



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis d'experts

L'apparition d'une tumeur chez un patient atteint d'un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) peut relever de plusieurs mécanismes : phénomène « naturel », rôle de la pathologie, rôle du traitement immunosuppresseur.

Polyarthrite rhumatoïde et cancer solide

Le risque de cancer est augmenté dans la PR de 9 % par rapport à la population générale (ratio d'incidence standardisé RIS=1,09 ; 1,06-1,13). Il concerne notamment le cancer du poumon (RIS=1,63) et le mélanome (RIS=1,23). Un effet « protecteur » sur le cancer colorectal (RIS=0,78) (possible effet protecteur des AINS), le cancer du sein (RIS=0,86) et le cancer du col utérin (RIS=0,87) est confirmé dans une méta-analyse récente ⁽¹⁾. Les mêmes observations avaient été rapportées il y a 20 ans sans toutefois de notion de risque accru de mélanome ⁽²⁾.

Polyarthrite rhumatoïde et lymphome

Une augmentation du risque de lymphome a été signalée au cours de la PR, indépendamment des traitements immunosuppresseurs. Elle apparaît liée avant tout à l'activité de la maladie. Ainsi, le risque de lymphome est multiplié par 2,46 et est plus marqué pour la maladie de Hodgkin (3,21 versus 2,26 pour les lymphomes non Hodgkiniens) ⁽¹⁾. En revanche, ce risque n'est pas augmenté dans la spondyloarthrite, ni dans le rhumatisme psoriasique.

Effets oncogéniques du méthotrexate

Le MTX est un anti-métabolite qui agit principalement sur le métabolisme de l'acide folique en inhibant de façon réversible la dihydrofolate-réductase et en bloquant la synthèse des purines nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, en inhibant la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase, le MTX libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire. En cancérologie, le MTX est utilisé à des doses beaucoup plus élevées (30 à 50 mg/m² voire plusieurs g par m² pour les ostéosarcomes) que dans les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes. Ses principales indications sont certains cancers du sein, de la vessie, ORL ainsi que certaines formes de lymphomes et les ostéosarcomes.

Le potentiel oncogénique des immunosuppresseurs dépend de la nature de la molécule et de la durée d'exposition. Alors que l'azathioprine, la ciclosporine et le cyclophosphamide augmentent le risque par des mécanismes différents, **les données concernant le MTX apparaissent rassurantes**, même si celles-ci sont assez peu documentées ⁽³⁾. Le risque est souvent difficile à évaluer car le MTX est de plus en plus souvent associé à un autre traitement (biomédicament, autre DMARDs...).

Il n'y a pratiquement pas de donnée sur le risque du MTX utilisé en monothérapie dans la PR comparativement à une population recevant d'autres traitements de fond conventionnels ⁽⁴⁾.

Les données concernent principalement les biomédicaments et en particulier les anti-TNF qui sont souvent associés au MTX si bien qu'il est difficile d'attribuer le risque à une classe médicamenteuse. Une évaluation réalisée à partir du registre US CORONNA suggérerait un risque de cancers supérieur sous MTX par rapport aux autres DMARDs non biologiques ⁽⁵⁾. Cependant, cette publication est la seule qui trouve une augmentation du risque de cancers avec le MTX. Elle repose sur un tout petit nombre de cas de cancers (30 avec le MTX, 90 au total), et est soumise à un nombre important de biais avec des résultats bien difficiles à interpréter ; par exemple, le risque de cancers est aussi supérieur avec le MTX qu'avec les anti-TNF alors que ces derniers sont le plus souvent associés au MTX...

● Le risque de cancer cutané

Une méta-analyse portant sur le risque de cancer cutané dans la PR, le rhumatisme psoriasique et le psoriasis, confirme que la PR est un facteur de risque de développer une tumeur cutanée et que les molécules administrées ont une responsabilité. Peu de publications ont évalué le lien entre le MTX et la survenue d'un mélanome chez les patients atteints de PR. A ce titre, le risque de mélanome pourrait être augmenté sous MTX dans une étude mais la comparaison se fait par rapport à la population générale en Australie (SIR 3,0 ; 1,2-6,2) sans groupe contrôle PR sans MTX ⁽⁶⁾. Ce risque, s'il existe, semble restreint à la population australienne. En effet, dans le registre suédois comparant 42198 PR naïves d'anti-TNF (203345 patients-année) à 162743 sujets-contrôles (854111 patients-année), le risque de mélanome est non significatif (Hazard ratio = 1,2 (IC95% : 0,9-1,5). Celui-ci est identique que le mélanome soit invasif ou in situ. Par ailleurs, une étude récente suggère que le MTX diminuerait la survie de lignées cellulaires de mélanome en favorisant l'expression de Fas (vecteur d'apoptose) ; ainsi, le MTX en combinaison avec l'interféron-alpha induirait une apoptose plus importante de la lignée A375 qui est particulièrement agressive ⁽⁷⁾. Quant au risque de cancer cutané non mélanocytaire, celui-ci semble exister lorsque le MTX est en association à un anti-TNF, ce qui n'est pas le cas lorsqu'il est en monothérapie ⁽⁸⁾. S'agissant du kératoacanthome, variante de carcinome spinocellulaire, le MTX pourrait avoir un intérêt lorsqu'il est injecté en intra-lésionnel ⁽⁹⁾.

● Le risque de lymphomes

Des lymphomes (en particulier de lymphomes B diffus à grandes cellules) ont été rapportés sous MTX. Ils présentent les mêmes caractéristiques que ceux des lymphomes des sujets immunodéprimés et, notamment, l'intégration du génome du virus Epstein Barr (EBV) dans les cellules lymphoïdes. Le mécanisme d'action du MTX pourrait expliquer l'apparition d'un lymphome par une diminution de la surveillance immunitaire du fait de l'inhibition des polyamines. Celle-ci serait responsable de la persistance de lymphocytes B infectés par EBV (qui ont été mis en évidence dans le tissu synovial) avec un risque de transformation en lymphomes de ces clones lymphocytaires B EBV positifs. Des régressions spontanées sont possibles après arrêt du MTX, mais la récurrence n'est pas rare. Ainsi, même si cet événement est rare, l'immunosuppression induite par le MTX peut être à l'origine du développement de lymphomes non-hodgkiniens reliés à l'EBV pouvant régresser à l'arrêt du traitement ^(10,11). A noter que cette induction de lymphomes de l'immunosuppression par le MTX pourrait être plus fréquente dans certaines populations comme le Japon ^(12,13).

En fait, l'action du MTX est probablement double : d'une part, il diminue l'activité de la maladie qui est le principal facteur de risque de lymphome dans la PR et à ce titre a un effet protecteur sur le risque de lymphome ; d'autre part, exceptionnellement, il peut favoriser des lymphomes EBV induits. Globalement, la balance n'est pas délétère et les

données épidémiologiques, sauf peut-être au Japon, ne démontrent pas d'effet du MTX pour augmenter le risque de lymphomes dans la PR. En effet, les analyses réalisées à partir de cohortes américaines (NDBRD) et françaises n'ont pas mis en évidence de lien entre la molécule et l'apparition de lymphomes non hodgkiniens dans la PR si l'on se réfère à l'incidence attendue ^(14,15).

Que faire en cas d'antécédent de cancer ?

En règle générale, en cas d'ATCD de cancer, le risque de récurrence ou de développement d'un autre cancer est susceptible d'être accru dans des pathologies chroniques comme les MICI, la PR... Outre le type de cancer antérieur, les facteurs de risque incluent la nature de la pathologie chronique, son ancienneté (activité cumulée), l'âge du patient, la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux, le recours aux immunosuppresseurs incluant les traitements antérieurs (ciclosporine...).

● Antécédent familial de cancer

Nous ne disposons pas d'étude ayant évalué spécifiquement le risque de développer un cancer sous MTX en cas d'antécédent familial de cancer solide, de tumeur cutanée ou de lymphome. En pratique, une histoire familiale de cancer n'a pas d'influence sur l'introduction d'un traitement par MTX en règle générale.

● Antécédent personnel de cancer

Nous disposons seulement de quelques données mais celles-ci n'apportent que des arguments indirects.

- Pour les cancers solides autres que les tumeurs cutanées hors mélanome, les travaux cas/contrôles menés dans les MICI (exposition à un immunosuppresseur dont le MTX/non-exposition) ou la PR (exposition aux anti-TNF versus DMARDs conventionnels dans les registres anglais BSRBR et allemand RABBIT), il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de cancer sous immunosuppresseurs conventionnels dont le MTX ^(16,18). Mais il s'agit d'études observationnelles, non randomisées (biais de sélection).

- En cas d'antécédent de cancer cutané hors mélanome, une étude menée chez 9460 patients inclus dans MEDICARE, atteints de PR ou de MICI traités par MTX, anti-TNF et/ou thiopurines, le risque d'apparition d'un 2^{ème} cancer cutané autre que le mélanome est majoré sous MTX administré pendant plus d'un an ; il est également augmenté sous anti-TNF, notamment lorsqu'ils sont combinés au MTX ⁽¹⁹⁾.

Ainsi, d'une façon générale, en cas d'antécédent de cancer, le MTX est considéré comme l'immunosuppresseur le plus adapté pour traiter une pathologie auto-immune ou inflammatoire comme la PR, les MICI... Le risque est surtout observé en cas d'association de plusieurs immunosuppresseurs (transplantation...).

En pratique, l'attitude dépendra néanmoins de certains paramètres et notamment de la nature de la tumeur et de son potentiel de récurrence et/ou de métastases et de la durée de rémission.

1) En cas d'antécédents de cancers à faible risque (testicule, thyroïde, col utérin) ou à risque intermédiaire de récurrence (corps utérin, colon, prostate, sein)

- pas de contre-indication à l'utilisation du MTX en monothérapie ;
- surveillance plus rapprochée (par exemple semestrielle si celle-ci était annuelle) du cancer par le spécialiste d'organe ou l'oncologue selon les cas.

La durée de la rémission du cancer avant l'utilisation du MTX n'est pas clairement définie. Une période de rémission de 2 ans est souvent suggérée pour les immunosuppresseurs en général ⁽²⁰⁾ mais elle peut être plus courte pour le MTX qui est le moins à risque en s'assurant au préalable que le rhumatisme n'est pas paranéoplasique. Par conséquent, la décision sera prise de façon collégiale avec le spécialiste d'organe et/ou l'oncologue, si l'on envisage une reprise précoce du MTX.

2) En cas d'antécédents de cancers à haut risque de récurrence (vessie, rein) dont les tumeurs cutanées

Nous ne disposons pas de données dans la littérature, ni de recommandations des sociétés savantes comme la SFD. Cette attitude repose sur l'avis d'experts qui tient compte des facteurs de mauvais pronostic (risque de récurrence, d'extension métastatique...).

• Pour les mélanomes

- mélanome avec indice de Breslow < 1 mm : pas de contre-indication au MTX ;
- mélanome à potentiel métastatique (indice de Breslow > 1 mm ; évolution de plus de 5 ans) : la prudence s'impose mais pas de contre-indication absolue ;

• Pour les carcinomes

- carcinome baso-cellulaire ou spinocellulaire de petite taille : pas de contre-indication ;
- carcinome spinocellulaire cutané de grande taille (> 2 cm ; risque plus élevé de métastases...) (sauf maladie de Bowen) ou de carcinome spinocellulaire des muqueuses : la prudence s'impose mais pas de contre-indication absolue. A discuter en fonction de l'alternative possible (les anti-TNF sont sans doute plus à risque que le MTX).

Pour les patients aux antécédents de mélanome, il s'avère nécessaire d'instaurer le traitement par MTX au cas par cas et en concertation pluridisciplinaire rhumatologue - dermatologue - oncologue. Un examen cutané régulier chez les patients recevant du MTX ou la combinaison MTX/biomédicament est indispensable. Le rythme de suivi sera défini par le dermatologue en fonction du contexte, des traitements déjà reçus pour le traitement de la tumeur mais aussi de la pathologie (ciclosporine/puvathérapie pour le psoriasis associé au rhumatisme susceptible de majorer le risque de cancer cutané sous MTX...).

Que faire en cas d'apparition d'un cancer solide ou d'une tumeur cutanée ?

Si la chronologie est compatible entre le début du traitement et l'apparition du cancer, il faut évoquer un rhumatisme paranéoplasique.

Si la tumeur - surtout un lymphome - survient sous MTX, il faut s'interroger sur le caractère induit de ce cancer, ce qui est parfois très difficile à démontrer (cf. 1^{er} paragraphe).

Dans ce cadre, une réflexion interdisciplinaire (spécialiste d'organe, oncologue, radiothérapeute si nécessaire...) est importante pour définir s'il est possible ou non de poursuivre le traitement par MTX en sachant qu'il est utilisé ici à faible dose, donc à une dose anti-inflammatoire et non antimitotique. La décision tiendra compte de la nature de la tumeur, de son stade, des traitements envisagés.

● Pour les tumeurs solides

- **En cas de traitement chirurgical exclusif** : le MTX pourra être maintenu dans la majorité des cas.
- **En cas de traitement par chimiothérapie** (complémentaire ou non à la chirurgie), le traitement par MTX sera interrompu en raison des risques d'interaction médicamenteuse avec certaines chimiothérapies (en particulier les anti-métabolites ayant des mécanismes d'action similaires comme le 5-fluorouracil..) susceptibles de majorer la toxicité des antimitotiques ou du MTX (myélotoxicité, risque infectieux...).

- **En cas de radiothérapie :** le MTX sera également arrêté en raison du sur-risque de mucite ou de poumon ou d'intestin radiques selon la localisation de la tumeur. A titre d'exemple, en cas de cancer du sein, lorsque le champ d'irradiation inclut une certaine surface du poumon, le risque de poumon radique est accru si la radiothérapie est associée à une chimiothérapie incluant le MTX ⁽²¹⁾.

Il semble donc préférable d'interrompre le MTX pendant la durée du traitement de la tumeur et de ne le reprendre qu'environ 3 mois après un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie si le rhumatisme le justifie. L'approche sera toujours multidisciplinaire intégrant le spécialiste d'organe prenant en charge habituellement la tumeur en cause et les oncologues. Une discussion au cas par cas est souhaitable. L'approche sera toujours personnalisée.

● Pour les tumeurs cutanées

- **En cas de mélanome :** pas de contre-indication à poursuivre le méthotrexate si l'indice de Breslow est < 1 mm et s'il n'y a pas de cellule tumorale dans le ganglion.
- **En cas de carcinome basocellulaire :** pas de contre-indication à poursuivre.
- **En cas de carcinome spinocellulaire :** discussion en fonction de sa taille, notamment s'il est supérieur à 2 cm ou s'il s'agit d'un spinocellulaire des muqueuses.

Dans tous les cas, une déclaration à la pharmacovigilance est nécessaire.

Que faire en cas d'antécédent de lymphome ?

En raison de l'induction rare mais possible de lymphome non-hodgkinien ou hodgkinien (parfois associé à l'EBV) sous MTX, il est préférable d'éviter l'introduction du MTX en cas d'antécédent de lymphome non-hodgkinien associé à l'EBV ou de maladie de Hodgkin.

En revanche, pour les autres formes de lymphome non-hodgkinien, le MTX peut être proposé après une période de rémission de 5 ans (temps de suivi rapproché préconisé par les hématologues pour détecter toute reprise évolutive).

Que faire en cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée ?

Nous ne disposons pas de données spécifiques mais il n'y a pas de contre-indication du MTX. Cette recommandation est justifiée par le fait que le suivi des MGUS chez les patients transplantés recevant plusieurs immunosuppresseurs, n'a pas révélé de signes d'alerte. Sous MTX, une surveillance semestrielle du taux d'Ig monoclonale par une simple électrophorèse des protéines sera effectuée, complétée par un bilan plus complet en cas d'élément indiquant une progression.

Que faire en cas d'apparition d'un lymphome ?

L'apparition d'un lymphome impose d'arrêter le MTX et d'effectuer une déclaration à la pharmacovigilance.

Une recherche d'EBV doit être faite dans la tumeur. Si elle est positive, et après discussion avec l'hématologue, il peut être envisagé de se donner quelques semaines sans autre traitement pour voir s'il peut y avoir une régression spontanée du lymphome. Si ce n'est pas le cas, une immuno-chimiothérapie classique doit être proposée.

Après mise en rémission du lymphome, si le lymphome était EBV positif, il y a une contre-indication à reprendre le MTX (cf supra). Si le lymphome était EBV négatif, il est conseillé d'attendre 5 ans pour reprendre le MTX (cf supra), ceci d'autant plus qu'on dispose d'une alternative

pour le traitement de la PR avec le rituximab. S'il n'y a pas d'effet du rituximab sur la PR et si le lymphome est en rémission, il pourra être discuté au cas par cas avec l'hématologue de reprendre plus tôt le MTX.

- **En cas de lymphome non-hodgkinien** : l'arrêt du MTX est indispensable.
- **En cas de lymphome hodgkinien** : l'arrêt du MTX est indispensable

Que faire en cas de facteurs de risque de cancer ?

● Infection du col utérin au Papillomavirus humain (HPV)

Le virus HPV (notamment certaines classes comme HPV 16 et HPV 18) a un potentiel carcinogène au niveau du col de l'utérus, de la vulve et de l'anus. L'utilisation prolongée de certains immunosuppresseurs est susceptible de potentialiser le risque de néoplasie. Ainsi, la proportion de frottis cervico-vaginaux anormaux est plus élevée chez les sujets atteints de MICI traités par immunosuppresseurs (surtout l'azathioprine) ⁽²²⁾. Toutefois, les lésions cervicales observées sont considérées comme à faible risque d'évoluer vers un cancer invasif. Les données sont d'ailleurs rassurantes chez le transplanté. En outre, dans le registre DANBIO de rhumatismes inflammatoires chroniques traités par DMARDs biologiques mais aussi conventionnels comme le MTX, il n'y a pas de risque de progression vers un cancer invasif de lésions pré-cancéreuses ou de cancers in situ associés à HPV en sachant toutefois que la durée de suivi et la taille de la population étaient limités ⁽²³⁾. Ces dernières données corroborent celles publiées en 2013 ⁽²⁴⁾.

Au vu de ces données, l'attitude suivante peut être proposée :

- En cas d'antécédent de dysplasie cervicale utérine viro-induite par HPV : pas de contre-indication à l'introduction du MTX ;
- En cas d'apparition d'une telle lésion : poursuite du traitement par MTX.

● Polypose colique

Nous ne disposons pas de données sur l'impact du MTX sur le cours évolutif d'une polypose colique. Aucune recommandation n'a été édictée sur l'utilisation de cet immunosuppresseur dans ce contexte. En cas de polypose colique, l'avis du gastro-entérologue est requis avant l'introduction du MTX.

● Autres lésions pré-cancéreuses

Faute de données et de recommandations, l'introduction du MTX se fera après accord du spécialiste en charge de la lésion.

Références

1. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212.
2. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;199032A:1753-7.
3. Kalman RS, Hartshorn K, Farraye FA. Does a personal or family history of malignancy preclude the use of immunomodulators and biologics in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:428-35.
4. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1100-4.
5. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43:489-97.
6. Buchbinder R, Barber M, Heuzenroeder L et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2008;59:794-9.

7. Nihal M et al. Archives of Biochemistry and Biophysics 2014.
8. Chakravarty EF et al. J Rheumatol 2005;32:2130-5.
9. Prise en charge, diagnostic et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané et de ses précurseurs. Recommandations SFD ; Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2009;136:5166-75.
10. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. N Engl J Med. 1993;328:1317-21.
11. Salloum E, Cooper DL, Howe G et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. J Clin Oncol. 1996;14:1943-9.
12. Yamada T, Nakajima A, Inoue E et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2011;31:1487-92.
13. Kameda T, Dobashi H, Miyatake N et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014;66:1302-9.
14. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis Rheum. 2007;56:2886-95.
15. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. Blood. 2002;99:3909-15.
16. Axelrad J, Bernheim O, Colombel JF et al. Risk of New or Recurrent Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Previous Cancer Exposed to Immunosuppressive and Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:58-64.
17. 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. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62:755-63.
18. Strangfeld A, Hiese 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.
19. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated With the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients With a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. JAMA Dermatol. 2016;152:164-72.
20. Elandt K, Aletaha D. Treating rheumatic patients with a malignancy. Arthritis Res Ther. 2011;13:223.
21. Fernando IN, Powles TJ, Ashley S et al. An acute toxicity study on the effects of synchronous chemotherapy and radiotherapy in early stage breast cancer after conservative surgery. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996;8:234-8.
22. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008;103:631-6.
23. Cordtz R, Mellemkjaer L, Glinborg B et al. Malignant progression of precancerous lesions of the uterine cervix following biological DMARD therapy in patients with arthritis. Ann Rheum Dis 2015;74:1479-80.
24. Mercer UK, Low AS, Galloway JB et al. Anti-TNF therapy in women with rheumatoid arthritis with a history of carcinoma in situ of the cervix. Ann Rheum Dis 2013;72:143-4.

Remerciements pour leurs avis d'experts à :

Pascal Joly (Service de dermatologie, CHU de Rouen), Christian Pfister (Service d'urologie, CHU de Rouen), Fabrice Jardin (Département d'hématologie, Centre Henri Becquerel), Cristian Moldovan (Département d'oncologie, Centre Henri Becquerel), Stéphane Dominique (Service de pneumologie, CHU de Rouen).