HR de 1,84 (0,79-4,28) soit un risque augmenté mais de façon non significative. Pour différentes raisons méthodologiques, et notamment une analyse en patients-année et non en patients, cette méta-analyse ne peut pas être strictement comparée à celle déjà publiée concernant les anticorps monoclonaux anti-TNF $\alpha$  (60).
- Une autre méta-analyse de données de l'ensemble des études cliniques et de leur extension comportant 2055 patients dont 10495 patients-année avec une analyse de PR récentes et avérées, parfois exposées de façon prolongée a été réalisée. Il n'y a pas de risque significatif de cancer SIR 1,00 [IC95% 0,8-1,23] sans détail concernant les différentes formes de cancer (61).

#### ● Les autres méta-analyses dans les rhumatismes inflammatoires

Une méta-analyse de 36 études contrôlées (de plus de 12 semaines) de PR, spondylarthrites et rhumatismes psoriasiques traités par éta-nercept, adalimumab ou infliximab a permis de décrire 81 cancers parmi 12000 patients. Ces cancers regroupent 60 (0,75%) tumeurs (dont 13 cancers cutanés) survenues sous anti-TNF $\alpha$  (n=8015 patients) versus 21 (0,52%) (dont 5 cancers cutanés) sous placebo (n=3991) (p=0,15). Parmi ces cancers, 26% sont survenus lors des 12 premières semaines de traitement et tous sauf 1 ont été observés dans les études PR (62).

### ● Les méta-analyses dans la maladie de Crohn

Une méta-analyse des études randomisées avec l'infliximab, l'adalimumab, le certolizumab, l'onercept et le CDP 571 a inclus 3955 patients avec une maladie de Crohn fistulisée ou non. Il n'y a pas de sur-risque comparé aux groupes de Crohn sans anti-TNF $\alpha$  (63).

### 2. Les données des registres et des cohortes (64-71)

Actuellement, contrairement à la méta-analyse de 2006, aucun registre n'a identifié de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  par rapport à des populations de PR appariées ou à la population générale, sauf pour les cancers cutanés dans certains registres. L'absence de sur-risque de cancer dans un registre comparant des PR avec ou sans anti-TNF $\alpha$  pourrait être liée à des différences entre les deux populations concernant l'âge, l'activité et la sévérité de la PR, mais surtout les antécédents et les comorbidités. En pratique, des ajustements de populations permettraient de corriger certaines différences, mais pas les comorbidités et les antécédents qui influencent le prescripteur dans le choix du traitement. Aussi, même si toutes les données sont concordantes, il faut être conscient de ces limites.

- Dans le registre national suédois (ARTIS), il n'a pas été décrit de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  (Tableau 1) (65-67).

**Tableau 1 : Registre national suédois ARTIS : évaluation des risques de néoplasie solide au cours de PR traitées ou non par anti-TNF $\alpha$  (66, 67)**

Site	PR prévalentes n=53067		PR incidentes n=3703		PR exposées aux anti-TNF $\alpha$ n=4160	
	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)	n	SIR** (IC 95%)
Tout cancer solide (140-199)	3 379	1,05 (1,01-1,08)	138	1,1 (0,9-1,3)	67	0,9 (0,7-1,2)
Oropharynx (140-148)	54	1,02 (0,76-1,33)	1	0,5 (0,0-2,7)	0	0,0 (0,0-3,0)
Oesophage (150)	36	1,32 (0,93-1,83)	3	2,8 (0,6-8,2)	0	0,0 (0,0-7,0)
Estomac (151)	102	1,10 (0,89-1,33)	2	0,7 (0,08-2,5)	0	0,0 (0,0-2,7)
Intestin grêle (152)	20	1,22 (0,75-1,89)	1	1,7 (0,04-9,4)	0	0,0 (0,0-11)
Colorectal (153-154)	342	0,74 (0,66-0,82)	18	1,1 (0,7-1,8)	10	1,2 (0,6-2,3)
Hépatobiliaire (155-156)	103	1,15 (0,94-1,40)	5	1,9 (0,6-4,3)	1	0,7 (0,0-4,1)
Pancréas (157)	79	0,93 (0,74-1,16)	3	1,1 (0,2-3,2)	0	0,0 (0,0-2,4)
Larynx (161)	13	1,19 (0,63-2,04)	0	0,0 (0,0-7,5)	1	4,0 (0,1-22)
Poumon (162)	330	1,48 (1,33-1,65)	23	2,4 (1,5-3,6)	10	1,8 (0,9-3,3)
Sein (170)	471	0,83 (0,76-0,91)	13	0,6 (0,3-1,0)	8	0,4 (0,2-0,9)
Col de l'utérus (171)	33	1,03 (0,71-1,45)	1	0,8 (0,02-4,3)	1	1,0 (0,0-5,8)
Utérus (172)	84	0,60 (0,48-0,75)	1	0,2 (0,01-1,1)	2	0,6 (0,0-2,1)
Prostate (177)	390	0,98 (0,89-1,09)	32	1,6 (1,1-2,3)	8	1,0 (0,4-2,0)
Testicules (178)	1	0,60 (0,02-3,37)	1	7,9 (0,2-44)	0	0,0 (0,0-34)
Rein (180)	118	1,46 (1,21-1,75)	2	0,7 (0,08-2,5)	1	0,6 (0,0-3,5)
Vessie (181)	179	1,14 (0,98-1,32)	8	1,3 (0,6-2,6)	1	0,4 (0,02,0)
Mélanome (190)	120	1,19 (0,99-1,42)	4	0,9 (0,2-2,2)	1	0,3 (0,0-1,8)
Peau (mélanome exclu) (191)	374	1,66 (1,50-1,84)	5	0,7 (0,2-1,6)	11	3,6 (1,8-6,5)
Cerveau (193)	78	1,12 (0,89-1,40)	0	0,00 (0,0-1,2)	4	1,8 (0,5-4,6)
Tissu mou (197)	28	1,42 (0,95-2,06)	0	0,00 (0,0-5,1)	0	0,0 (0,0-9,2)

\* Les cancers apparaissant dans les 365 jours suivant l'inclusion dans la cohorte ont été exclus.

\*\* SIR : Standard Incidence Ratio.

Ce registre, qui comprend près de 70% des PR suédoises, a permis de comparer 3 cohortes de PR à la population générale : l'une prévalente comprenant des patients avec PR hospitalisés de 1990 à 2003 (n=53067), l'autre des patients avec PR incidentes diagnostiquées entre 1995 et 2003 (n=3703) et la dernière (registre ARTIS) des patients avec PR exposés aux anti-TNF $\alpha$  étanercept, infliximab et adalimumab de 1999 à 2003 (n=4160).

Ils ont analysé le risque de cancer solide dans ces populations de PR :

- Dans la cohorte de PR prévalente, 3379 cancers solides ont été observés, ce qui correspond à un sur-risque de cancers tabac dépendant (+ 20 à 50%) et surtout de cancers cutanés (mélanome exclu) (+ 70%) mais à un risque moindre de cancer du sein (- 20%) et du côlon (- 25%) ;
- Dans la cohorte incidente, 138 cancers ont été observés avec des risques comparables à la cohorte prévalente mais sans réduction du risque du cancer du côlon ;
- Dans la cohorte exposée aux anti-TNF $\alpha$ , les 67 cancers décrits sont comparables à ceux des 2 autres cohortes, ne démontrant pas de risque induit par les anti-TNF $\alpha$ .

Dans ce registre national suédois ARTIS comportant 67846 PR incluses de 1995 à 2006 dont 6604 traitées par un premier anti-TNF $\alpha$ , le taux de cancer a été évalué en fonction du type du premier anti-TNF $\alpha$  administré et de la durée d'exposition aux anti-TNF $\alpha$  (15) :

- Le risque de cancer solide chez les patients avec PR traités par anti-TNF $\alpha$  (n=6604, 240 cancers) est comparable à celui des patients avec PR naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (n=67742) - RR 1,00 [IC95% 0,86-1,19].

Ce risque ne varie pas selon la durée de l'exposition (<1 an, 1-2 ans, > 2 ans) qui a été au maximum de 8 ans dans ce registre, ni en fonction de l'anti-TNF $\alpha$  utilisé même si statistiquement le risque sous adalimumab la 1<sup>ère</sup> année semble plus important

**Tableau 2 : PR et risque de cancer en fonction de la durée et du type d'anti-TNF $\alpha$  prescrit (15)**

Risque relatif de cancer dans la PR en fonction de la durée et du type d'anti-TNF prescrit

	Etanercept 1 <sup>er</sup> anti-TNF (n=2216)	Infliximab 1 <sup>er</sup> anti-TNF (n=3249)	Adalimumab 1 <sup>er</sup> anti-TNF (n=899)	p	1 <sup>er</sup> anti-TNF tous patients (n=6364)
RR global	0,78 (0,61-1,00)	1,09 (0,91-1,30)	1,32 (0,87-1,98)	0,034	1,00 (0,86-1,15)
< 1 an	0,43 (0,22-0,84)	1,23 (0,85-1,77)	1,91 (1,11-3,31)	0,0027	1,03 (0,78-1,36)
≥ 1-2 ans	0,80 (0,46-1,40)	0,83 (0,53-1,28)	0,84 (0,37-1,92)	0,99	0,82 (0,59-1,13)
≥ 2 ans	0,92 (0,68-1,24)	1,13 (0,91-1,41)	1,08 (0,43-2,67)	0,53	1,05 (0,88-1,25)

- Il n'y a pas de sur-risque de cancer cutané (carcinome cutané) par rapport à la population de PR naïve d'anti-TNF $\alpha$  RR 1,2 [IC95% 0,8-2] quelle que soit la durée d'exposition (<1 an, 1-3 ans et > 4 ans), mais les événements sont rares avec seulement 17 carcinomes cutanés déclarés.



L'absence de sur-risque de carcinome cutané dans cette étude s'explique par le groupe comparateur qui sont des PR traitées par des immunosuppresseurs classiques, mais peut-être aussi à une sous-déclaration de ces cancers présumés sans risque vital. **En revanche, dans ce travail, il y a un sur-risque de mélanome RR 1,7 [IC95% 1,0-2,9] (16).**

**Tableau 3 : Le risque de cancer cutané : résultat du registre suédois ARTIS (1998-2006)**

Etude de risque relatif du cancer sous anti-TNF après ajustement selon l'exposition aux anti-TNF (< 1 an -> 4 ans) comparés à la cohorte de PR naïves d'anti-TNF

Cancer	RR (IC 95%) n	RR (< 1 ans) n	RR (1-3 ans) n	RR (> 4 ans) n
Tous cancers`	1,0 (0,9-1,2) n=15	1,1 (0,8-1,4) n=56	1,0 (0,8-1,2) n=123	1,0 (0,8-1,3) n=61
Mélanome	1,7 (1,0-2,9) n=240	0,5 (0,1-3,6) n=1	2,5 (1,4-4,8) n=11	1,1 (0,3-2,5) n=3
Cancers cutanée non mélanomes	1,2 (0,8-2,0) n=17	2,1 (0,8-5,1) n=5	1,2 (0,6-2,3) n=8	0,9 (0,3-2,4) n=4

**Attention :** Le risque de mélanome existe peut-être sous anti-TNF mais le risque d'autres cancers cutané n'apparaît pas.  
Effet lié à une sous-déclaration ?

Askling et al. EULAR 2009 : Abst FRI 201, 423.

- **Dans le registre de la BSR** qui a recruté de 2001 à 2004 8450 patients PR traités par anti-TNF $\alpha$  et 1199 patients PR sans anti-TNF $\alpha$ , il n'a pas été observé de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$  (68).
- **Le registre espagnol BIOBADASER** n'a pas identifié de sur-risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ .  
Ce registre qui a inclus de 2001 à 2007 4529 patients avec PR (soit 11758 patients-année) traités par anti-TNF $\alpha$  a comparé le risque de cancer à une cohorte « historique » (EMECAR) de 789 patients avec PR (soit 2243 patients-année) suivies de 1999 à 2005. Il n'a pas été identifié de sur-risque sous anti-TNF $\alpha$  avec 70 cancers (lymphomes et tous cancers inclus) dans BIOBADASER contre 29 dans EMECAR, soit respectivement une incidence de 60 pour 10000 patients-année [IC95% 47-75] sous anti-TNF $\alpha$  et de 129 pour 10000 patients-année [IC95% 90-186] dans le groupe contrôle. Le risque ajusté à l'âge, au sexe, à la durée et à l'activité de la PR est donc de 0,92 [IC95% 0,41-2,04], ce qui pourrait être lié à la sélection de patients avec un risque réduit de cancers avant mise sous anti-TNF $\alpha$  (69). Dans ce registre, le risque de cancer pourrait être supérieur dans les 6 premiers mois (69).
- **Le registre allemand RABBIT n'a pas objectivé de sur-risque de cancer solide**

Ce registre a inclus de 2001 à 2006 5279 patients PR traités ou non par anti-TNF $\alpha$  dont 5120 ont été analysés (3) :

- Chez les 4998 patients sans antécédent de cancer (dont 3202 sous anti-TNF $\alpha$  : étanercept n=1220, adalimumab n=1398, infliximab n=584), 74 ont développé un premier cancer (dont 6 lymphomes), ce qui correspond à une incidence de 6,0/1000 patients-année. Parmi ces 74 cancers, 44 sont survenus sous anti-TNF $\alpha$ , mais une étude-cas contrôle avec des PR sans cancer ne montre pas de risque accru lié à l'exposition aux anti-TNF $\alpha$ .

- **Le registre italien LOHREN (Lombardy Rheumatology Network) n'a pas montré de sur-risque de cancer solide**

Ce registre a inclus 1114 patients PR traités par anti-TNF $\alpha$  dont 1064 ont été suivies pendant 23,22 mois (+/- 11,78) (soit 2068 patients-année) en moyenne dont 519 (49%) sous infliximab, 303 (28,5%) sous adalimumab et 242 (23%) sous étanercept. Le risque de cancer est apparu comparable à celui de la population générale du Varese and Milan Cancer Report, sauf pour les lymphomes (risque x5). Il y a eu 18 cancers incidents (1,7%) dont 4 lymphomes (mais sans comptabiliser les cancers cutanés) soit 8,7 cancers /1000 patients-année (70).

- **La cohorte nord-américaine (USA) de la NDBRD** a montré que le risque global de cancer solide n'est pas plus élevé que dans la population générale. La cohorte de la NDB qui a inclus de 1998 à 2005 13001 patients-année PR a étudié le risque de cancer en le comparant à celui de la population générale grâce au registre national des cancers américains (US National Cancer Institute SEER - Surveillance, Epidemiology and End-Results).

Ce risque a été ajusté en fonction de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, du tabac, de la sévérité de la PR et de l'utilisation de corticoïdes. Parmi ces patients, plus de 40% (n=5257 soit 49000 patients-année) ont été exposés à un traitement biologique dont l'infliximab (33,1% ; n=4277), l'étanercept (23,3% ; n=3011), l'adalimumab (5,9% ; n=763), et l'anakinra (2,5% ; n=319). Le suivi était au moins d'un an. Le risque global de cancer par rapport à la population générale n'est pas apparu augmenté (SIR 1,0 [IC95% 1,0-1,1]), mais il existe dans la PR (quel que soit le traitement) un risque plus élevé de lymphomes (SIR 1,7 [IC95% 1,3-2,2]) de mélanomes (SIR 1,7 [IC95% 1,3-2,3]) et de cancers du poumon (SIR 1,2 [IC95% 1,0-1,4]) par rapport à la population générale.

Le risque de carcinome cutané n'a pas été évalué car il n'est pas précisé dans la population générale de cette étude. L'exposition à un traitement biologique (anti-TNF $\alpha$ ) augmente le risque de carcinome cutané (OR 1,5 [IC95% 1,2-1,8]) et peut-être de mélanome (OR 2,3 [IC95% 0,9-5,4 ; p=0,07]) par rapport aux patients PR non traités par anti-TNF $\alpha$ . Au total, le nombre de cancers cutanés observés a été de 623 et celui de mélanomes de 32. Aucune autre association avec un autre cancer solide n'a été observée (13).

- **L'étude de 3 cohortes nord-américaines (USA, Canada) de PR**, ( $\geq$  65 ans) ayant inclus 7306 patients PR traitées par méthotrexate et 1152 patients PR traitées par

biothérapie (étanercept, adalimumab, infliximab, anakinra) n'a pas montré de sur-risque de tumeur solide et de lymphome sous anti-TNF $\alpha$  (71). Il a été observé respectivement 11 affections hématologiques malignes (dont 4 lymphomes) et 46 tumeurs solides dans le groupe biothérapie (2941 patients-année) et 88 affections hématologiques malignes (dont 54 lymphomes) et 588 tumeurs solides dans le groupe méthotrexate (30300 patients années). En revanche, dans cette population de PR, le risque de lymphome, de myélome, de mélanome, de cancer du poumon et de cancer des voies urinaires et de la vésicule est significativement supérieur à la population générale. Au total, le risque sous biothérapie après ajustement est donc de 1,37 [IC95% 0,71-2,60] pour les affections hématologiques malignes et de 0,91 [IC95% 0,65-1,26] pour les tumeurs solides (71).

- **Les registres et cohortes consacrés à la maladie de Crohn**

- Dans un registre rétrospectif de la Mayo Clinic ayant inclus 500 malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale traités par infliximab, 9 patients ont développé un cancer dont trois éventuellement liés à l'infliximab (72).
- Dans un registre italien de 404 patients ayant une maladie de Crohn et traités par infliximab, il n'a pas été observé plus de tumeurs malignes que dans un groupe apparié sans infliximab (2,2% versus 1,7%) (73)
- Dans une cohorte danoise de 651 malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale sous infliximab de 1999 à 2005, il a été identifié 4 cancers pour 5,9 attendus (74).
- Dans une cohorte belge de 734 malades avec une maladie inflammatoire chronique intestinale sous infliximab (médiane : 6 perfusions) suivie en médiane pendant 58 mois (médiane), il n'y a pas eu plus de cancers que dans un groupe contrôle d'entéropathies inflammatoires sans infliximab. Dans le groupe infliximab, 15 cancers (dont 8 carcinomes cutanés) ont été observés (75).

- **Les registres TREAT**, incluant 6273 patients souffrant de la maladie de Crohn et traités par infliximab (5 mg/kg) n'a pas montré de risque accru d'affections malignes, comparées à des patients atteints de la maladie de Crohn et traités par d'autres immunomodulateurs après un suivi médian de 4,3 ans soit 24575 patients-année, soit un RR de 0,76 [IC95% 0,54-1,07] (76).

### 3. Deux situations à risque particulières

- **Le risque de cancer solide dans la granulomatose de Wegener**

Dans une étude randomisée ayant inclus 180 cas de granulomatoses de Wegener, les

patients ont bénéficié, après une phase d'induction classique (corticoïdes et méthotrexate ou cyclophosphamide), d'un traitement «d'entretien» par étanercept ou placebo (77). Sur une période d'un an de traitement, il a été observé 6 cancers solides dans le groupe étanercept (2 cancers du côlon, 1 cholangiocarcinome, 1 cancer du rein, 1 cancer du sein et 1 liposarcome) alors qu'il n'y a eu aucun cancer dans le groupe placebo. Cet excès de cancers est difficile à expliquer, mais la granulomatose de Wegener est une situation très particulière et les 6 patients qui ont développé un cancer étaient tous traités par l'agent alkylant cyclophosphamide associé à l'étanercept. De plus, les patients du groupe étanercept étaient significativement plus âgés (61 ans en moyenne) que les patients du groupe placebo (50 ans en moyenne) et avaient une maladie qui avait débuté significativement plus tard (59 ans) que le groupe placebo (45 ans) (78). Dans cette étude, les sujets qui ont développé un cancer étaient plus âgés que ceux qui étaient indemnes. Cette expérience doit rendre attentif à la possibilité d'un risque carcinogène de l'association d'immunosuppresseur puissant (cyclophosphamide) et des anti-TNF $\alpha$ , mais elle ne peut pas être extrapolée, ni utilisée comme modèle pour décrire le risque de cancer solide sous anti-TNF $\alpha$ .

- **Le risque de cancer en cas de bronchopathie chronique obstructive**

Dans cette situation à haut risque de cancer du poumon (souvent en raison du tabagisme), il existe potentiellement un risque accru de néoplasie pulmonaire comme cela a été décrit dans une étude présentée à l'American Thoracic Society. Dans cette étude contrôlée randomisée, il a été observé après 44 semaines, 9 cancers dans le groupe traité par infliximab à la dose de 3 ou 5 mg/kg (n=177) et 1 cancer dans le groupe placebo (n=77), ce qui n'est pas statistiquement différent. Parmi les 9 cancers (dont 5 dans le groupe à 3 mg/kg), on a observé 4 cancers du poumon, 2 cancers laryngés, 1 cancer du rein, 1 cancer du sein et 1 lymphome hodgkinien (79).

Dans une étude exploratoire, des patients atteints d'asthme sévère ont été traités par golimumab par voie sous-cutanée (avec une dose de charge de 200mg, puis 100mg ou 50mg ou un placebo toutes les 4 semaines) pendant un an. Dans cette étude, 8 tumeurs malignes (dont 2 carcinomes cutanés et 1 lymphome) ont été décrites dans le groupe golimumab (n=235) et aucune dans le groupe placebo (n=74). La signification de ce résultat est inconnue (80).

### En conclusion

**Une méta-analyse publiée en 2006 avait suggéré une possible augmentation du risque de cancers sous anticorps monoclonaux. Cependant, en 2010, après près de 10 ans d'utilisation des anti-TNF $\alpha$  chez des centaines de milliers de patients traités dans les différents registres à travers le monde, il n'a pas été retrouvé de sur-risque documenté de cancer solide, en dehors des carcinomes cutanés, et peut-être, des mélanomes.**

Le risque de cancer solide (hors cancer cutané) pendant les 5 ans de traitement anti-TNF $\alpha$  est comparable à celui d'une PR sans anti-TNF $\alpha$ . Cependant ces données de suivi ont certaines faiblesses incontournables :

- Les effectifs et la durée de traitement dans les études randomisées sont trop faibles pour espérer observer un sur-risque de cancer ;
- Dans les registres et les cohortes, l'absence de groupe contrôle (randomisé) peut favoriser des biais de sélection qui font que les PR mises sous anti-TNF $\alpha$  sont plus sélectionnées, avec l'exclusion de patients à risque ;
- Le faible nombre de cancers, même dans de très grandes cohortes, réduit la portée des conclusions rassurantes ;
- La durée du traitement qui est souvent inférieure à 5 ans ne permet pas de prédire quel sera le risque pour un traitement continu encore plus prolongé.

Au total, la cohérence des résultats est rassurante, même s'il n'est pas possible d'affirmer que ce risque de cancer n'existe pas dans des populations moins bien sélectionnées et surtout pour des traitements prolongés (par exemple au delà de 10 ans).

Dans notre pratique, nous devons respecter une rigueur nécessaire à une meilleure prise en charge de nos patients. Cependant, l'information que nous donnons, notamment lors de l'initiation d'un traitement par anti-TNF $\alpha$ , peut être plus rassurante qu'elle ne l'était au début de l'expérience des anti-TNF $\alpha$ .

### Références

1. Lees CW, Ironside J, Wallace WA, *et al.* Resolution of non-small-cell lung cancer after withdrawal of anti-TNF therapy. *N Engl J Med* 2008;359:320-1
2. Hawkins-Holt M, Hochberg MC, Cohen SB, *et al.* Therapy with biologic agents is not associated with an increased risk of cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):339.
3. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, *et al.* Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthr Care Research* 2010;62:755-63.
4. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, *et al.* Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R5.
5. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, *et al.* American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:762-84.
6. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i2-i29.
7. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Nice Technology Appraisal guidance 130 (october 2007). Available from [www.nice.org.UK/TAK130](http://www.nice.org.UK/TAK130)
8. Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF- blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:157-63.
9. Ding T, Ledingham J, Luqmani R, *et al.* BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies. *Rheumatology* 2010 (in press).

10. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, *et al.* No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. *Arch Dermatol* 2005;141:861-4.
11. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor alpha receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:953-6..
12. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130-5.
13. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis Rheum* 2007;56:2886-95.
14. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, *et al.* Non-melanoma and melanoma skin cancer risk in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60 (Suppl):S516. (Abst 1379).
15. Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, *et al.* Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis Rheum* 2009;60:3180-9.
16. Askling J on behalf of the ARTIS Study Group. Anti-TNF therapy and risk of skin cancer, data from the Swedish ARTIS Registry 1998-2006. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 3):423. (Abst. FRI 0201).
17. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methotrexate (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
18. Kyle S, Chandler D, Griffiths CE, *et al.* Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* 2005;44:390-7.
19. Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:314-20.
20. Lucas R, Kresse M, Latta M, *et al.* Tumor necrosis factor: how to make a killer molecule tumor-specific? *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:381-92.
21. Mocellin S, Rossi CR, Pilati P, *et al.* Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:35-53.
22. Szlosarek PW, Balkwill FR. Tumour necrosis factor alpha: a potential target for the therapy of solid tumours. *Lancet Oncol* 2003;4:565-73.
23. Balkwill F. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer* 2009;9:361-71.
24. Koebel CM, Vermi W, Swann JB, *et al.* Adaptive immunity maintains occult cancer in an equilibrium state. *Nature* 2007;450:903-7.
25. Zhao X, Mohaupt M, Jiang J, *et al.* Tumor necrosis factor receptor 2-mediated tumor suppression is nitric oxide dependent and involves angiostasis. *Cancer Res* 2007;67:4443-50.
26. Daniel D, Wilson NS. Tumor necrosis factor: renaissance as a cancer therapeutic? *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:124-31.
27. Lejeune FJ, Liénard D, Matter M, *et al.* Efficiency of recombinant human TNF in human cancer therapy. *Cancer Immun* 2006;6:6.
28. Larmonier N, Cathelin D, Larmonier C, *et al.* The inhibition of TNF-alpha anti-tumoral properties by blocking antibodies promotes tumor growth in a rat model. *Exp Cell Res* 2007;313:2345-55.
29. Seynhaeve AL, Eggermont AM, Ten Hagen TL. TNF and manipulation of the tumor cell-stromal interface: "ways to make chemotherapy effective". *Front Biosci* 2008;13:3034-45.
30. Nowis D, McConnell EJ, Dierlam L, *et al.* TNF potentiates anticancer activity of bortezomib (Velcade) through reduced expression of proteasome subunits and dysregulation of unfolded protein response. *Int J Cancer* 2007;121:431-41.
31. Mortara L, Balza E, Sassi F, *et al.* Therapy-induced antitumor vaccination by targeting tumor necrosis factor alpha to tumor vessels in combination with melphalan. *Eur J Immunol* 2007;37:3381-92.
32. Rothman N, Skibola CF, Wang SS, *et al.* Genetic variation in TNF and IL10 and risk of non-Hodgkin lymphoma: a report from the InterLymph Consortium. *Lancet Oncol* 2006;7:27-38.
33. Al-Lamki RS, Sadler TJ, Wang J, *et al.* Tumor necrosis factor receptor expression and signaling in renal cell carcinoma. *Am J Path* 2010;177:1-11.



34. Yan B, Wang H, Rabbani ZN, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha is a potent endogenous mutagen that promotes cellular transformation. *Cancer Res* 2006;66:11565-70.
35. Wu Y, Zhou BP. TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/Snail pathway in cancer cell migration and invasion. *Brit J Cancer* 2010;102:639-644.
36. Raval G, Biswas S, Rayman P, *et al.* TNF-alpha induction of GM2 expression on renal cell carcinomas promotes T cell dysfunction. *J Immunol* 2007;178:6642-52.
37. Williams GM. Antitumor necrosis factor-alpha therapy and potential cancer inhibition. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:169-77.
38. Mantovani A. Cancer : inflaming metastasis. *Nature* 2009;457:36-37.
39. Scott KA, Moore RJ, Arnott CH, *et al.* An anti-tumor necrosis factor-alpha antibody inhibits the development of experimental skin tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2:445-51.
40. Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, *et al.* TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF- $\kappa$ B-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10397-402.
41. Helmig S, Alahmadi N, Schneider J. Tumour necrosis factor- $\alpha$  gene polymorphisms in asbestos-induced diseases. *Biomarkers* 2010;15:400-409.
42. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, *et al.* The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:585-92.
43. Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, *et al.* Signaling pathway via TNF-alpha/NF-kappaB in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G850-G859.
44. Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, *et al.* Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis. *J Clin Invest* 2008;118:560-70.
45. Egberts JH, Cloosters V, Noack A, *et al.* Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2008;68:1443-50.
46. Srinivasan S, Kumar R, Koduru S, *et al.* Inhibiting TNF-mediated signalling : a novel therapeutic paradigm for androgen independent prostate cancer. *Apoptosis* 2010;15:153-161.
47. Waterston AM, Gumbrell L, Bratt T, *et al.* Phase I study of TNF alpha autovaccine in patients with metastatic cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2005;54:848-57.
48. Garber K. First results for agents targeting cancer-related inflammation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1110-2.
49. Henter JI, Karlén J, Claming U, *et al.* Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N Engl J Med* 2001;345:1577-8.
50. Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, *et al.* Tumor necrosis factor alpha as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *J Clin Oncol* 2007;25:4542-9.
51. Meng Y, Beckett MA, Liang H, *et al.* Blockade of tumor necrosis TNF- $\alpha$  signalling in tumor-associated macrophages as a radiosensitizing strategy. *Cancer Res* 2010;70:1534-42.
52. Senzer N, Mani S, Rosemurgy A, *et al.* TNF erade biologic, an adenovector with a radiation-inducible promoter, carrying the human TNF alpha gene : a phase 1 Study in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2004;22:592-601.
53. Krippner-Heidenreich A, Grunwald T, Zimmermann G, *et al.* Single-chain TNF, a TNF derivative with enhanced stability and antitumoral activity. *J Immunol* 2008;180:8176-83.
54. FDA meeting March 2003 : update on the safety on new drugs for rheumatoid arthritis. Part II : CHF, infection and other safety issues.
55. Costenbader KH, Glass R, Cui J, *et al.* Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. *JAMA* 2006;296:2201-4.
56. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85. Erratum in: *JAMA*. 2006;295:2482.
57. van de Putte LB, Rau R, Breedveld FC, *et al.* Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor a monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1168-1177.

58. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, *et al.* Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1552-63.
59. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, *et al.* Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1863-9.
60. Bongartz T, Warren FC, Mines D, *et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1177-83.
61. Klareskog L, Cohen SB, Kalden JR, *et al.* Safety and efficacy of up to 10 continuous years of etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis in North America and Europe. *EULAR* 2009; Abs. FRI 0206.
62. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, *et al.* Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? *Arthritis Rheum* 2009;61:801-12.
63. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, *et al.* Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease : meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644-653.
64. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, *et al.* Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:246-52.
65. Askling J, Brandt L, Bertilsson L, *et al.* A national database for co-morbidity in RA to evaluate drug safety. Solid cancers in RA and following anti-TNF treatment. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):85.
66. Askling J, Fored M, Brandt L, *et al.* Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and following treatment with tnf-antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421-6.
67. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, *et al.* Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
68. Hyrich KL, Watson KD, Isenberg DA, Symmons DP; BSR Biologics Register. The British Society for Rheumatology Biologics Register: 6 years on. *Rheumatology* 2008;47:1441-3.
69. Abasolo L, Carmona L, Gomez-Reino JS. BIOBADASER study group. Is the exposure to TNF antagonist a risk for cancer in rheumatoid arthritis ? *Arthritis Rheum* 2008;61(Suppl) Abst 1266.
70. Pallavicini F, Caporali R, Sarzi-Puttini P, *et al.* Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development :Analysis of the LORHEN registry. *Autoimmunity Reviews* 2010;9:175-180.
71. Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt ME, *et al.* Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2757-64.
72. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WI, *et al.* The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
73. Biancone L, Orlando A, Kohn A, *et al.* Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006;55:228-33.
74. Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, *et al.* Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 199-2005:clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1212-1217.
75. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, *et al.* Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease : a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58:501-508.
76. Lichtenstein GR, Feagan B, Cohen R, *et al.* Safety of infliximab and other Crohn's diseases therapies : treatment registry data with 24 575 Patients-Years follow-up. *Am J Gastroenterol* 2008;103:S436.
77. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
78. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, *et al.* Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1608-18.
79. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, *et al.* The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:926-34.
80. Résumé des Caractéristiques du Produit Golimumab.