

## 6

## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de néoplasies solides et d'hémopathie?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lorsque le traitement interfère avec des cytokines de l'immunité comme le TNF- $\alpha$  ou l'IL-6. Dans le développement préclinique du tocilizumab, il n'y a aucune observation pouvant suggérer une augmentation du risque néoplasique. Pendant la phase de développement clinique de la molécule (phases II et III), il a été observé un nombre limité de cancers dans les bras tocilizumab, avec une prévalence comparable à celle observée dans les groupes contrôles traités par traitements de fond classiques et placebo du tocilizumab.

Le tocilizumab, avant d'être promu dans le traitement de la PR et de l'arthrite juvénile idiopathique, a été évalué en oncologie, notamment dans certaines hémopathies.

### Etat des connaissances sur le rôle de l'IL-6 dans la cancérogenèse

Le rôle de l'IL-6 dans la cancérogenèse a été particulièrement analysé.

- Les effets de l'IL-6 sur le comportement de tumeurs induites ont été étudiés *in vitro* sur des lignées cellulaires et *in vivo* dans des modèles animaux, chez des souris dont le gène codant pour IL-6 avait été inactivé (IL-6 -/-), ou traitées par des dominants négatifs de l'IL-6.

Ces études montrent globalement un effet protumoral de l'IL-6 qui facilite la survie (inhibition de l'apoptose) et la prolifération des cellules cancéreuses ainsi que la migration métastatique par une stimulation de l'adhésion cellulaire et de l'angiogenèse <sup>(1)</sup>. L'IL-6 peut aussi agir en interférant avec des facteurs hormonaux ou enzymatiques par exemple en facilitant la production d'aromatase, enzyme-clé participant dans l'interaction tumeur/stroma (et donc favoriser le cancer du sein).

L'IL-6 favorise également l'apparition de phénomènes de chimiorésistance.

Son effet sur la réponse immunitaire anti-tumorale est plus controversé <sup>(2, 3)</sup>. Ces effets globalement procarcinogènes s'exercent via l'activation de la voie JAK-STAT (STAT3) mais aussi via la voie des MAP kinases. Seuls quelques rares modèles *in vitro* et *in vivo*, assez anciens, évoquent un éventuel rôle anti-tumoral de l'IL-6 <sup>(4, 5)</sup>. Au total, l'IL-6 est donc considéré comme un facteur protumoral dans les syndromes lymphoprolifératifs (myélome, lymphome, maladie de Castleman) et dans certains cancers solides (sein, ovaire, prostate, poumon, rein, côlon, gliome).

- Le rôle de l'IL-6 a été étudié dans différentes affections néoplasiques humaines :
  - Des travaux ont montré que le polymorphisme (-174G/c) de son promoteur (associé à une élévation des taux sériques d'IL-6) est corrélé à l'apparition de syn-

dromes lympho-prolifératifs (lymphome, myélome) mais aussi de cancers solides (côlon, sein) <sup>(6, 7)</sup>. Des données plus controversées ont été publiées dans d'autres cancers, en particulier les cancers ORL et gastriques.

- Plus de 200 études ont été consacrées à l'analyse des taux d'IL-6 sériques et tissulaires dans différents cancers <sup>(8)</sup>. Globalement, les taux sériques d'IL-6 semblent plus élevés en cas de cancer mais il n'y a pas d'étude prospective permettant de démontrer un lien de causalité entre la production de cette cytokine et l'apparition du cancer.

Des études physiopathologiques dans certains cancers ont fortement suggéré le rôle protumoral de l'IL-6.

- **Dans les hémopathies**

- **Dans le myélome, les lymphomes et la maladie de Castleman**, l'IL-6 est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic. L'IL-6 peut être produite par les cellules tumorales (lymphocytes B, plasmocytes) mais aussi par l'environnement de la tumeur (cellules stromales). Ceci, via une boucle auto- et paracrine, agit sur les cellules tumorales qui expriment le récepteur de l'IL-6. Le rôle de l'IL-6 est particulièrement important dans la maladie de Castleman (ou hyperplasie ganglionnaire angiofolliculaire). Dans sa forme induite par le virus HHV8, il a été démontré que ce virus est capable de produire un facteur analogue à l'IL-6 qui induit la prolifération tumorale.

- En 2014, l'ANSM a publié une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) **dans la maladie de Castleman inflammatoire** (à CRP élevée) non associée au virus HHV8. L'utilisation de tocilizumab dans le cadre de la RTU est soumise à un protocole de suivi qui définit les modalités pratiques de prescription, de délivrance, d'administration du médicament et de suivi des patients. (<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-une-recommandation-temporaire-d-utilisation-RTU-concernant-la-specialite-Roactemra-tocilizumab-dans-la-maladie-de-Castleman-Point-d-information>) Par ailleurs, tocilizumab a une AMM dans la maladie de Castleman depuis 2005 au Japon.

- **Dans le lymphome**, des taux élevés d'IL-6 sont corrélés à la résistance aux cytotoxiques <sup>(9)</sup>. S'agissant du myélome réfractaire à plusieurs lignes de traitement, après une étude de phase I aux résultats prometteurs, les données d'une étude de phase II ayant évalué le siltuximab, un anticorps monoclonal anti-IL-6, sont plutôt mitigées <sup>(10)</sup>.

S'agissant de la leucémie lymphoïde chronique, une étude a suggéré que la sensibilité à la chimiothérapie pourrait être majorée en bloquant le récepteur à l'IL6 <sup>(11)</sup>.

- **Dans les tumeurs solides**

- **Dans l'hépatocarcinome**, il a été démontré que l'IL-6 exerçait un rôle important dans la transformation maligne des hépatocytes après que ces cellules ont été agressées par un stress viral, toxique ou immunologique. L'étude d'un modèle d'hépatocarcinome (induit par le diéthyl-nitrosamine) a permis de confirmer avec élégance l'importance de l'IL-6 dans l'apparition de ce cancer <sup>(12-14)</sup>. Par ailleurs,

une étude a mis en évidence que les macrophages infiltrant le tissu tumoral (macrophages associés aux tumeurs) produisent de l'IL-6 qui stimule les cellules souches cancéreuses, d'où l'intérêt potentiel de recourir au tocilizumab <sup>(15)</sup>.

- **Dans le cancer du sein**, la réduction de l'expression de l'IL-6 et de l'IL6-R au niveau des cellules de la lignée MCF-7 a des effets bénéfiques en inhibant la croissance tumorale <sup>(16)</sup>. L'inhibition de l'IL-6 pourrait aussi réduire la résistance au traitement (trastuzumab) qui cible les récepteurs à l'herceptine <sup>(17)</sup>. Plus récemment, en se référant toujours à des modèles animaux ainsi qu'à des expériences *in vitro*, l'inhibition de l'axe IL-6/Janus kinase 2/STAT3/calprotectine par un anti-IL-6, utilisé seul ou en association avec un inhibiteur de HER2, se traduit par une diminution de la tumorigénicité des cellules cancéreuses de tumeurs mammaires HR-/HER2+ <sup>(18)</sup>.

- **Dans le cancer de la prostate**, il y a une forte expression de l'IL-6 par le tissu tumoral et dans le sérum en cas de métastases. L'IL-6 pourrait être un facteur de progression tumorale car l'IL-6 et l'oncostatine M ont des effets synergiques qui pourraient promouvoir l'agressivité de la tumeur chez la souris et *in vitro*. A ce titre, l'IL-6 semble jouer un rôle dans la prolifération des cellules métastatiques dans le tissu osseux <sup>(19)</sup>. De ce fait, le siltuximab pourrait être une perspective thérapeutique intéressante chez un sous-groupe de malades <sup>(20, 21)</sup>.

- **Dans le cancer de l'ovaire**, il y a une forte expression des récepteurs à l'IL-6 à la surface des cellules épithéliales ovariennes, ce qui est un facteur de mauvais pronostic. Dans le cadre du cancer ovarien avec extension péritonéale, les cellules myéloïdes (macrophages de type M2) infiltrant le tissu tumoral, produisent de grandes quantités d'IL-6, qui facilitent la prolifération tumorale <sup>(22)</sup>. A ce titre, une étude de phase I, menée chez des patientes ayant un cancer ovarien récidivant, a montré des effets bénéfiques d'une association chimiothérapie (doxorubicine), interféron alpha 2b (inducteur de LT CD8+ spécifiques de la tumeur) et tocilizumab <sup>(23, 24)</sup>.

- **Dans le cancer colorectal**, l'IL-6 a un rôle promoteur dans la prolifération cellulaire et la résistance au traitement. En utilisant la lignée cellulaire de carcinome colorectal WiDr (cellules souches de ce cancer), l'anti-IL6 réduit la prolifération tumorale et la résistance au F-FU <sup>(25, 26)</sup>.

- **Dans l'adénocarcinome du pancréas**, la progression semble être favorisée par l'IL-6. Ainsi, dans un modèle murin SCID de xénotgreffe de cellules tumorales colo357 et PancTul, après exérèse chirurgicale de la tumeur primitive, le taux de récurrence locale est réduit de 87,5% à 62,5% sous tocilizumab. Le tocilizumab a aussi un effet sur le nombre de métastases <sup>(27)</sup>.

- **Dans le cancer du poumon non à petites cellules** avec le modèle de cellules souches tumorales pulmonaires H460, le tocilizumab permet une inhibition de la prolifération cellulaire à un niveau comparable à celui du MTX et du 5-fluorouracil <sup>(28)</sup>. Il en est de même dans le cancer du poumon résistant à la chimiothérapie <sup>(29)</sup>.

- **Dans le cancer épidermoïde de la tête et du cou**, la résistance acquise au traitement par erlotinib semble pouvoir être réduite par un anti-IL6R dans un modèle in vitro de lignée cellulaire résistante à l'inhibiteur de tyrosine kinase <sup>(30)</sup>.
- **Dans le mélanome**
  - L'IL-6 est considérée comme une cytokine participant à la cancérogénèse et à la dissémination métastatique. Parmi les rares données controversées, il faut citer le mélanome car, in vitro sur des lignées cellulaires, l'IL-6 peut exercer un effet inhibiteur sur la tumeur. En effet, la stimulation de la voie IL-6/IL6R est capable d'augmenter la sensibilité des cellules tumorales de la lignée B16/F10.9 à l'apoptose induite par le TNF- $\alpha$  lorsqu'elles sont résistantes au TNF- $\alpha$  <sup>(31)</sup>. Il faut noter que deux cas de mélanome survenus sous tocilizumab ont été publiés mais il peut s'agir d'une simple coïncidence <sup>(32, 33)</sup>. Inversement, d'autres études montrent que l'IL-6 pourrait augmenter le risque de métastases dans un modèle murin de métastases de mélanome <sup>(34)</sup>. De plus, chez l'homme, les taux de l'IL-6 sont plus élevés dans les mélanomes métastasés et sont corrélés à la prolifération de la tumeur <sup>(35)</sup>.

Ainsi, si l'on considère les études in vitro réalisées à partir de lignées cellulaires, l'IL-6 semble exercer un effet variable selon le microenvironnement tumoral. Son rôle apparaît dépendant du stade évolutif de la tumeur. A un stade précoce, l'IL-6 a un effet protecteur en inhibant la transformation des mélanocytes alors qu'il semble perdre cette action au stade métastatique <sup>(36)</sup>. Pour illustrer ce point, citons le cas d'un patient atteint à la fois d'une maladie de Crohn et d'un mélanome avancé dont l'évolution a été favorable sous la combinaison anti-PD-1 et tocilizumab <sup>(37)</sup>.

#### **Au total :**

- Ces données sont en faveur **d'un rôle protumoral de l'IL-6**. Elles incitent d'ailleurs à l'évaluation de différentes molécules inhibitrices de l'IL-6 dans certaines tumeurs.

Les principales indications étudiées sont la maladie de Castleman et le myélome mais des études de phase I/II sur l'intérêt de l'inhibition de l'IL-6 sont aussi en cours dans le traitement des lymphomes et d'autres cancers disséminés, notamment dans le cancer du rein avec des résultats contrastés <sup>(38, 39)</sup>, dans les cancers du sein, de la prostate métastatique réfractaire au traitement hormonal, de l'ovaire, du colon, du pancréas et du poumon (dont le carcinome pulmonaire non à petites cellules) ainsi que le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. En revanche, dans l'état actuel des choses, l'efficacité clinique des anti-IL6 reste non démontrée dans le myélome multiple (pas d'effet à long terme dans au moins 2 études randomisées), le lymphome, le cancer du rein métastatique, les cancers de la prostate, de l'ovaire...<sup>(40)</sup>.

- **Les inhibiteurs de l'IL-6 semblent prometteurs dans les stades avancés des tumeurs d'une part par une action inhibitrice de la prolifération des cellules souches tumorales** qui sont stimulées par les cellules myéloïdes infiltrant la tumeur produisant de l'IL-6 (boucle autocrine et paracrine) et d'autre part par une diminution de la résistance à la chimiothérapie, d'où l'intérêt potentiel de les associer à la chimiothérapie.

## Taux d'incidence des néoplasies sous tocilizumab dans les études pivots et observationnelles

Le risque de survenue d'une néoplasie doit être apprécié à court/moyen terme (six mois - un an) et à long terme (plusieurs années de suivi). Des données sont disponibles à partir d'études menées au Japon et sur d'autres continents.

- **Risque de néoplasie à court/moyen terme**

- **Cancers solides**

- Il s'agit d'évaluer le risque de développement au cours des premiers mois de traitement d'une tumeur « latente » lors de l'initiation du tocilizumab. Quelle que soit la nature de l'étude (pivot, observationnelle), les données sont convergentes à la fois au Japon et sur les autres continents.

- Au Japon, l'incidence des cancers sous tocilizumab est équivalente à celle observée chez les patients atteints de PR. Les premières données du programme de surveillance post-marketing (3 881 patients ; 1 793,5 PA ; période d'observation de 24 semaines) <sup>(41)</sup> vont dans ce sens puisque le taux de néoplasies est estimé à 0,84/100 PA.

- Dans les études réalisées sur les autres continents, les informations sont comparables. La tolérance du tocilizumab a été évaluée dans la PR et dans l'arthrite juvénile idiopathique.

- Une méta-analyse portant sur les essais cliniques contrôlés-randomisés publiés jusqu'en juillet 2012, ayant un suivi d'au moins 24 semaines, a révélé qu'il n'y avait pas de risque de développement rapide d'un cancer solide ou d'une hémopathie sous tocilizumab seul ou en association au MTX dans la PR <sup>(42)</sup>. Globalement, le risque semble équivalent à celui des autres médicaments sur une période d'exposition de six à douze mois à l'exception de l'anakinra qui semble avoir un effet « protecteur » comparativement aux PR traitées par MTX. Cependant, ces résultats doivent être considérés avec prudence car les effectifs sont relativement limités, la période en double aveugle est relativement courte et surtout les patients inclus dans ces études pivots sont sélectionnés avec comme critère de non-inclusion tout patient ayant présenté une néoplasie solide ou une hémopathie dans les cinq ou dix années précédant le début de l'étude.

- Les études observationnelles ne fournissent pour le moment que des données à court terme. Les études ACT-SURE (1 681 patients ayant une PR ancienne originaires de l'Europe du Nord et du Canada, dont 976 n'ayant jamais reçu d'anti-TNF $\alpha$  ; durée de suivi = 24 semaines) <sup>(43)</sup> et ROUTINE (850 patients atteints de PR avérée recrutés en Allemagne, ayant reçu en moyenne quatre DMARDs, suivis pendant un an) <sup>(44)</sup> n'ont pas observé la survenue de cancers à court terme sous tocilizumab à la dose de 8 mg/kg administrée en monothérapie ou en association au MTX ou au léflunomide. Les données issues des registres (ARTIS, DANBIO, REGATE) sont également rassurantes <sup>(45, 46)</sup>. Parmi les 1 100 patients atteints de PR avérée (durée = 13,5 ans), ayant un antécédent de cancer dans

5% des cas, analysés à partir du registre français REGATE, trois cancers ont été déclarés sous tocilizumab, utilisé en monothérapie (40%) ou en association, sur une période de suivi de  $40,8 \pm 26$  mois (soit 568 PA), à savoir deux lymphomes (0,4/100 PA) et un carcinome cutané basocellulaire (0,2/100 PA) <sup>(47)</sup>.

#### • Mélanome

La compilation des données collectées dans 11 registres européens de PR traitées par agent biologique dont le tocilizumab (2606 patients ; 4053 PA) révèle que l'incidence du mélanome est comparable à celle observée dans une population de PR ne recevant pas d'agent biologique <sup>(51)</sup>.

- L'étude ACT-RAY (556 patients suivis pendant 2 ans) ne relève pas de différence d'incidence des néoplasies sous tocilizumab en monothérapie ou en association à un DMARD non biologique <sup>(48)</sup>. Dans l'arthrite juvénile idiopathique, quelle que soit la forme clinique (polyarticulaire ou systémique), aucun signe d'alerte n'a été émis sur le court-terme (un an) dans les études CHERISH <sup>(49)</sup> et TENDER <sup>(50)</sup>.

#### ● Risque de néoplasie à long terme

- Nous disposons pour l'instant de données de tolérance à quatre ans dans les études. Au Japon, l'étude STREAM portant sur 143 PR ayant reçu en moyenne 4,5 traitements de fond rapporte un taux de néoplasie de 0,7/100 PA <sup>(52)</sup>.

Concernant l'évaluation du risque hors Japon, des données sont issues de l'analyse de cinq études de phase III ayant trait à des PR résistantes au MTX (OPTION, LITHE), aux traitements de fond classiques (TOWARD), aux anti-TNF (RADIATE) ou vierges de traitement de fond (AMBITION), aux phases d'extension de ces essais (GROWTH 95, GROWTH 96).

Le tocilizumab était administré, seul ou en association à un DMARD (MTX, autres), à la dose de 8 mg/kg chez 4098 patients ayant une durée moyenne d'exposition de 4 ans (médiane = 5 ans (0-6,8) (soit 16 120 PA). Le taux global de néoplasie était de 1,26 (1,09-1,4)/100 PA et de 0,84 (0,7-0,99)/100 PA si l'on exclut les carcinomes cutanés autres que le mélanome qui étaient les plus fréquents (0,4 (0,33-0,54)/100 PA) <sup>(53)</sup>. Ces taux sont comparables à ceux observés dans des populations de patients atteints de PR. La répartition des cancers solides était relativement homogène. S'agissant du taux d'incidence standardisé (c'est-à-dire calculé par rapport au taux de référence dans la population générale dans le cadre du programme SEER [Surveillance and Epidemiology End Results 2000] aux USA et de la base non US GLOBOCAN, celui-ci était respectivement de 1,36 (IC95% : 1,01-1,80) et de 1,81 (IC95% : 1,44-2,23), c'est-à-dire proche de celui attendu dans la population de PR exposée aux DMARDs classiques. Les cancers les plus fréquents étaient représentés par le cancer du poumon et le lymphome non-hodgkinien comme habituellement observé dans la PR. En terme de décès, les tumeurs sont la 3<sup>ème</sup> cause après les infections sévères et les événements cardiovasculaires <sup>(54)</sup>.

- Les registres issus de la base de données américaine pour les rhumatismes, présentées au congrès de l'ACR 2016, ne révèlent pas de signe d'alerte sous tocilizumab <sup>(55)</sup>.

- Les données de pharmacovigilance sont également rassurantes avec le recul actuel.

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie maligne ?

- Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les avantages ou les risques du tocilizumab chez les patients ayant un cancer ou un syndrome lympho-prolifératif ou des antécédents de ces pathologies.

Le rapport de la commission de transparence en date du 23/07/2014 ne fait pas état de ce cas de figure. Dans le résumé des caractéristiques du produit, il est simplement mentionné que les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développer une affection maligne.

- En raison de données précliniques et cliniques suggérant des effets bénéfiques de l'inhibition de l'IL-6 dans un certain nombre de tumeurs solides ou hématologiques et l'absence d'augmentation de l'incidence des néoplasies sous tocilizumab dans les études pivots ou observationnelles, il apparaît difficile de proposer un délai précis avant l'initiation du traitement.

**La décision sera prise, avec le patient, en tenant compte des antécédents familiaux de cancer, de la nature et du degré d'extension de la néoplasie développée par le patient et bien entendu des caractéristiques de la PR (activité, sévérité ...) en collaboration avec l'oncologue-hématologue.**

- **En cas de cancers cutanés basocellulaires et spinocellulaires dont l'exérèse est passée en peau saine, le traitement pourra être initié.**



**Seul un spinocellulaire étendu doit inciter à la prudence.**

- **En cas de cancer localisé dont l'exérèse a été complète (sans risque de métastase), l'utilisation du tocilizumab pourra être discutée avec le cancérologue au cas par cas, quelque soit le délai après l'apparition des symptômes.**

- **En cas d'antécédent de mélanome**, il faudra être particulièrement prudent en raison des effets potentiellement protecteurs de l'IL-6. **L'introduction du traitement sera discutée au cas par cas** avec le dermatologue en prenant en compte notamment le degré d'envahissement cutané de la lésion tumorale.

- **En cas d'antécédent de cancer métastatique ou de pathologie maligne concomitante, le tocilizumab ne sera pas en règle initié.** Toutefois, son utilisation pourra être discutée avec le cancérologue dans des cas exceptionnels en prenant en compte la balance bénéfice/risque.

• **En cas de myélome (ou d'antécédent) ou en cas de gammopathie monoclonale apparemment bénigne, l'utilisation du tocilizumab peut être discutée** en tenant compte du rapport bénéfice/ risque de cette molécule chez le patient. L'utilisation du tocilizumab peut être envisagée car il existe des données précliniques solides pour penser que l'inhibition de l'IL-6 pourrait être bénéfique dans cette situation, même si les premières études cliniques ne sont pas concluantes.

• **En cas de lymphome (ou d'antécédent), en l'absence de données cliniques, l'introduction du tocilizumab n'est pas indiquée.** Néanmoins, en cas d'échec des autres stratégies thérapeutiques, en particulier du rituximab, le tocilizumab peut être discuté en collaboration avec l'hématologue après une analyse du rapport bénéfice/risque. En effet, il existe des arguments théoriques pour penser que l'IL-6 est une cytokine dont l'inhibition pourrait être bénéfique dans un lymphome B non hodgkinien. Les lympho-proliférations induites par l'EBV sont une situation différente dans laquelle il est préférable de ne pas utiliser le tocilizumab.

• Il n'y a pas de donnée évaluant le risque carcinologique chez des sujets ayant des facteurs de risque néoplasique (tabac, infection par HPV, polypose colique, exposition toxique (amiante ...). Il n'y a pas de contre-indication à utiliser le tocilizumab mais cela doit se faire après une analyse précise du rapport bénéfice/risque en collaboration avec le cancérologue ou le spécialiste d'organe concerné.

Aucune recommandation précise n'a été émise par les autres sociétés savantes.

### Conduite à tenir en cas de suspicion de cancer ou d'hémopathie maligne sous tocilizumab ?

La découverte d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne sous tocilizumab justifie de :

- **Réaliser des explorations complémentaires** pour confirmer le diagnostic et préciser l'extension
- **Suspendre le traitement par tocilizumab** dès l'injection suivante, réajuster le traitement de fond de la PR en discutant l'arrêt des immunomodulateurs associés (MTX, léflunomide ...) au moins pendant la période de traitement du cancer
- **Faire une déclaration à la pharmacovigilance** et débiter un traitement adapté si le diagnostic est confirmé

**L'arrêt définitif du traitement sera discuté au cas par cas en fonction de la nature du cancer.**

**En cas de tumeur disséminée ou à haut risque métastatique** (ex : cancer du sein), la reprise du tocilizumab **n'est pas conseillée** en l'absence de données complémentaires suggérant l'absence de risque dans ces situations.

• **En cas de tumeur localisée** traitée de façon complète par une exérèse chirurgicale, **le traitement est arrêté** pendant la période des investigations et de traitement chirurgical **puis la reprise du tocilizumab peut se discuter au cas par cas** avec le cancérologue en fonction du rapport bénéfice/risque.

• **En cas de myélome ou de lymphome, le traitement est arrêté** le temps de la procédure thérapeutique mais en cas de rémission partielle et a fortiori complète, **la reprise du tocilizumab peut se discuter avec le cancérologue** en fonction du rapport bénéfice/risque.



Chaque événement fera l'objet d'une déclaration à la pharmacovigilance.

## Références

1. Ho LJ, Luo SF, Lai JH. Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem Pharmacol* 2015;97:16-26.
2. Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for Translational Therapeutics. *Cancer* 2007;110:1911-28.
3. Mumm JB, Oft M. Cytokine-based transformation of immune surveillance into tumor-promoting inflammation. *Oncogene* 2008;27:5913-9.
4. Rabau M, Kashtan H, Baron S et al. Inhibition of CT-26 murine adenocarcinoma growth in the rectum of mice treated with recombinant human interleukin-6. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994;15:257-64.
5. Bihl M, Tamm M, Nauck M et al. Proliferation of human non-small-cell lung cancer cell lines: role of interleukin-6. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:606-12.
6. Lan Q, Zheng T, Rothman N et al. Cytokine polymorphisms in the Th1/Th2 pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:4101-8.
7. Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Felekouras E et al. Relation between common polymorphisms in genes related to inflammatory response and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:5037-43.
8. Heikkila K, Ebrahim S, Lawlor DA. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur J Cancer* 2008;44:937-45.
9. Gougelet A, Mansuy A, Blay JY et al. Lymphoma and myeloma cell resistance to cytotoxic agents and ionizing radiations is not affected by exposure to anti-IL-6 antibody. *PLoS One* 2009;4:e8026.
10. Voorhees PM, Manges RF, Sonneveld P et al. A phase 2 multicentre study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013;161:357-66.
11. Liu FT, Jia L, Wang P et al. CD126 and Targeted Therapy with Tocilizumab in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*. 2016;22:2462-9.

12. Naugler WE, Sakurai T, Kim S et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007;317:121-4.
13. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med* 2008;14:109-19.
14. Maeda S, Kamata H, Luo JL et al. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005;121:977-90.
15. Wan S, Zhao E, Kryczek I et al. Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells. *Gastroenterology* 2014;147:1393-404.
16. Jiang XP, Yang DC, Elliott RL, Head JF. Down-regulation of expression of interleukin-6 and its receptor results in growth inhibition of MCF-7 breast cancer cells. *Anticancer Res* 2011;31:2899-906.
17. Korkaya H, Kim GI, Davis A et al. Activation of an IL6 inflammatory loop mediates trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer by expanding the cancer stem cell population. *Mol Cell* 2012;47:570-84.
18. Rodriguez-Barrueco R, Yu J, Saucedo-Cuevas LP et al. Inhibition of the autocrine IL-6-JAK2-STAT3-calprotectin axis as targeted therapy for HR-/HER2+ breast cancers. *Genes Dev* 2015;29:1631-48.
19. Zheng Y, Basel D, Chow SO et al. Targeting IL-6 and RANKL signaling inhibits prostate cancer growth in bone. *Clin Exp Metastasis* 2014;31:921-33.
20. Smith DA, Kiba A, Zong Y, Witte ON. Interleukin-6 and oncostatin-M synergize with the PI3K/AKT pathway to promote aggressive prostate malignancy in mouse and human tissues. *Mol Cancer Res* 2013;11:1159-65.
21. Culig Z, Pühr M. Interleukin-6: a multifunctional targetable cytokine in human prostate cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012;360:52-8.
22. Isobe A, Sawada K, Kinose Y et al. Interleukin 6 receptor is an independent prognostic factor and a potential therapeutic target of ovarian cancer. *PLoS One* 2015;10:e0118080.
23. Dijkgraaf EM, Santegoets SJ, Reyners AK et al. A phase I trial combining carboplatin/doxorubicin with tocilizumab, an anti-IL-6R monoclonal antibody, and interferon- $\alpha$ 2b in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 2015;26:2141-9.
24. Yanaihara N, Hirata Y, Yamaguchi N et al. Antitumor effects of interleukin-6 (IL-6)/interleukin-6 receptor (IL-6R) signaling pathway inhibition in clear cell carcinoma of the ovary. *Mol Carcinog* 2016;55:832-41.
25. Hsu CP, Chen YL, Huang CC et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits the progression in human colon carcinoma cells. *Eur J Clin Invest* 2011;41:277-84.
26. Ying J, Tsujii M, Kondo J et al. The effectiveness of an anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody combined with chemotherapy to target colon cancer stem-like cells. *Int J Oncol* 2015;46:1551-9.
27. Goumas FA, Holmer R, Egberts JH et al. Inhibition of IL-6 signaling significantly reduces primary tumor growth and recurrences in orthotopic xenograft models of pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2015;137:1035-46.
28. Kim NH, Kim SK, Kim DS et al. Anti-proliferative action of IL-6R-targeted antibody tocilizumab for non-small cell lung cancer cells. *Oncol Lett* 2015;9:2283-2288.
29. Ando K, Takahashi F, Kato M et al. Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. *PLoS One* 2014;9:e102436.

30. Stanam A, Love-Homan L, Joseph TS et al. Upregulated interleukin-6 expression contributes to erlotinib resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Mol Oncol* 2015;9:1371-83.
31. Wagley Y, Yoo YC, Seo HG et al. The IL-6/sIL-6R treatment of a malignant melanoma cell line enhances susceptibility to TNF-alpha-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:985-91.
32. Finet A, Amini-Adle M, Balme B et al. Nodular progression of lentigo malignant melanoma during a treatment with tocilizumab: cause or coincidence? *Clin Rheumatol* 2013;32:277-80.
33. Bonny M, Buysse V, Suys E. Rapidly progressive malignant melanoma in a patient treated with tocilizumab. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e78-9.
34. Garcia de G, Boyano D, Smith-Zubiaga I et al. Involvement of interleukin-6 in the biology and metastatic activity of B16F10 melanoma cells. *Eur Cytokine Netw* 1998;9:187-92.
35. Mouawad R, Rixe O, Meric JB et al. Serum interleukin-6 concentrations as predictive factor of time to progression in metastatic malignant melanoma patients treated by biochemotherapy: a retrospective study. *Cytokines Cell Mol Ther* 2002;7:151-6.
36. Minichsdorfer C, Wasinger C, Sieczkowski E, Atil B, Hohenegger M. Tocilizumab unmasks a stage-dependent interleukin-6 component in statin-induced apoptosis of metastatic melanoma cells. *Melanoma Res* 2015;25:284-94.
37. Uemura M, Trinh VA, Haymaker C et al. Selective inhibition of autoimmune exacerbation while preserving the anti-tumor clinical benefit using IL-6 blockade in a patient with advanced melanoma and Crohn's disease: a case report. *J Hematol Oncol* 2016;9:81.
38. Schuler M, Brunsch U, Spath-Schwalbe E et al. Lack of efficacy of recombinant human interleukin-6 in patients with advanced renal cell cancer: results of a phase II study. *Eur J Cancer* 1998;34:754-6.
39. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;72:424-30.
40. Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, Klein B. Interleukin-6 as a therapeutic target. *Clin Cancer Res* 2015;21:1248-57.
41. Koike T, Harigai M, Inokuma S et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2148-51.
42. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898-908.
43. Bykerk VP, Ostör AJ, Alvaro-Gracia J et al. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1950-4.
44. Burmester GR, von Hinüber U, Richter C et al. Tocilizumab administered in daily clinical practice. Final results of the german non-interventional study "Routine". *Ann Rheum Dis* 2013;72 (suppl 3):452.
45. Forsbald-d'Elia H, Bengtsson K, Kristensen LE et al. Drug Survival, Efficacy and Predictors for Survival On Tocilizumab in Real-Life Patients with Rheumatoid Arthritis; Results From the Swedish Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2012;64:S201.
46. Leffers HC, Ostergaart M, Glintborg B et al. Two-Year Drug Survival and Treatment Effect of Abatacept and Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Routine Care. Results From the Nationwide Danish Danbio Registry. *Arthritis Rheum* 2012;64:S543.
47. Morel J, Duzanski MO, Cantagrel A et al. Prospective follow-up of tocilizumab treatment in 1100 patients with refractory rheumatoid arthritis. Tolerance data from the French registry REGATE (Registry Roactemra). *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):456.

48. Dougados M, Kissel K, Sheeran T et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis* 2013;72:43-50.
49. Branner H, Raperto N, Zuber Z et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis: Data From a Phase 3 Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64:S682.
50. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95.
51. Mercer LK, Askling J, Raaschou Pet et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 15. [Epub ahead of print]
52. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1580-4.
53. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open* 2016;2(1):e000213.
54. Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. *J Rheumatol* 2013;40:768-80.
55. England BR, Sayles H, Michaud K, Caplan L, Davis LA, Cannon GW, Sauer B, Solow EB, Reimold A, Kerr GS, Schwab P, Baker JF, Singh N, Mikuls TR. Associations of Chronic Lung Comorbidity with Medications, Disease Activity, and All-Cause Mortality in Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/associations-of-chronic-lung-comorbidity-with-medications-disease-activity-and-all-cause-mortality-in-rheumatoid-arthritis/>. Accessed November 15, 2016.