

Inhibiteurs du TNF : risque de cancer ?

Des signaux antérieurs indiquaient un risque accru de cancer en cas d'emploi d'inhibiteurs du TNF. Depuis, plusieurs études ont été publiées qui établissent un rapport entre les données de patients traités par des inhibiteurs du TNF et les données des registres nationaux de cancers. Le présent article donne un aperçu des RCT et des études observationnelles ayant comparé des patients recevant des inhibiteurs du TNF pour diverses maladies inflammatoires à des patients avec la même maladie sous-jacente, mais pas encore traités par inhibiteurs du TNF.

Les données au sujet du risque de lymphomes, de tumeurs solides et de tous cancers confondus suite à l'emploi d'inhibiteurs du TNF sont inconsistantes. A l'exception du cancer de la peau non mélanome, la plupart des données n'indiquent pas de risque accru. De même, il ne semble pas y avoir de risque accru, sinon tout au plus un risque faiblement accru, de lymphomes. Les données sont rassurantes, même chez les patients avec des antécédents de cancer. Vu le risque accru de cancer de la peau, un examen dermatologique périodique est recommandé chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF.

Introduction

- Depuis l'introduction des inhibiteurs du TNF vers l'an 2000, on s'inquiète d'un risque de cancer possible suite à l'intervention dans l'important mécanisme du « facteur de nécrose tumorale ». Cette inquiétude était renforcée par des signaux issus des systèmes de pharmacovigilance spontanés et d'une méta-analyse de RCT (*randomized controlled trials*) publiée en 2006 (voir les Folia d'août 2007).
- Les inhibiteurs du TNF (adalimumab, certolizumab, étanercept, golimumab, infliximab) sont de plus en plus largement utilisés dans les maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR) (voir les Folia d'octobre 2020), les maladies inflammatoires de l'intestin et le psoriasis (voir les Folia de mars 2018).
- Le présent article donne un état de la question au sujet du risque de cancer associé à l'emploi d'inhibiteurs du TNF après 20 ans d'utilisation. Il est important de comparer les patients traités aux patients non traités et non à la population en général, certains cancers apparaissant spontanément plus souvent en cas de maladies inflammatoires chroniques.

Tous cancers confondus

La plupart des données ne montrent **pas de risque accru** de « tous cancers confondus » lors de l'emploi d'inhibiteurs du TNF, mais un risque accru est observé malgré tout dans certaines études. Ces études n'ont généralement pas effectué d'analyse par type de tumeur en raison du faible nombre de cancers diagnostiqués.

Données n'indiquant pas de risque accru

Plusieurs études observationnelles et RCT ne montrent pas de risque accru pour le critère d'évaluation « tous cancers confondus » chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF, par rapport aux patients non traités par des inhibiteurs du TNF pour la même indication. Il s'agissait d'études publiées entre 2009 et 2014, chez des patients présentant une PR, une maladie inflammatoire de l'intestin et d'autres troubles inflammatoires¹.

Données indiquant un risque accru

- Une méta-analyse en 2006 portant sur 9 RCT avec l'adalimumab ou l'infliximab dans la PR a trouvé un risque accru pour le critère d'évaluation « tous cancers confondus » (voir les Folia d'août 2007)⁷. Le *number needed to harm* (NNH) pour une durée de traitement de 6 à 12 mois était de 154 (IC à 95 % de 91 à 500). Certaines remarques s'imposent cependant au sujet de cette étude, notamment le nombre étonnamment faible d'affections malignes dans le groupe témoin⁸.
- En 2009, la FDA (*Food and Drug Administration*) américaine a attiré l'attention sur le risque de cancer

chez les enfants traités par les inhibiteurs du TNF pour l'arthrite juvénile idiopathique (JIA) et les maladies inflammatoires de l'intestin. La FDA se basait sur 48 rapports de cas étalés sur une période de 10 ans, dont environ la moitié de lymphomes (voir les Folia de janvier 2010). Une analyse plus récente, de 2018, d'une vaste population d'enfants américains traités par des inhibiteurs du TNF n'a cependant pas trouvé d'augmentation du risque de cancer par rapport aux enfants (avec une arthrite juvénile idiopathique, une maladie inflammatoire de l'intestin ou un psoriasis) non traités par des inhibiteurs du TNF⁹.

Lymphomes

UpToDate®, la source principale de cet article, souligne que seul un nombre restreint d'études, chacune avec des limitations, suggère une augmentation du risque de lymphomes par les inhibiteurs du TNF. Les auteurs concluent qu'il **n'existe pas de risque accru, sinon tout au plus un risque faiblement accru, de lymphomes** suite à l'emploi d'inhibiteurs du TNF. Pour ce faire, ils se basent sur plusieurs grandes études observationnelles qui n'ont pas observé de risque accru de lymphomes chez les patients (généralement avec une PR) traités par les inhibiteurs du TNF par rapport aux patients avec la même maladie sous-jacente, non traités par les inhibiteurs du TNF.

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de certains inhibiteurs du TNF mentionne que le risque d'une forme rare et très agressive de lymphome non hodgkinien (lymphomes hépatospléniques à lymphocytes T) ne peut être exclu, sur base de cas post-marketing, surtout chez des hommes jeunes avec une maladie inflammatoire de l'intestin¹⁵. Or, la majorité de ces patients avaient également été traités avec une thiopurine (azathioprine ou 6-mercaptopurine), qui est également associée au développement de lymphomes. Une analyse de 12 registres européens publiée en 2017 n'a pas observé de différence en distribution des différents types de lymphomes entre des patients atteints de PR et traités par des inhibiteurs du TNF et ceux qui n'étaient pas encore traités avec des médicaments biologiques¹⁶. Cette forme spécifique et rare de lymphome non hodgkinien ne s'est pas présentée parmi les 533 lymphomes rapportés.

Tumeurs solides

Les données sur le risque de tumeurs solides par les inhibiteurs du TNF sont **contradictoires**.

Toutes tumeurs solides confondues

Une méta-analyse de 18 RCT, datant de 2009, n'a pas observé de risque accru pour le critère d'évaluation « toutes tumeurs solides confondues » par les inhibiteurs du TNF¹⁷. Une étude du registre suédois et une étude du registre britannique tirent la même conclusion^{18, 19}. L'étude britannique a également effectué des analyses par type de tumeur solide, mais n'a pas trouvé de risque accru.

Cancer du col de l'utérus

Le risque de cancer du col de l'utérus était **accru** dans une étude observationnelle chez les patientes avec une PR par rapport aux patientes avec une PR qui n'avaient pas reçu de médicaments biologiques²⁰.

Cancer de la peau

- Plusieurs méta-analyses d'études de registre, d'études prospectives, observationnelles et de RCT ont constaté un **risque accru** de cancers de la peau **non mélanomes** par les inhibiteurs du TNF²¹⁻²⁴. La plupart des patients étaient traités pour une PR. Par contre, un risque accru n'a pas été observé dans deux grandes études observationnelles chez des patients avec des maladies rhumatismales^{5, 25}.
- Deux études suggèrent que les inhibiteurs du TNF sont associés à un risque accru de **mélanome malin**, une forme agressive du cancer de la peau^{22, 27}. Par ailleurs, d'autres études n'ont pas retrouvé de risque accru. Des données supplémentaires sont nécessaires pour estimer le risque de ce critère d'évaluation rare.

Antécédents de cancer

Différentes études observationnelles montrent qu'il n'y a **pas de risque accru** de rechute ou d'une nouvelle tumeur par les inhibiteurs du TNF chez les patients avec des **antécédents de cancer**^{1, 28, 29}.

Commentaires

Alors que des signaux antérieurs indiquaient un risque de cancer accru par les inhibiteurs du TNF, la plupart des données plus récentes sont plus rassurantes, à l'exception du risque de cancers de la peau (non mélanomes). Quelque incertitude demeure cependant, en raison de la complexité de la recherche d'une association entre les inhibiteurs du TNF et le cancer.

- Dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques, il existe un risque intrinsèque accru de cancer. Cet article ne mentionne dès lors que les études où le groupe témoin était composé de patients avec la même maladie sous-jacente que le groupe sous intervention. La plupart des études portaient sur des patients avec une PR.
- L'évaluation du risque de lymphomes par l'emploi des inhibiteurs du TNF est compliquée par une forte association entre l'activité de la maladie (surtout dans la PR) et le développement de lymphomes, et l'emploi sélectif de ces médicaments à des stades ultérieurs des maladies inflammatoires. Autrement dit, les patients chez qui les inhibiteurs du TNF sont instaurés sont probablement plus malades et ont dès lors un risque accru de lymphomes en raison de l'activité intrinsèque plus intense de la maladie.
- Les patients avec une maladie inflammatoire chronique reçoivent souvent, en plus des inhibiteurs du TNF, d'autres médicaments immunosuppresseurs (comme le méthotrexate et d'autres médicaments biologiques) qui s'accompagnent eux aussi d'un éventuel risque de cancer accru, compliquant davantage l'évaluation du risque de cancer par l'emploi des inhibiteurs du TNF.

Conclusion

Les résultats des études sur le risque de lymphomes, de tumeurs solides et de tous cancers confondus suite aux inhibiteurs du TNF sont inconsistants. À l'exception des cancers de la peau non mélanomes, la majorité des données n'indique pas de risque accru. Il ne semble pas non plus exister de risque accru, sinon tout au plus un risque faiblement accru, de lymphomes. Vu le risque accru de cancer de la peau, un examen périodique de la peau est recommandé chez les patients traités par des inhibiteurs du TNF.

Bronnen

- 1 UpToDate. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: risk of malignancy www.uptodate.com [(geraadpleegd op 25/06/2021)].
- 2 Askling J, van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis and rheumatism* 2009;60: 3180-9.
- 3 Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis and rheumatism* 2011;63: 1479-85.
- 4 Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *Jama* 2012;308: 898-908.
- 5 Dreyer L, Møllekjær L, Andersen AR, Bennett P, Poulsen UE, Juulsgaard Ellingsen T, et al. Incidences of overall and site specific cancers in TNF α inhibitor treated patients with rheumatoid arthritis and other arthritides - a follow-up study from the DANBIO Registry. *Annals of the rheumatic diseases* 2013;72: 79-82.
- 6 Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, Andersson M, Svanström H, Caspersen S, et al. Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Jama* 2014;311: 2406-13.
- 7 Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006;295: 2275-85.
- 8 Dixon W, Silman A. Is there an association between anti-TNF monoclonal antibody therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignancy and serious infection? Commentary on the meta-analysis by Bongartz et al. *Arthritis research & therapy* 2006;8: 111.
- 9 Beukelman T, Xie F, Chen L, Horton DB, Lewis JD, Mamtani R, et al. Risk of malignancy associated with paediatric use of tumour necrosis factor inhibitors. *Annals of the rheumatic diseases* 2018;77: 1012-6.
- 10 Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekblom A, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis:

- lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 1414-20.
- 11** Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis and rheumatism* 2007;56: 1433-9.
- 12** Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, et al. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 497-503.
- 13** Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glintborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 105-11.
- 14** Geborek P, Bladström A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 699-703.
- 15** Parakkal D, Sifuentes H, Semer R, Ehrenpreis ED. Hepatosplenic T-cell lymphoma in patients receiving TNF- α inhibitor therapy: expanding the groups at risk. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2011;23: 1150-6.
- 16** Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 2025-30.
- 17** Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68: 1136-45.
- 18** Askling J, Forede CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 1421-6.
- 19** Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74: 1087-93.
- 20** Wadström H, Frisell T, Sparén P, Askling J. Do RA or TNF inhibitors increase the risk of cervical neoplasia or of recurrence of previous neoplasia? A nationwide study from Sweden. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75: 1272-8.
- 21** Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70: 1895-904.
- 22** Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2011;50: 1431-9.
- 23** Askling J, Fahrbach K, Nordstrom B, Ross S, Schmid CH, Symmons D. Cancer risk with tumor necrosis factor alpha (TNF) inhibitors: meta-analysis of randomized controlled trials of adalimumab, etanercept, and infliximab using patient level data. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2011;20: 119-30.
- 24** Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and rheumatism* 2007;56: 2886-95.
- 25** Mercer LK, Green AC, Galloway JB, Davies R, Lunt M, Dixon WG, et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71: 869-74.
- 26** Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346: f1939.
- 27** Mercer LK, Askling J, Raaschou P, Dixon WG, Dreyer L, Hetland ML, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers. *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 386-91.
- 28** Raaschou P, Söderling J, Turesson C, Askling J. Tumor Necrosis Factor Inhibitors and Cancer Recurrence in Swedish Patients With Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Annals of internal medicine* 2018;169: 291-9.
- 29** Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, Villumsen M, Cohen-Mekelburg SA, Wallace BI, et al. Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2020;5: 276-84.

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.