



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

Y a-t-il un risque de néoplasie solide sous anti-IL6R ?

● État des connaissances sur l'impact de l'inhibition de l'IL6 dans la cancérogenèse

Les effets de l'IL6 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 IL6 avait été inactivé (IL6 -/-), ou traitées par des dominants négatifs de l'IL6. Ces études montrent globalement un effet protumoral de l'IL6 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 ⁽¹⁾. L'IL6 peut aussi agir en interférant avec des facteurs hormonaux ou enzymatiques, par exemple en facilitant la production d'aromatase, enzyme-clé participant à l'interaction tumeur/stroma (et donc favoriser le cancer du sein). L'IL6 favorise également l'apparition de phénomènes de chimiorésistance.

- Le rôle de l'IL6 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'IL6) est corrélé à l'apparition de cancers solides (côlon, sein) ^(2,3).
 - Plus de 200 études ont été consacrées à l'analyse des taux d'IL6 sériques et tissulaires dans différents cancers ⁽⁴⁾. Globalement, les taux sériques d'IL6 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.
 - Il existe de nombreuses études fondamentales mettant en évidence un rôle protumoral de l'IL6 dans différents types de tumeurs solides avec des essais thérapeutiques évaluant l'intérêt du blocage de l'IL6 dans certaines tumeurs solides :
 - > Cancer du sein et tocilizumab permettant de réduire la résistance au traitement par trastuzumab et pertuzumab ⁽⁵⁾ avec essai de phase 1 en cours associant le tocilizumab au trastuzumab et pertuzumab dans les cancers du sein métastatiques HER2+
 - > Cancer de la prostate et essai de phase II testant le siltuximab (anti-IL6R) (essai négatif) ⁽⁶⁾
 - > Cancer de l'ovaire et essai de phase I évaluant la tolérance du tocilizumab en association avec l'interféron alpha 2b et une chimiothérapie conventionnelle par carboplatine/doxorubicine ⁽⁷⁾
 - > Cancer du pancréas et essai de phase II en cours évaluant l'intérêt du tocilizumab ⁽⁸⁾
 - > Cancer du rein et essai de phase I/II du siltuximab ⁽⁹⁾.

- Enfin et plus récemment à l'heure des inhibiteurs de checkpoints immunitaires, le tocilizumab est en cours d'évaluation en association aux inhibiteurs de checkpoints pour améliorer la tolérance immunologique de ces traitements ⁽¹⁰⁾ voire même augmenter leur efficacité ⁽¹¹⁾. On peut aussi citer sa coprescription avec les CAR-T cells pour le syndrome de relargage cytokinique (cf. fiche « Que faire en cas d'apparition d'anomalies hématologiques ? »).

● Risque de néoplasie sous anti-IL6R

- La plupart des données proviennent des essais et registres évaluant le tocilizumab et plus récemment le sarilumab dans la PR. L'analyse poolée de 5 essais contrôlés randomisés et d'une phase d'extension a apporté des résultats rassurants avec le tocilizumab ⁽¹²⁾. Dans ce travail, 4 009 patients avaient été exposés au tocilizumab pour une durée moyenne de 4 ans. Le taux ajusté de néoplasies (cancers solides et hémopathies) incluant les cancers cutanés non-mélanomes était de 1,26/100 patients-année (PA) (IC95% 1,09-1,44) et de 0,84/100 PA (IC95% 0,70-0,99) après exclusion des cancers cutanés non-mélanomes. Le SIR pour les cancers avec exclusion des cutanés non-mélanomes était de 1,36 (1,01-1,80) pour la population US et 1,81 (1,44-2,23) pour la population hors US. Les données avec le sarilumab offrent moins de recul. L'étude poolée des essais contrôlés et des phases d'extension a permis l'analyse de 2 887 patients recevant le sarilumab en combinaison avec un csDMARD et 471 patients recevant le sarilumab en monothérapie avec un suivi moyen de 2,8 et 1,7 ans respectivement ⁽¹³⁾. Le taux d'incidence de cancer était de 0,7 et 0,6/10 PA dans ces 2 groupes, ce qui correspond à l'incidence observée dans une population de patients atteints de PR.
- Les données issues des registres sont également rassurantes. Parmi les 1 503 patients inclus dans REGATE (durée de la PR = 13,5 ans), ayant un antécédent de cancer dans 5% des cas, après un suivi moyen de 11,8 ans (1 052 PA), sept cancers solides ont été déclarés sous tocilizumab (0,7/100 PA) ⁽¹⁴⁾. Dans la comparaison des 3 registres français REGATE (tocilizumab), AIR (rituximab) et ORA (abatacept), il n'était pas détecté de sur-risque de néoplasie solide à 24 mois avec une incidence de 1,1, 1,2 et 0,4/100 PA respectivement ⁽¹⁾. Dans le registre suédois ARTIS, 1 693 patients étaient traités par tocilizumab et 50 ont développé un cancer solide (959/100 000 PA) soit un HR ajusté à 0,89 (0,67-1,18) comparé aux patients sous csDMARDs ^(15, 16).

Enfin, plus récemment, une étude française menée à partir des données issues de l'assurance maladie est venue confirmer ces résultats en l'absence de sur-risque de cancer solide chez les patients sous DMARDs biologiques versus non exposés aux DMARDs biologiques ⁽¹⁷⁾.

- Concernant le risque de mélanomes, l'analyse poolée de 11 registres européens incluant 2 606 patients (4 053 PA) sous tocilizumab ne retrouvait pas de sur-risque de mélanome ⁽¹⁸⁾.
- Enfin, il n'a pas été détecté de sur-risque de cancer du col de l'utérus ⁽²⁾ ni de dysplasie de haut grade HPV induite sous tocilizumab ^(3, 4).

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

Chez tout patient justifiant un traitement par DMARD biologique, il faut évaluer le risque personnel et familial de néoplasie et rechercher une anomalie élémentaire selon les facteurs de risque ⁽¹⁹⁾. Différents examens peuvent donc se discuter selon le contexte, en précisant qu'ils font partie pour la plupart d'un suivi régulier de sujets à risque néoplasique, en particulier pour les examens gynécologiques :

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

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

La décision d'un traitement anti-IL6R dans un contexte de risque et/ou d'antécédents de cancer solide est souvent difficile, nécessitant de bien analyser le rapport bénéfice/risque. Cette décision implique la participation de différents partenaires médicaux (médecin traitant, médecin spécialiste d'organe, oncologue) et l'information éclairée du patient et de son entourage familial.

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

- Aucune étude spécifique n'a été menée pour évaluer les avantages ou les risques du tocilizumab ou du sarilumab chez les patients ayant un antécédent de cancer. Le rapport de la Commission de la Transparence concernant le tocilizumab en date du 22/06/2016 ne fait pas état de ce cas de figure. Dans le résumé des caractéristiques des produits ^(19, 20), il est simplement mentionné que les médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque de développer une affection maligne. Il en va de même dans le rapport de la Commission de la Transparence du sarilumab en date du 10/01/2018.
- En raison de données précliniques et cliniques suggérant des effets bénéfiques de l'inhibition de l'IL6 dans un certain nombre de tumeurs solides ou hématologiques et l'absence d'augmentation de l'incidence des néoplasies sous anti-IL6R 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 collaboration avec l'oncologue, 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 ...).

La recommandation la plus consensuelle est d'appliquer les critères de non-inclusion des études cliniques de phases 2 et 3, c'est-à-dire de contre-indiquer les anti-IL6R en cas d'antécédent de néoplasie de moins de 5 ans, sauf s'il s'agit d'un carcinome cutané basocellulaire et spino-cellulaire. Cependant, il est plus pertinent d'envisager une réflexion au « cas par cas », en s'appuyant sur les situations suivantes :

- **En cas de néoplasie solide avec exérèse incomplète ou haut risque de micro-métastase**, en l'absence de données ayant évalué cette situation clinique, l'utilisation des anti-IL6R est à éviter. Dans des situations exceptionnelles, cette utilisation pourra être discutée. Dans certains cas, en accord avec l'oncologue, le rituximab peut être proposé (cf. fiche « Que faire en cas de néoplasie sous rituximab », accessible sur www.cri-net.com).
- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de moins de 5 ans** (découlant du critère d'exclusion des essais contrôlés), si l'activité de la maladie nécessite un traitement par des anti-IL6R, le risque de récurrence et la possibilité de prescrire le traitement seront discutés avec les oncologues.
- **En cas de néoplasie solide considérée comme guérie avec un recul de plus de 5 ans**, pas de contre-indication formelle. La décision d'initier le traitement par des anti-IL6R sera discutée au cas par cas avec l'oncologue ou le spécialiste qui a pris en charge le patient, notamment si risque notable de micro-métastase.
- **Pour les carcinomes cutanés basocellulaires, la maladie de Bowen, les carcinomes épidermoïdes in situ et le kérato-acanthome**, dont l'exérèse a été complète, le traitement par anti-IL6R pourra être initié sans délai. Pour les autres cancers épidermoïdes, il est nécessaire d'en discuter avec un collègue dermatologue. En effet, pour les groupes à faible risque de récurrence, le traitement par anti-IL6R peut être initié. Pour les groupes à risque significatif, l'évaluation du rapport bénéfice/risque en RCP est nécessaire.

Les études en cours sur l'utilisation des anti-IL6R dans des indications oncologiques (notamment la prévention des irAEs) permettront à moyen terme d'actualiser cette recommandation.

Quelle est la surveillance carcinologique d'un patient traité par anti-IL6R ?

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

- Il faut vérifier, comme avant le début du traitement, que la surveillance « standard » est assurée en fonction de l'âge et des facteurs de risque individuels, notamment réalisation du frottis cervico-vaginal de dépistage selon les recommandations de l'HAS (tous les 3 ans entre 25 et 65 ans). Une surveillance toute particulière doit être proposée en cas de lésion préneoplasique connue.
- Il faut assurer une surveillance au moins annuelle de la peau en collaboration avec un dermatologue, car il existe vraisemblablement un risque accru de carcinome cutané.

Conduite à tenir en cas de suspicion/découverte de cancer sous traitement par anti-IL6R

- Arrêter le traitement par anti-IL6R
- Arrêter les autres traitements immunosuppresseurs éventuels
- Effectuer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic et l'extension de la néoplasie en cause
- Mettre en place une stratégie anti-cancéreuse adaptée en collaboration avec l'équipe d'oncologues
- Faire une déclaration à la pharmacovigilance : <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr>

Références

1. Ho L-J, Luo S-F, Lai J-H. Biological effects of interleukin-6: Clinical applications in autoimmune diseases and cancers. *Biochem Pharmacol.* 2015;97:16-26.
2. Landi S, Moreno V, Gioia-Patricola L et al. Association of common polymorphisms in inflammatory genes interleukin (IL)6, IL8, tumor necrosis factor alpha, NFKB1, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma with colorectal cancer. *Cancer Res.* 2003;63:3560-6.
3. Hefler LA, Grimm C, Lantzsch T et al. Interleukin-1 and interleukin-6 gene polymorphisms and the risk of breast cancer in caucasian women. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2005;11:5718-21.
4. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. Systematic review of the association between circulating interleukin-6 (IL-6) and cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2008;44:937-45.
5. 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.
6. Fizazi K, De Bono JS, Flechon A et al. Randomised phase II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-IL-6 monoclonal antibody, in combination with mitoxantrone/prednisone versus mitoxantrone/prednisone alone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2012;48:85-93.
7. Dijkgraaf EM, Santegoets SJ, Reyners AKL et al. A phase I trial combining carboplatin/doxorubicin with tocilizumab, an anti-IL-6R monoclonal antibody, and interferon- α 2b in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2015;26:2141-9.
8. Study of Nab-Paclitaxel and Gemcitabine With or Without Tocilizumab in Pancreatic Cancer Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02767557>
9. Rossi J-F, Négrier S, James ND et al. A phase I/II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in metastatic renal cell cancer. *Br J Cancer.* 2010;103:1154-62.
10. Checkpoint Inhibitor Induced Colitis and Arthritis -Immunomodulation With IL-6 Blockade and Exploration of Disease Mechanisms - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03601611>
11. A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03999749>
12. Rubbert-Roth A, Sebba A, Brockwell L et al. Malignancy rates in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *RMD Open.* 2016;2:e000213.

13. Fleischmann R, Genovese MC, Lin Y et al. Long-term safety of sarilumab in rheumatoid arthritis: an integrated analysis with up to 7 years' follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jul 15. [Epub ahead of print]
14. FRI0323 Prospective Follow-Up of Tocilizumab Treatment in 1503 Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis: Tolerance Data at 1 Year from the French Registry Regate (Registry – Roactemra) | *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. [cited 2019 Sep 3]. Available from: https://ard.bmj.com/content/73/Suppl_2/503.1.share
15. Holbrook A. In patients with rheumatoid arthritis, bDMARD therapy was not associated with malignant neoplasms. *Ann Intern Med*. 2018 20;168:JC23.
16. Wadström H, Frisell T, Askling J; Anti-Rheumatic Therapy in Sweden (ARTIS) Study Group. Malignant Neoplasms in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors, Tocilizumab, Abatacept, or Rituximab in Clinical Practice: A Nationwide Cohort Study From Sweden. *JAMA Intern Med*. 2017;177:1605-12.
17. Seror R, Lafourcade A, De Rycke Y et al. Risk of Malignancies Across Biologic Classes in Rheumatoid Arthritis: Analysis of a National Claim Database [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (suppl 10).
18. Mercer LK, Askling J, Raaschou P 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*. 2017;76:386-91.
19. Résumé des Caractéristiques du Produit RoActemra® .
20. Résumé des Caractéristiques du Produit Kevzara® .