

# **Que faire en cas d'antécédents ou d'apparition de néoplasie solide ou d'hémopathie maligne chez des patients traités par anti-interleukine 1?**

## ***How to care for patients treated with anti-interleukin-1 therapy with a current or past history of solid neoplasia or malignant haematologic disease***

Stéphane Mitrovic<sup>1,@</sup>, Marion Delplanque<sup>2</sup>, Hang-Korng Ea<sup>3</sup>, Marie-Louise Frémond<sup>4</sup>, Sophie Georgin-Lavialle<sup>5</sup>, Véronique Hentgen<sup>6</sup>, Yvan Jamilloux<sup>7</sup>, Isabelle Koné-Paut<sup>8</sup>, Tristan Pascart<sup>9</sup>, Pierre Quartier<sup>10</sup>, Pascal Richette<sup>11</sup>, Marie-Elise Truchetet<sup>12</sup>, Bruno Fautrel<sup>13</sup>

@ auteur correspondant

<sup>1</sup> Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filières Maladies Rares FAI2R, INSERM UMRS 959, Immunologie – Immunopathologie – Immunothérapie (i3), Sorbonne Université, Paris, France.

<sup>2</sup> Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, Sorbonne Université, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Paris, France.

<sup>3</sup> Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

<sup>4</sup> Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Réseau F-CRIN CRI-IMIDIATE, Université Paris Cité, Institut Imagine, Laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation, INSERM UMR 1163, F-75015 Paris, France.

<sup>5</sup> Service de médecine interne, CHU Hôpital Tenon, AP-HP, FHU INFLAMME, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), INSERM UMRS 1155, Sorbonne Université, Paris, France.

<sup>6</sup> Service de pédiatrie générale, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Centre hospitalier de Versailles, France.

<sup>7</sup> Service de médecine interne, Hôpital de la Croix Rousse, CHU Lyon, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Inserm U1111 (CIRI), CNRS UMR5308, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Université de Lyon-1, Lyon, France.

<sup>8</sup> Service de rhumatologie pédiatrique, CHU Hôpital Kremlin-Bicêtre, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Université Paris Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

<sup>9</sup> Service de rhumatologie, Hôpital Saint Philibert, Université Catholique de Lille, Lille, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

<sup>10</sup> Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, Centre de Référence des Rhumatismes inflammatoires, maladies Auto-immunes et Interféronopathies Systémiques de l'Enfant (RAISE), hôpital Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris Cité, Paris, France.

<sup>11</sup> Service de rhumatologie, Centre Viggo Petersen, CHU Hôpital Lariboisière, AP-HP, INSERM U1132, BIOSCAR, Université Paris Cité, Paris, France.

<sup>12</sup> Service de rhumatologie, CHU de Bordeaux, Centre National de Référence Des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est/Sud-Ouest (RESO), Université de Bordeaux, CNRS, ImmunoConcEpT, UMR 5164, Bordeaux, France.

<sup>13</sup> Service de rhumatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Réseau de Recherche Clinique CRI-IMIDATE, Centre de Référence des Maladies Auto-Inflammatoires et des Amyloses (CEREMAIA), Filière Maladies Rares FAI2R, Institut d'Épidémiologie et de Santé Publique Pierre Louis, UMR S1136, Équipe PEPITES, Sorbonne Université, Paris, France.

#### Auteur correspondant :

Stéphane Mitrovic, Department of Rheumatology, Pitié-Salpêtrière Hospital, 83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Email: [stephane.mitrovic@aphp.fr](mailto:stephane.mitrovic@aphp.fr)

### Liens d'intérêt :

S. Mitrovic : SM a reçu des honoraires de consultant de BMS, Lilly, Pfizer, Sobi, et UCB. M. Delplanque : aucun. H-K. Ea : aucun. M-L. Frémond : aucun. S. Georgin-Lavialle : oratrice et experte pour Sobi et Novartis. V. Hentgen : conseil scientifique pour Sobi et Novartis. Y. Jamilloux : consultant, orateur, et/ou frais de congrès pour Sobi, Novartis, Amgen, Chugai, AstraZeneca, Oseus, Eusapharma, DrugFarm. I. Koné-Paut : Consulting : Novartis, Sobi, Amgen, Pfizer, Fresenius Kabi, Pfizer et LFB. T. Pascart : honoraires et conseil pour Novartis, Conseil pour Avalo Therapeutics. P. Quartier : Expertises sur les 3 dernières années pour Sobi, Lilly, Kiniksa et Chugai-Roche. Participation à un comité de surveillance d'essai clinique pour Sanofi. Prise en charge pour participation à un congrès par Pfizer et un autre par Biocon. P. Richette : aucun. M-E. Truchetet : MET received honoraria from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Alfasigma, Janssen, UCB, Novartis and Pfizer. B. Fautrel : BF reports a relationship with AbbVie, Lilly, MSD and Pfizer, AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Nordic Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Genzyme, Sobi, UCB and Viatris that includes: consulting or advisory and funding grants.

### Financements

Cet article est publié dans le cadre d'un supplément développé et soutenu par le Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Le financement de la publication a été assuré par NOVARTIS et SOBI. Le contenu de cet article relève de la seule responsabilité des auteurs. Les sponsors ne sont pas intervenus dans le contenu ou la rédaction de l'article.

### Mots clés

anti-IL1, anakinra, canakinumab, cancer solide, néoplasie maligne, IL-1 $\beta$ , hémopathie maligne

### Key words

IL-1 inhibitors, anakinra, canakinumab, solid cancer, malignant neoplasm, IL-1 $\beta$ , malignant hematological disease

### Résumé

Le risque de cancer solide ou d'hémopathie maligne sous anti-IL1 est imparfaitement connu, mais ne semble pas être augmenté. Bien qu'il y ait une recherche active sur l'inhibition de l'IL1 $\beta$  comme piste thérapeutique en tant que traitement associé de certains cancers, les résultats sont à ce stade trop préliminaires et discordants pour porter des conclusions. Par conséquent, en cas d'antécédent ou d'apparition de cancer ou d'hémopathie maligne lors de la prescription d'anti-IL1, et bien qu'il n'y ait pas de contre-indication formelle, une évaluation du rapport bénéfice-risque et une discussion collégiale avec l'oncologue ou l'hématologue s'imposent. Si un traitement par anti-IL1 doit être prescrit durant la période de traitement du cancer, nous recommandons plutôt l'utilisation de l'anakinra dont la demi-vie est courte en comparaison du canakinumab et permet ainsi de suspendre rapidement le traitement en cas de complications infectieuse sévère.

### Abstract

The risk of solid cancer or malignant hematological disease under IL-1 inhibitors is not fully understood but does not appear to be increased. Although there is active research into IL-1 $\beta$  inhibition as a therapeutic approach in the treatment of certain cancers, the results are at this stage too preliminary and inconsistent to draw any conclusions. Therefore, in cases where there is a history or occurrence of cancer or malignant hematological disease, and although there is no formal contraindication, an assessment of the benefit-risk ratio and a collegial discussion with the oncologist or hematologist is required before prescribing the IL-1 inhibitor. If anti-IL1 treatment must be prescribed during cancer treatment, we recommend the use of anakinra, which has a shorter half-life than

canakinumab and can therefore be quickly discontinued in the event of severe infectious complications.

Le risque d'apparition d'une pathologie néoplasique est évoqué de principe lors de l'évaluation d'un nouvel immunomodulateur, en particulier quand il interfère avec des cytokines de l'immunité innée comme le TNF $\alpha$ , l'interleukine-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ou l'IL-6. Dans le développement préclinique de l'anakinra et du canakinumab, il n'y a aucune observation pouvant suggérer une augmentation de risque néoplasique. Un antécédent de cancer dans les 5 ans n'est d'ailleurs pas une contre-indication à l'initiation d'un traitement par anti-IL1 selon les notices des produits, même si les laboratoires ne recommandent pas l'utilisation du produit chez les patients atteints de cancers préexistants [1,2]. De même, les données de registres, des essais ou de cohortes ne mettent pas en évidence de risque accru de cancer. Il a même été suggéré que les anti-IL1 pourraient avoir un risque bénéfique dans le traitement du cancer, comme en témoigne le rôle important de l'IL-1 $\beta$  dans la cancérogenèse.

Toutefois, l'innocuité des anti-IL1 vis-à-vis du risque de cancer n'est pas formellement démontrée, et dans l'état actuel des connaissances il conviendra d'être prudent en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie en raisonnant en termes de balance bénéfice/risque entre la maladie nécessitant l'anti-IL1 et le risque néoplasique.

## **1. Le risque de néoplasie solide ou hématologique sous anti-IL1 est imparfaitement connu mais ne semble pas augmenté**

### **1.1. Données des Résumés des Caractéristiques des Produits**

Les Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) [1,2] sont très laconiques sur le risque de pathologies malignes sous anti-IL1.

Le RCP de l'anakinra [1] rappelle que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) ont un risque plus élevé (2 à 3 fois supérieur en moyenne) de développer un lymphome. Lors d'études cliniques, bien que l'incidence des lymphomes chez les patients traités par anakinra a été supérieure à celle rencontrée dans la population générale, ce taux a été comparable à celui généralement rencontré chez les patients atteints de PR. Au cours d'études cliniques, l'incidence des pathologies malignes a été la même chez les patients traités par anakinra et chez les patients sous placebo et ne

différait pas de celle rencontrée dans la population générale. De plus, au cours des trois années suivant la commercialisation de l'anakinra, l'incidence globale des pathologies malignes n'est pas augmentée chez les patients traités.

Le RCP du canakinumab indique que des cas de pathologie maligne ont été rapportés chez des patients traités par canakinumab, mais que le risque de développement de pathologies malignes associé au traitement par un médicament inhibiteur de l'IL-1 est inconnu [2].

## **1.2. Données des registres, essais et cohortes**

Pendant la phase de développement des molécules (phases II et III), il a été observé un nombre extrêmement limité de cancers avec une prévalence comparable à celle observée dans les groupes contrôles. Deux des études randomisées *versus* placebo de 24 semaines, réalisées chez des personnes atteintes de PR, ont vu survenir 2 cas de cancer dans chacune des études. Ces cas sont considérés comme non reliés aux médicaments [3,4]. Dans les deux essais randomisés réalisés avec le canakinumab [5,6], il n'y a eu aucun cas de cancer rapporté dans les groupes canakinumab durant les 48 semaines de l'étude pour le premier et 8 semaines pour l'autre.

Il a cependant été rapporté dans l'étude ouverte menée sur 3 ans chez des patients sous anakinra pour PR une incidence supérieure de mélanomes et de lymphomes à celle attendue dans la population générale [7]. Le taux plus élevé de mélanomes observé ne semble pas être rattaché à la prise d'anakinra car la plupart des patients vivait en zone d'exposition solaire importante ou proche de l'Équateur. Ce surrisque n'a pas été rapporté dans d'autres études. Le surrisque de lymphomes est en concordance avec ce qui est connu dans la littérature au cours de la PR. Dans ce travail, le taux cumulé de survenue de cancers toutes causes confondues chez des patients atteints de PR traités par anakinra (1 346 patients traités pendant 3 ans) était de 1,2 événements pour 100 patients-année. Dans la base de données des laboratoires Sobi et Novartis comprenant l'ensemble des malades inclus dans les études de développement, le risque d'apparition d'affections néoplasiques ne se modifie pas avec la durée d'exposition et la molécule.

Dans les autres indications des anti-IL1, les données du  $\beta$ -Registry portant sur 285 patients atteints de CAPS (y compris des patients avec urticaire familial au froid, syndrome de Muckle-Wells (MWS) et NOMID) suivis pendant 6 ans sont rassurantes : quatorze cas de néoplasies malignes et bénignes ont été signalés chez 11 (4,5 %) patients atteints de CAPS [8]. Trois cas de cancer du rectum ont été signalés chez un patient de 76 ans

atteint de MWS, dont l'issue a été fatale ; ces événements n'ont pas été considérés comme liés au médicament [8]. Une étude observationnelle japonaise post-marketing avec période de suivi de 2 ans (104 semaines) n'a retrouvé qu'un cas de cancer (rhabdomyosarcome) chez 87 patients atteints de CAPS et traités par canakinumab [9]. De même, dans la maladie de Still de l'enfant (forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique) et de l'adulte, il ne semble pas y avoir non plus d'augmentation du risque de cancer chez les patients traités par anti-IL1 dans cette indication [10-14].

Cependant, les effectifs limités et une période en double aveugle relativement courte ne permettent pas d'apprécier le risque d'événements qui ne pourraient apparaître qu'après une longue période d'exposition. De plus, les patients inclus dans les études sont sélectionnés avec, en particulier, l'exclusion de tout patient ayant présenté un néoplasie solide dans les 5 années précédant le début de l'étude. Il conviendra donc de tenir compte de ces restrictions lors de la comparaison des taux de néoplasies solides et de lymphomes observés sous anti-IL1 par rapport aux taux attendus dans la population générale ou dans des cohortes "historiques" de patients atteints de PR soumis à des traitements biologiques ou non.

## **2. L'inhibition de l'IL-1 $\beta$ pourrait être une piste comme traitement associé de certains cancers mais les résultats sont trop préliminaires et discordants pour l'instant**

### **2.1. Données de l'essai CANTOS**

Un rôle potentiellement bénéfique de l'inhibition clinique de l'IL-1 $\beta$  par le canakinumab dans le cancer du poumon a été signalé pour la première fois dans une analyse exploratoire de l'étude de phase III *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS ; NCT01327846) [15]. Cet essai randomisé a porté sur 10 061 patients atteints d'athérosclérose et d'infarctus du myocarde (pour plus de détails, cf. fiche « Conduite à tenir en cas d'affections cardiovasculaires »). Le groupe de patients traités par canakinumab a montré des incidences significativement plus faibles de cancer du poumon, ainsi qu'une mortalité globale due au cancer du poumon moindre, par rapport au groupe placebo chez les patients présentant un taux de CRP ultrasensible  $\geq 2$  mg/l. L'impact potentiel du canakinumab sur l'incidence du cancer du poumon dépendait de la dose (groupes de 50, 150 et 300 mg), l'effet le plus important étant observé dans le groupe de 300

mg. Bien qu'il ne s'agissait pas de son objectif principal, l'étude CANTOS a montré que l'incidence du cancer du poumon était significativement plus faible chez les patients traités par canakinumab. Ces résultats, associés au développement des connaissances sur le rôle de l'IL-1 $\beta$  dans la défense anti-cancéreuse, a amené à essayer les inhibiteurs de l'IL-1 en oncologie, comme détaillé dans les paragraphes ci-dessous.

## 2.2. Rôle potentiel de l'IL-1 $\beta$ dans la cancérogenèse

Le rôle de l'IL-1 $\beta$  dans la cancérogenèse a été particulièrement étudié. L'expression aberrante d'IL-1 $\beta$  a été associée au développement du cancer du poumon, et une forte expression est associée à un pronostic plus défavorable [16]. Des niveaux élevés d'expression ou de production d'IL-1 $\beta$  dans le sang et/ou les tissus sont associés à de nombreux types de cancer solide (poumon, sein, rectal, hépatique, oropharyngé et pancréatique) [17-21] et à des hémopathies malignes [22].

L'IL-1 $\beta$  pourrait favoriser la cancérogenèse à plusieurs niveaux [16] :

- Effet direct sur certaines cellules immunitaires impliquées dans la réponse antitumorale : activation et recrutement des cellules myéloïdes suppressives (CMS) qui aboutit à une expansion des lymphocytes CD4+ CD25+ Foxp3+ T régulateurs dans le microenvironnement tumoral (MET). Ceci entraîne une dérégulation de la fonction antitumorale des *Natural Killers* et des lymphocytes T cytotoxiques, aboutissant *in fine* à une immunosuppression. Certaines CMS se différencient en macrophages associées aux tumeurs (MATs) qui ont également une action immunosuppressive. Tout ceci contribue à la progression tumorale.
- Effet sur les cellules tumorales : l'IL-1 $\beta$  est un puissant régulateur de la voie cyclo-oxygénase 2/prostaglandine E2, qui module l'invasion, la transition épithélio-mésenchymateuse et la résistance à l'apoptose.
- Effet sur l'angiogenèse, l'invasion et les métastases : l'IL-1 $\beta$  promeut l'invasion, l'apparition de métastases et l'augmentation de l'angiogenèse via la stimulation d'autres médiateurs inflammatoires tels que l'IL-6, l'IL-8 et le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), qui à leur tour entraînent une augmentation du taux de MMPs (métalloprotéinases matricielles), d'ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule 1*).

## 2.3. Pour en savoir plus : l'inhibition de l'IL-1 $\beta$ comme traitement associé des cancers

L'utilisation de l'anakinra ou du canakinumab chez les patients présentant un cancer préexistant/concomitant a été rapportée dans des études

cliniques publiées et ces molécules sont actuellement étudiées dans des essais cliniques en cours (voir [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) pour plus d'informations) :

- Dans le cancer pulmonaire : L'ajout d'anakinra au bortézomib dans des modèles murins de cancer du poumon réduit de manière significative la croissance tumorale par rapport à l'anakinra ou au bortézomib seul [23,24]. Cependant, les essais du programmes CANOPY, qui visaient à étudier le bénéfice de l'ajout du canakinumab au traitement du CPNPC, n'ont pas réussi à démontrer de bénéfice statistiquement significatif sur les critères primaires de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP) [25].
- Dans le cancer du sein : il a également été suggéré que l'anakinra et le canakinumab pourrait empêcher la formation de métastases et éliminer ainsi presque totalement la croissance du cancer du sein dans les os [26]. Cependant, ces médicaments pourraient augmenter la croissance de la tumeur primaire, c'est-à-dire en dehors de l'os.
- Dans les autres cancers solides : il y a eu un essai avec l'anakinra dans le mélanome, dans un modèle murin, où la co-administration d'IL1 récepteur antagoniste et de cellules tumorales inhibait la croissance tumorale [27]. Il y a également eu des essais des anti-IL1 dans les cancers colorectal, ORL et pancréatique, mais leur place reste à préciser [21].
- Dans le myélome : L'IL1 $\beta$  et l'IL6 ont un rôle majeur dans la physiopathologie du myélome multiple [28]. Comme les lymphocytes B matures, les cellules plasmocytaires myéloïdes produisent de l'IL-1 $\beta$ . Dans la moelle, les cellules stromales répondent à de faibles concentrations d'IL-1 $\beta$  et libèrent en conséquence de l'IL-6 qui favorise la survie et l'expansion des cellules myélomateuses. L'utilisation d'anakinra sur des cultures de cellules myélomateuses réduit la production d'IL-6 et induit la mort des cellules [29]. Ainsi, bloquer l'IL-1 $\beta$  pourrait être pertinent et pourrait être considéré comme un traitement adjuvant du traitement des myélomes.
- Dans le lymphome : il y a quelques données expérimentales pour penser que bloquer l'IL-1 pourrait ne pas être délétère en cas de lymphome, voire même être bénéfique [30-32]. L'anakinra a par ailleurs été proposé avec succès dans la prévention des réponses systémiques lors de traitement par CAR-T cells [33].
- Dans la maladie de Castleman (pathologie lymphoproliférative de physiopathologie complexe et incomplètement connue) : l'utilisation de l'anakinra dans la maladie de Castleman a fait l'objet de cas cliniques

montrant un bénéfice dans une forme réfractaire [34–36].

Cependant, même si l'IL-1 $\beta$  semble être impliquée dans la cancérogénèse et que son inhibition pourrait être une piste thérapeutique à explorer dans le traitement de certains cancers, ces données préliminaires de la littérature sont à prendre avec la plus grande précaution. A ce jour rien n'est formellement établi et cela ne signifie pas pour autant que l'on peut utiliser sans réserve un anti-IL1 en contexte oncologique. La prudence veut que le clinicien pèse bien l'indication et la balance bénéfice/risque avec si besoin une discussion collégiale avec l'oncologue ou l'hématologue en cas d'antécédent et ou apparition d'un cancer ou d'une hémopathie maligne (voir paragraphes ci-dessous « Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie maligne ? » et « Que faire en cas de suspicion de cancer ou d'hémopathie maligne sous anti-IL1 ? » dans la suite de cette fiche).

### **3. Que faire avant le traitement par anti-IL1 en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie maligne ?**

Il n'a pas été mené d'étude spécifique pour évaluer les avantages ou les risques des anti-IL1 chez les patients ayant un cancer ou un syndrome lymphoprolifératif ou des antécédents récents de ces pathologies.

- En cas d'antécédents de cancer, en l'absence de données spécifiques, il paraît prudent de ne pas utiliser si possible d'anti-IL1 chez des sujets ayant un antécédent de cancer de moins de 5 ans, hormis les cancers cutanés basocellulaires et spinocellulaires lorsque l'exérèse est passée en peau saine. Néanmoins, en cas de cancer localisé dont l'exérèse a été complète (sans risque de métastase), l'utilisation des anti-IL1 peut être discutée avec le cancérologue au cas par cas, en tenant compte du rapport bénéfice/risque et des autres alternatives thérapeutiques disponibles.
- En cas d'antécédent de lymphome, et en l'absence de données cliniques spécifiques, l'introduction des anti-IL1 doit être déconseillée en cas d'alternative thérapeutique mieux étudié. Il y a cependant quelques données expérimentales pour penser que bloquer l'IL-1 pourrait ne pas être délétère en cas de lymphome, voire même être bénéfique (voir le paragraphe ci-dessus dans cette fiche, intitulé « Pour en savoir plus : l'inhibition de l'IL-1 $\beta$  comme traitement associé des

cancers »).

- En cas de myélome (ou d'antécédent) ou en cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, l'utilisation des anti-IL1 peut être discutée en tenant compte du rapport bénéfice/risque de ces molécules chez le patient. Il y a quelques données expérimentales pour penser que bloquer l'IL-1 pourrait ne pas être délétère, voire être bénéfique. Il est important de mentionner que l'anakinra est prescrit dans le syndrome de Schnitzler, sans aggravation de la gammopathie (voir le paragraphe ci-dessus dans cette fiche, intitulé « Pour en savoir plus sur le rôle de l'IL-1 $\beta$  dans la cancérogénèse »).
- Il n'y a pas de donnée évaluant le risque carcinologique chez des sujets avec des facteurs de risque néoplasique (tabac, infection par HPV, exposé toxique (amiante...) et la prescription ou le maintien d'un anti-IL1 sera décidé en fonction de sa balance risque/bénéfice.

Pour résumer, en cas d'antécédent de néoplasie ou de lymphome, il n'y a pas de contre-indication formelle à utiliser les anti-IL1 mais cela doit se faire après une analyse précise du rapport bénéfice/risque en concertation avec le cancérologue, hématologue ou spécialiste d'organe concerné.

#### **4. Quels sont les signes d'appel pour une pathologie néoplasique sous traitement ?**

Différents signes cliniques apparaissant sous traitement peuvent faire évoquer le diagnostic de pathologie maligne, en particulier :

- fièvre inexpliquée
- altération de l'état général
- amaigrissement
- asthénie
- en cas de suspicion de lymphome : adénopathies superficielles, hépatomégalie, splénomégalie, infections récidivantes, sueurs, prurit
- en cas de suspicion de tumeur solide : signes d'appel locaux selon l'organe concerné.

#### **5. Que faire en cas de suspicion de cancer ou**

## **d'hémopathie maligne sous anti-IL1 ?**

La découverte d'un cancer solide ou d'une hémopathie maligne sous anti-IL1 justifie de :

- Réaliser des explorations complémentaires pour confirmer le diagnostic et préciser l'extension
- Suspendre le traitement par anti-IL1 si la pathologie sous-jacente le permet dès l'injection suivante
- Réajuster le traitement de fond en discutant l'arrêt des immunomodulateurs associés en cas de PR ou de maladie de Still (méthotrexate, 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
- Rediscuter la stratégie thérapeutique globale, en concertation avec les oncologues et en tenant compte du rapport bénéfice/risque et des alternatives thérapeutiques disponibles selon la pathologie et le cas de chaque patient.

L'arrêt temporaire (le temps des investigations) ou définitif du traitement anti-IL1 est à discuter au cas par cas en fonction de la nature du cancer et de la maladie ayant justifié la mise sous anti-IL1.

- En cas de tumeur disséminée ou à haut risque métastatique (ex : cancer du sein), la reprise des anti-IL1 n'est pas conseillée durant la période de chimiothérapie. Néanmoins, il existe des données expérimentales pour penser que bloquer l'activité de l'IL-1, particulièrement de l'IL-1 $\beta$  pourrait réduire la diffusion métastatique des tumeurs solides (voir le paragraphe ci-dessus dans cette fiche, intitulé « Pour en savoir plus sur le rôle de l'IL-1 $\beta$  dans la cancérogénèse »).
- Dans les formes sévères de CAPS notamment, l'utilisation des anti-IL1 en cas de tumeur disséminée peut se discuter après une analyse précise du rapport bénéfice/risque en collaboration avec le cancérologue ou le spécialiste d'organe concerné.
- Durant la période de traitement du cancer, nous recommandons plutôt l'utilisation de l'anakinra dont la demi-vie est courte en comparaison au canakinumab et permet ainsi de suspendre rapidement le traitement en cas de complications infectieuse sévère.

## **6. Conclusion : anti-IL1 et risque de néoplasie ou d'hémopathie, que retenir ?**

- Le risque de cancer solide ou d'hémopathie maligne sous anti-IL1 est imparfaitement connu, mais ne semble pas être augmenté.
- Bien qu'il y ait une recherche active sur l'inhibition de l'IL-1 $\beta$  comme piste thérapeutique en tant que traitement associé de certains cancers, les résultats sont à ce stade trop préliminaires et discordants pour porter des conclusions.
- Par conséquent, en cas d'antécédent ou d'apparition de cancer ou d'hémopathie maligne lors de la prescription d'anti-IL1, et bien qu'il n'y ait pas de contre-indication formelle, une évaluation du rapport bénéfice/risque et une discussion collégiale avec l'oncologue ou l'hématologue s'imposent.
- Si un traitement par anti-IL1 doit être prescrit durant la période de traitement du cancer, nous recommandons plutôt l'utilisation de l'anakinra dont la demi-vie est courte en comparaison du canakinumab et permet ainsi de suspendre rapidement le traitement en cas de complication infectieuse sévère.

## **Références**

- [1] Résumé caractéristiques produits de l'anakinra. Consultable sur le site : [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf). Date de consultation : 19 avril 2026.
- [2] Résumé caractéristiques produits du canakinumab. Consultable sur le site : [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_fr.pdf). Date de consultation : 19 avril 2026.
- [3] Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196–204.
- [4] Cohen S, Hurd E, Cush J, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614–24.
- [5] Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416–25.
- [6] So A, De Meulemeester M, Pikhlak A, et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064–76.
- [7] Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1006–12.
- [8] Walker UA, Tilson HH, Hawkins PN, et al. Long-term safety and effectiveness of

- canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the  $\beta$ -Confident Registry. *RMD Open* 2021;7:e001663.
- [9] Hosono K, Matsumoto K, Shimbo M, Tsumiyama I, Kato C. Real-world safety and effectiveness of canakinumab in patients with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome or hyperimmunoglobulinaemia D syndrome: Interim results from post-marketing surveillance in Japan. *Mod Rheumatol* 2023;33:381–91.
  - [10] De Matteis A, Bracaglia C, Pires Marafon D, et al. Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:1621–9.
  - [11] Feist E, Quartier P, Fautrel B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:668–75.
  - [12] Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, et al. Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2021;51:1282–90.
  - [13] Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:295–302.
  - [14] Giancane G, Papa R, Vastert S, et al. Anakinra in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Long-term Safety From the Pharmachild Registry. *J Rheumatol* 2022;49:398–407.
  - [15] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:319–28.
  - [16] Lee SD, Singla A, Harper J, et al. Safety and Efficacy of Tofacitinib in Combination With Biologic Therapy for Refractory Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2022;28:309–13.
  - [17] Bhat IA, Naykoo NA, Qasim I, et al. Association of interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) polymorphism with mRNA expression and risk of non small cell lung cancer. *Meta Gene* 2014;2:123–33.
  - [18] Millares L, Barreiro E, Cortes R, et al. Tumor-associated metabolic and inflammatory responses in early stage non-small cell lung cancer: Local patterns and prognostic significance. *Lung Cancer* 2018;122:124–30.
  - [19] Wu T-C, Xu K, Martinek J, et al. IL1 Receptor Antagonist Controls Transcriptional Signature of Inflammation in Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer Res* 2018;78:5243–58.
  - [20] Nutter F, Holen I, Brown HK, et al. Different molecular profiles are associated with breast cancer cell homing compared with colonisation of bone: evidence using a novel bone-seeking cell line. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:327–41.
  - [21] Xie J, Zhang Y, Jiang L. Role of Interleukin-1 in the pathogenesis of colorectal cancer: A brief look at anakinra therapy. *International Immunopharmacology* 2022;105:108577.
  - [22] Garlanda C, Mantovani A. Interleukin-1 in tumor progression, therapy, and prevention. *Cancer Cell* 2021;39:1023–7.
  - [23] Bruchard M, Mignot G, Derangère V, et al. Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth. *Nat Med* 2013;19:57–64.
  - [24] Kaplanov I, Carmi Y, Kornetsky R, et al. Blocking IL-1 $\beta$  reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor

- abrogation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:1361–9.
- [25] <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-top-line-results-canopy-1-phase-iii-study-support-further-evaluation-canakinumab-lung-cancer>
  - [26] Zhou J, Down JM, George CN, et al. Novel Methods of Targeting IL-1 Signalling for the Treatment of Breast Cancer Bone Metastasis. *Cancers (Basel)* 2022;14:4816.
  - [27] Triozzi PL, Aldrich W. Effects of interleukin-1 receptor antagonist and chemotherapy on host-tumor interactions in established melanoma. *Anticancer Res* 2010;30:345–54.
  - [28] Lust JA, Donovan KA. The role of interleukin-1 beta in the pathogenesis of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:1117–25.
  - [29] Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 2018;8:59.
  - [30] Libra M, Mangano K, Anzaldi M, et al. Analysis of interleukin (IL)-1beta IL-1 receptor antagonist, soluble IL-1 receptor type II and IL-1 accessory protein in HCV-associated lymphoproliferative disorders. *Oncol Rep* 2006;15:1305–8.
  - [31] Mir MA, Maurer MJ, Ziesmer SC, et al. Elevated serum levels of IL-2R, IL-1RA, and CXCL9 are associated with a poor prognosis in follicular lymphoma. *Blood* 2015;125:992–8.
  - [32] Cavalli G, Foppoli M, Cabrini L, Dinarello CA, Tresoldi M, Dagna L. Interleukin-1 Receptor Blockade Rescues Myocarditis-Associated End-Stage Heart Failure. *Front Immunol* 2017;8:131.
  - [33] Park JH, Nath K, Devlin SM, et al. CD19 CAR T-cell therapy and prophylactic anakinra in relapsed or refractory lymphoma: phase 2 trial interim results. *Nat Med* 2023;29:1710–7.
  - [34] Galeotti C, Tran T-A, Franchi-Abella S, Fabre M, Pariente D, Koné-Paut I. IL-1RA agonist (anakinra) in the treatment of multifocal castleman disease: case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:920–4.
  - [35] El-Osta H, Janku F, Kurzrock R. Successful treatment of Castleman’s disease with interleukin-1 receptor antagonist (Anakinra). *Mol Cancer Ther* 2010;9:1485–8.
  - [36] Borocco C, Ballot-Schmit C, Ackermann O, et al. The French paediatric cohort of Castleman disease: a retrospective report of 23 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:95.