



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

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

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

Le Résumé des Caractéristiques du Produit n'évoque pas les antécédents de cancers solides dans les contre-indications. Dans la rubrique « précautions d'emploi », il est signalé qu'il existe un risque théorique de néoplasie solide lié à l'effet immunosuppresseur, mais sans que les données disponibles ne suggèrent de risque. Il n'a pas été effectué chez l'animal d'étude pour évaluer le risque carcinogène.

Les recommandations EULAR et SFR ^(1,2) mentionnent prudemment que le rituximab peut être utilisé dans certaines circonstances comme chez les patients ayant un antécédent de cancer solide de moins de 5 ans.

En l'absence de données complémentaires, un certain nombre d'arguments plaident pour cette règle prudente :

- Le rôle de l'immunité humorale anti-tumorale est controversé car sa capacité à « éliminer » une tumeur est limitée. En effet, les facteurs influençant le développement d'une tumeur semblent être d'une part un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (cellules TH1, CD8+, NK) et d'autre part un état inflammatoire chronique généré par une amplification de l'immunité innée (macrophages, polynucléaires neutrophiles et mastocytes) et/ou de l'immunité humorale ⁽³⁾. Certains travaux suggèrent même le rôle de lymphocytes B dans le développement de certaines tumeurs ⁽⁴⁾.

- Différents arguments suggèrent que le dépôt tissulaire d'anticorps anti-tumoraux est responsable d'une réaction inflammatoire chronique favorisant la progression de la tumeur et sa dissémination métastatique possiblement par induction d'une néo-angiogenèse.

▷ Certaines études cliniques suggèrent qu'un traitement déplaçant les lymphocytes B pourrait avoir des effets bénéfiques dans le contrôle de l'évolution tumorale. Ainsi, une étude clinique a évalué l'impact du rituximab dans des cancers coliques disséminés en s'appuyant sur l'hypothèse d'un rôle pro-tumoral de l'immunité humorale. Chez ces sujets, la réduction de l'infiltrat lymphocytaire B tumoral s'est accompagnée d'une réduction du volume tumoral sans effets indésirables ⁽⁵⁾. Une autre étude pilote, menée chez 9 patients ayant un mélanome métastatique, suggère l'intérêt potentiel d'une immunothérapie anti-CD20 en termes de taux de survie et d'absence de récurrence chez un sous-groupe de malades ayant des lymphocytes B CD20+ infiltrant la tumeur ⁽⁶⁾. Une étude de cas (n=4) a observé le rôle du rituximab dans la progression du mélanome ⁽⁷⁾. Ces

études préliminaires ne permettent pas de conclure, mais confirment le rôle controversé de l'immunité humorale dans la cancérogenèse, et possiblement ses effets délétères dans certains sous-types de cancer.

- L'importante expérience d'utilisation du rituximab dans des lymphomes n'a pas fait apparaître de sur-risque de tumeur solide. Tout particulièrement, une étude portant sur les lymphomes non-hodgkiniens en rechute, traités par le rituximab en monothérapie, selon un schéma permettant de prolonger la rémission via une absence de lymphocytes B périphériques pendant plus de 2 ans, n'a pas révélé de signes d'alerte ⁽⁸⁾. En revanche, dans les lymphomes liés au VIH, le risque existe en raison du déficit lymphocytaire T lié au VIH. En outre, des cas de mélanome ont été rapportés chez les patients atteints de certains sous-types de lymphome non-hodgkinien, ayant été traités par chimiothérapie, avec ou sans rituximab, en sachant que l'imputabilité de l'anti-CD20 est difficile à préciser dans cette étude. Celle-ci est d'ailleurs peu probable puisque le risque de mélanome, qui est multiplié par 2, est plutôt attribué aux molécules entraînant une dysfonction lymphocytaire T ⁽⁹⁾.

- **Si l'on se réfère aux données issues des études pivots, d'études observationnelles et plus récemment des premières analyses de registres, celles-ci n'ont pas non plus montré d'augmentation inattendue du nombre de tumeurs solides.**

- **Les études pivots :**

- ▷ Les données ont été recueillies à partir des essais cliniques ayant porté sur des patients atteints de PR (en moyenne 10 ans d'évolution) traités par méthotrexate et rituximab soit à la demande (IIa, DANCER, REFLEX, SIERRA), soit de façon systématique tous les 6 mois (SERENE, MIRROR, SUNRISE). Cette analyse incluait les phases d'extension des études IIa, DANCER et REFLEX. Ces essais excluaient les patients ayant des antécédents de cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion. Une méta-analyse de 2012 ainsi que la revue Cochrane de 2014 mettent en évidence l'absence de sur-risque de cancer sous rituximab sur une période de suivi d'au moins 6 mois ^(10,11). Si l'on se réfère aux données à 11 ans de suivi des malades inclus dans les 8 essais randomisés, les 2 phases d'extension à long terme et dans une étude ouverte (SUNDIAL), portant sur 3595 patients ayant reçu en moyenne 4 cycles de rituximab (de 1 à 20 cures) à la dose de 1g x 2 ou de 500mg x 2 (soit 14816 patient-années de suivi), dont 1246 ont eu un suivi de plus de 5 ans, l'incidence globale des cancers solides (hors tumeurs cutanées autres que mélanome) était de 0,74/100 PA (IC 95% : 0,6-0,88). Ce taux est comparable à celui observé dans la population générale de PR puisque celui-ci oscille entre 1,17 et 1,30 PA d'après les bases de données américaines et le registre danois. La tumeur la plus fréquente est le cancer du sein dont le taux d'incidence est de 0,14/100 PA alors qu'il est de 0,13 à 0,21 dans la population de PR ⁽¹²⁾.

- ▷ Le ratio d'incidence standardisé (SIR) ajusté sur l'âge et le sexe par rapport à la population générale (base américaine SEER [Surveillance Epidemiology and End Results] s'élève à 1,07 (IC95% : 0,88-1,29). Ce SIR est en adéquation avec celui observé dans les populations de patients atteints de PR traités par DMARDs

classiques dans lesquelles il est estimé à 1,05 (IC 95% 1,01-1,09) ⁽³⁾. Une analyse rapportée au congrès de l'ACR 2010, portant sur une population un peu différente puisqu'elle incluait l'étude IMAGE conforte ces résultats avec un SIR à 1,06 (0,83-1,32). Le SIR pour le cancer du sein a été calculé à 0,63 (IC95% : 0,36-1,03). Il est comparable à celui qui a été rapporté dans la population PR tout venant (0,84, IC95% : 0,79-0,90). Il en est de même pour les autres types de cancer solide ⁽¹²⁾.

► Au vu de ces données, il ne semble pas y avoir de sur-risque chez les patients qui ont bénéficié de plusieurs retraitements, jusqu'à 20 cures pour certains malades ⁽¹²⁾.

● **Les registres :**

► En raison d'un effectif plus important avec l'intégration de patients ayant un antécédent de cancer (ce qui n'est pas le cas des études pivots), les registres fournissent des informations cruciales bien que la durée de suivi soit encore limitée.

• **Pour les cancers solides :**

Un suivi moyen de 93 semaines des 649 patients atteints de PR avérée (durée d'évolution de 13 ans en moyenne), inclus dans le registre belge MIRA (*Mabthera in RA*), ayant reçu en moyenne 3 cures de rituximab (1 à 9), n'a pas révélé de sur-risque carcinologique sous ce traitement ⁽¹³⁾. Il en est de même dans le registre français AIR-PR qui a répertorié les données de 2 000 patients atteints de PR avérée (durée maladie = 14 ans), traités par rituximab en monothérapie (1/3) ou en association ⁽¹⁴⁾. Il est intéressant de préciser que 20% des patients n'ont pas reçu d'anti-TNF, ce qui permet d'exclure une éventuelle influence de ce traitement dans l'apparition d'un événement tumoral et que 13% avaient un antécédent de cancer (32% : sein ; 16% : cutané dont 17 mélanomes ; 14% : lymphome ; 7% : prostate ; 5% : colorectal...). Il s'agit d'une population représentative de la pratique courante puisque 90% des patients n'auraient pas été inclus dans les essais randomisés ⁽¹⁴⁾. Il s'avère qu'avec un recul médian de 28 mois, l'incidence des cancers est estimée à 1,14/100 PA, soit un taux comparable à celui observé dans les études pivots ⁽¹⁵⁾. Dans ce même registre, il ne semble pas y avoir d'influence de l'âge des patients (notamment >75 ans) sur le risque de cancer à moyen terme (2 ans) ⁽¹⁶⁾. Les registres finlandais fournissent également des éléments intéressants, avec un ratio d'incidence des cancers sous rituximab rapporté à celui observé dans la population de PR sous DMARDs classiques de 1 (0,42-2,4), sans aucune différence entre rituximab et anti-TNF. Enfin, le registre italien GISEA révèle qu'il n'y a pas de différence d'incidence des cancers entre le rituximab en monothérapie et l'association rituximab/méthotrexate ⁽¹⁷⁾.

• **Pour les mélanomes :**

Le groupe européen d'étude RODS (Registers and Observational Drug Studies) a évalué le risque de mélanome sous biothérapie à partir des données de 11 registres (AIR, ARTIS, ATTRA, BSRBR-RA, DANBIO, GISEA, RABBIT, ORA, REGATE,

Reuma.pt, SCQMDR) chez des patients atteints de PR avérée (durée médiane de la maladie de 12,8 ans) sans antécédent de mélanome (sauf mélanome *in situ*). Parmi les 130315 patients inclus, 9431 recevaient un traitement par rituximab. La durée d'exposition au produit était de 28705 PA. Aucune augmentation de l'incidence des mélanomes n'a été notée sous rituximab, le SIR étant de 1,3 (0,6-2,6). Il n'y avait pas d'hétérogénéité des résultats dans les différents registres.

Quelles sont les recommandations de précaution en cas d'antécédent de cancer solide ?

- **Pour les sociétés savantes :**

Il n'y a pas de signe d'alerte sous rituximab en cas d'antécédent de cancer, ce qui justifie son utilisation en première ligne dans ce cas de figure, avant les anti-TNF ^(1,2).

- **Dans les études observationnelles :**

Malgré des facteurs limitants (analyse rétrospective, échantillon de faible taille, suivi de courte durée en règle de deux ans, absence de groupe contrôle constitué de patients atteints de PR traités par DMARDs), quelques études observationnelles apportent des informations intéressantes issues de la vraie vie. L'étude monocentrique de Silmani S et al a inclus 186 patients atteints de PR avérée traités par rituximab en monothérapie ou en association avec d'autres DMARDs (70%), dont certains avaient eu un cancer (8 tumeurs solides, 3 hémopathies) entre 1 et 5 ans avant l'initiation de la biothérapie. Cinq patients ont présenté un cancer au cours de la période de suivi, soit une incidence de 1,45/100 PA (IC 95% : 0,19-2,70) tout à fait comparable à celle observée chez les patients atteints de PR traités par DMARDs classiques ⁽¹⁸⁾.

Ce qu'il est important de noter, c'est que le risque de développer un cancer sous rituximab chez les patients ayant un antécédent de cancer était identique à celui observé en l'absence d'antécédent néoplasique ⁽¹⁸⁾. De la même façon, les données issues d'une autre étude monocentrique ayant porté sur 79 malades atteints de PR avérée, qui ont été présentées au congrès de l'EULAR 2011, vont dans ce sens ⁽¹⁹⁾.

- **Dans les registres :**

L'évaluation du risque est en règle générale altérée par une exposition antérieure aux anti-TNF.

- **Cancers solides**

Dans le registre de la BSR comprenant 14168 patients traités par anti-TNF, 4179 par rituximab dont 257 en 1^{ère} ligne et une population de 3787 PR recevant un DMARD classique, un antécédent de cancer a été relevé chez 23 patients ayant reçu du rituximab. Il s'agissait d'un cancer solide dans 82,6% des cas et d'un lymphome dans 17,4% des cas. Aucun patient n'avait d'antécédent de mélanome. Le temps médian entre l'antécédent de cancer

et l'initiation du traitement par rituximab était de 5,4 ans ⁽³⁻¹⁰⁾, plus court que sous anti-TNF. Le temps médian de suivi sous rituximab était de 3,9 ans (IQR : 3,3-4,6). Le ratio d'incidence par rapport à la population sous DMARDs conventionnels, ajusté sur l'âge, le sexe et le tabagisme, était de 0,44 (0,11-1,82). Il n'y a donc pas de sur-risque de cancer sous rituximab chez les patients ayant un antécédent de cancer par rapport à la population de PR tout venant dans le registre de la BSR ⁽²⁰⁾. Un seul patient sur les 23 a eu une récurrence de son cancer. Néanmoins, dans les registres AIR et RABBIT, l'incidence des cancers sous rituximab apparaît 2 fois plus élevée chez les patients ayant un antécédent carcinologique comparativement à ceux qui n'ont jamais eu de tumeur solide. A titre d'exemple, dans le registre AIR, avant la mise sous rituximab, 258 des 1985 patients inclus avaient un antécédent de cancer. Avec une exposition de 867 PA, ceux-ci ont développé 26 cancers dont 12 nouveaux (1,3/100 PA) et 14 récurrences (1,6/100 PA) alors que l'incidence des néoplasies est moindre chez les 1552 malades sans passé carcinologique, estimée à 0,8/100 PA (équivalente à celle mesurée dans les études pivots), sur une période d'exposition de 5344 patients-année ⁽²¹⁾.

- **Tumeurs cutanées**

Pour le mélanome, nous n'avons pas d'évaluation spécifique dans la PR.

En revanche, pour les cancers cutanés autres que le mélanome, il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de survenue d'un 2ème carcinome basocellulaire ou spinocellulaire chez les PR traitées par rituximab ⁽²²⁾.

* **En pratique** *

L'indication d'une biothérapie en cas d'antécédent de cancer est une situation délicate. Parmi les traitements biologiques disponibles en 2016, le rapport bénéfice/risque du rituximab dans cette situation apparaît favorable.

• **En cas de facteurs de risque néoplasiques personnels ou familiaux, le rituximab peut être utilisé.** Néanmoins, la situation doit être examinée au cas par cas chez des sujets ayant des facteurs de prédisposition (toxiques, génétiques) bien identifiés. Le rapport bénéfice/risque du rituximab doit être évalué en fonction de la sévérité et du caractère rebelle de la PR, cela en concertation avec le cancérologue et le patient.

• **En cas de cancer *in situ*** (sans aucun signe de dissémination) découvert à l'occasion d'une biopsie-exérèse (polype colique, thyroïde...), **le rituximab peut être discuté** en fonction de son intérêt thérapeutique, et cela en concertation avec le cancérologue et le patient.

• **En cas de cancer solide considéré comme guéri depuis plus d'un an (délai justifié par le fait que nous disposons d'informations dans les registres)**, le rituximab peut être utilisé. Néanmoins, quand il s'agit de cancers localisés, mais à fort risque de micro-métastases (ex : cancer du sein), la situation doit être examinée au cas par cas et cela en concertation avec le cancérologue et le patient, en fonction des caractéristiques de la tumeur initiale, des facteurs pronostiques (personnels et familiaux) et du risque de récurrence et de dissémination, ce d'autant que le cancer le plus fréquemment observé sous rituximab s'est avéré être le carcinome mammaire (cf supra).

En cas d'antécédent de **mélanome**, l'attitude dépendra de son pronostic :

- ▷ mélanome avec indice de Breslow < 1 mm considéré comme guéri depuis plus d'un an : pas de contre-indication, après avis du dermatologue
- ▷ mélanome à potentiel métastatique (indice de Breslow > 1 mm) considéré comme guéri : discussion au cas par cas avec le dermatologue et le patient

En cas d'antécédent de **tumeur cutanée autre que le mélanome** considéré comme guérie depuis plus d'1 an, il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation du rituximab. Toutefois, la décision devra être prise de façon collégiale en cas d'antécédent de carcinome spinocellulaire de grande taille (> 2 cm) ou des muqueuses.

• **En cas de cancer récent (moins d'un an)** qui n'est pas considéré comme guéri et en cas de cancer quiescent dont le traitement de la tumeur initiale n'a pas pu être complet ou *a fortiori* en cas d'atteinte ganglionnaire ou métastatique, **l'utilisation du rituximab n'est pas recommandée**. En effet, nous ne disposons actuellement d'aucune information chez les patients ayant eu un cancer dans l'année précédant l'introduction du rituximab.

• **Les cancers induits par une affection virale** (ex : cancer du col utérin et HPV *Human papillomavirus*) sont une situation particulière qui pourrait suggérer **en théorie une contre-indication au rituximab**. En réalité, il existe des arguments qui permettent de discuter éventuellement l'opportunité de ce traitement :

▷ Le rituximab est utilisé dans des affections lympho-prolifératives directement ou indirectement viro-induites (ex : lymphome associé à une infection à VIH, maladie de Castleman associée à une infection HHV8, lympho-prolifération avec cryoglobulinémie liée au virus de l'hépatite C) ⁽²³⁾.

▷ Chez l'homme, il n'y a pas de données thérapeutiques concernant l'utilisation du rituximab dans les dysplasies cervicales liées à une infection par HPV, mais dans des modèles animaux de carcinome épithélial lié à HPV16 (*Human papillomavirus* type 16), il a été démontré le rôle pro-tumorigène de l'inflammation chronique liée au lymphocyte B. Ainsi, une stratégie anti-lymphocytaire B pourrait avoir un effet anti-tumoral ^(24, 25) dans les dysplasies cervicales.

Au total :

- Le rituximab doit être discuté au cas par cas, en particulier en cas de tumeur considérée comme guérie depuis plus d'un an mais à risque de micro-métastases (certains spinocellulaires, mélanome, cancer du sein).
- Il semble présenter moins de risque que les anti-TNF. En cas d'introduction du rituximab dans d'autres cas de figure (cf. supra), une surveillance plus rapprochée est justifiée.

Quelles sont les recommandations concernant le bilan pré-thérapeutique ?

En pratique, chez un patient justifiant un traitement par rituximab, il n'y a pas de recommandations spécifiques, mais il est nécessaire d'évaluer le risque néoplasique par l'interrogatoire et l'examen clinique (voir fiche « Bilan pré-thérapeutique »).

Conduite à tenir en cas de découverte d'un cancer solide sous rituximab

La découverte d'un cancer solide sous rituximab justifie :

- **L'arrêt du traitement**
- Le réajustement du traitement de fond de la PR en discutant éventuellement l'arrêt des immunomodulateurs associés (méthotrexate, léflunomide) au moins pendant la période de traitement du cancer
- Une stratégie anti-cancéreuse adaptée
- Une déclaration à la pharmacovigilance

Quand reprendre le traitement par rituximab ?

La discussion de reprise se fait comme dans la situation d'initiation en cas d'antécédent de cancer.
Il peut être poursuivi en cas de carcinome basocellulaire ou spinocellulaire.

Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de néoplasie sous rituximab

Un cancer solide est une prolifération de cellules tumorales caractérisées par des mutations qui modifient leur survie et leur capacité de proliférer. Cependant, un cancer n'est pas composé que de cellules tumorales, mais aussi de nombreuses autres cellules fibroblastiques, épithéliales, endothéliales, immunitaires et de cellules mé-

senchymateuses qui dépendent du micro-environnement tissulaire de la tumeur. Cet « environnement » tumoral peut à la fois lutter contre la prolifération tumorale, mais aussi être utilisé par la tumeur pour faciliter sa progression et sa dissémination métastatique. Cette « lutte » acharnée s'explique par des interactions multiples, notamment avec les cellules de l'immunité innée.

- **Quel est le rôle des lymphocytes B dans la cancérogenèse ?**

- **Les arguments épidémiologiques et cliniques**

Différentes maladies auto-immunes, caractérisées par une hyperactivité lymphocytaire B, sont associées à des cancers. Ces cancers sont des lymphomes, mais aussi des cancers solides, comme le suggère le sur-risque de cancer du poumon dans la PR. Cependant, dans ce dernier exemple, il n'y a sans doute pas de lien direct mais un rôle commun du tabac dans ces deux maladies. Inversement, il est intéressant d'observer que dans des déficits immunitaires primitifs touchant les lymphocytes B (en particulier déficits immunitaires de type commun variable), la prévalence de tumeurs solides épithéliales n'est pas plus élevée (en dehors du cancer de l'estomac) et cela malgré la chronicité et l'intensité des déficits immunitaires favorisant l'émergence de manifestations auto-immunes et de lympho-proliférations. Une observation comparable a été faite dans la population de patients infectés par le VIH et chez les transplantés ⁽²⁶⁾.

- **Les arguments immunologiques**

- ▷ L'immunité humorale anti-tumorale est peu efficace

L'immunité humorale anti-tumorale est globalement peu efficace. Des stratégies de vaccination anti-tumorale contre des glycolipides, des mucines (MUC-1) ou des glycoprotéines comme le PSA (*prostate specific antigen*) ou l'ACE (*carcino embryonic antigen*) entraînent chez l'animal et chez l'homme une réponse anticorps anti-tumorale, mais sans efficacité clinique ⁽²⁷⁾. Cependant, il existe potentiellement des anticorps avec une activité anti-tumorale, en particulier ceux dirigés contre les facteurs de croissance ou des facteurs d'angiogenèse. C'est pour cela qu'ont été développés des anticorps monoclonaux, comme le trastuzumab (Herceptin®) qui vont fixer l'EGFR (*epidermal growth factor receptor*) ⁽²⁸⁾. Ces anticorps monoclonaux ont une efficacité thérapeutique démontrée car ils vont entraîner une apoptose des cellules ciblées. De plus, ils sont souvent plus efficaces en combinaison avec une chimiothérapie.

- ▷ L'immunité humorale est potentiellement pro-carcinogène

L'immunité humorale anti-tumorale pourrait même avoir un rôle pro-carcinogène, comme l'on démontré des travaux expérimentaux et cliniques.

- Des travaux assez anciens avaient montré que le transfert passif d'anticorps dirigés contre des antigènes tumoraux pourrait faire proliférer des transplants tumoraux ou des tumeurs chimiquement induites ^(29, 30). De même, la suppression des lymphocytes B améliore le rejet de greffons tumoraux ⁽³¹⁾.
- Les anticorps anti-antigènes tumoraux (anti-C-myc, anti-HER-2/NEU et anti-p53) ne confèrent pas de protection et sont associés généralement à un

mauvais pronostic ⁽³²⁾. Cependant, ces résultats sont controversés avec, dans certains cancers, l'association d'anticorps anti-p53 avec une amélioration de la survie ⁽³³⁾.

- Dans un modèle murin de cancérogenèse cutanée induit par HPV16, le transfert de lymphocytes B ou de sérums de souris HPV16 « natives » à des souris HPV16 déficientes en lymphocytes T et/ou lymphocytes B restaure la capacité de développer une inflammation chronique pré-néoplasique ⁽³⁴⁾.
- Chez l'homme, la présence et l'activité de LB tumoraux sont considérées comme un facteur de mauvais pronostic. Dans différentes affections inflammatoires pré-néoplasiques, comme l'œsophage de Barrett, il a été démontré que l'infiltrat inflammatoire LTh1 est remplacé par un infiltrat LTh2 susceptible d'activer l'immunité humorale « pro-tumorale » ⁽³⁵⁾. Des observations comparables ont été faites dans d'autres maladies inflammatoires digestives avec un risque élevé de cancers colorectaux ^(25, 36, 37).

L'ensemble de ces arguments a suggéré l'intérêt d'évaluer les thérapies anti-lymphocytaires B dans des cancers solides disséminés. Une étude clinique limitée a évalué l'intérêt du rituximab chez les sujets atteints de cancers colorectaux évolués chez ces sujets. Le taux de lymphocytes T (CD21+) tumoraux a été réduit de 50% avec diminution de la taille de la tumeur ⁽⁵⁾.

▷ Par quels mécanismes les lymphocytes B pourraient-ils participer à la carcinogénèse ?

• **Le rôle pro-carcinogène de la réponse lymphocytaire Th2 et de l'IL-23**

Les lymphocytes B peuvent réduire la réponse anti-tumorale LT CD4 Th1 notamment par la production de cytokines, comme l'IL-10, ce qui a pour conséquence un défaut d'activation de la réponse LT CD8 cytotoxique et une amplification de la réponse LT CD4 Th2 ⁽³⁸⁾.

Sha et al. ont démontré que des souris déficientes en lymphocytes B ont une résistance à différentes formes histologiques de tumeurs ⁽³⁹⁾. Cette résistance aux tumeurs est associée à une amplification de l'activité immunitaire LTh1 et T cytotoxique. Seul le transfert de lymphocytes B (mais pas du sérum) de souris sauvages aux souris déficientes en B restaure la sensibilité aux tumeurs. Ce travail expérimental confirme que les lymphocytes B sont capables d'inhiber la réponse LTh1 et T cytotoxique en favorisant le développement d'une réponse LTh2. Ainsi, différentes cytokines LTh2 comme l'IL-6 et l'IL-13 vont participer à la carcinogénèse ^(40, 42).

L'IL-23 produite par les cellules dendritiques et les macrophages n'est généralement pas considérée comme une cytokine LTh2, mais elle peut exercer une activité LTh2 « like » en inhibant l'activité T cytotoxique et en favorisant la réponse inflammatoire. Ainsi, l'IL-23 qui est exprimée en grande quantité dans de nombreux carcinomes humains pourrait avoir un rôle important dans la cancérogenèse ⁽⁴³⁾. Dans un modèle murin de carcinogénèse induite, l'absence d'IL-23 se traduit par une réduction importante de la réponse inflammatoire locale entraînant une résistance à la carcinogénèse.

• **Le rôle pro-carcinogène des anticorps anti-tumoraux**

L'activation des lymphocytes B se traduit par la production d'anticorps et la formation d'immuns complexes qui peuvent s'accumuler dans les tissus péri-tumoraux et initier une réponse pro-inflammatoire. Cette réponse pro-inflammatoire recrute des cellules de l'immunité innée (macrophages, neutrophiles, mastocytes) en particulier par la production du fragment C5-A du complément. Cette fraction C5-A module leurs fonctions par la régulation des récepteurs Fcg avec en particulier une sous-expression des récepteurs Fcg-RIIB inhibiteurs et une surexpression des Fcg-RIII activateurs ⁽⁴⁴⁾. Les anticorps anti-tumoraux peuvent aussi induire l'activation des granulocytes et des macrophages qui sont une source importante de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) qui possède une activité pro-angiogénique ⁽⁴⁵⁾. Les anticorps anti-tumoraux peuvent aussi agir en protégeant les cellules tumorales d'une réponse cellulaire cytotoxique ^(46, 47).

Cette amplification de la réponse immunitaire entraîne une inflammation péri-tumorale amplifiant la croissance de la tumeur et sa dissémination par l'induction d'une angiogénèse.

Références

1. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529-35.
2. Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, Nataf H, Saraux A, Trope S, Combe B; French Society for Rheumatology. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014;81:287-97.
3. Johansson M, Tan T, de Visser KE, Coussens LM. Immune cells as anti-cancer therapeutic targets and tools. *J Cell Biochem* 2007;101:918-26.
4. Maurer M, Somasundaram R, Herlyn M, Wagner SN. Immunotargeting of tumor subpopulations in melanoma patients: A paradigm shift in therapy approaches. *Oncoimmunology* 2012;1:1454-1456.
5. Barbera-Guillem E, Nelson MB, Barr B et al. B lymphocyte pathology in human colorectal cancer. Experimental and clinical therapeutic effects of partial B cell depletion. *Cancer Immunol Immunother* 2000;48:541-9.
6. Pinc A, Somasundaram R, Wagner C et al. Targeting CD20 in melanoma patients at high risk of disease recurrence. *Mol Ther* 2012;20:1056-62.
7. Velter C, Pagès C, Schneider P et al. Four cases of rituximab-associated melanoma. *Melanoma Res* 2014;24:401-3.
8. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2003;5(Suppl 4):S12-S16.
9. Lam CJ, Curtis RE, Dores GM et al. Risk Factors for Melanoma Among Survivors of Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33:3096-104.
10. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:898-908.
11. Lopez-Olivo MA, Amezcaga Urruela M, McGahan L et al. Rituximab for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD007356.

12. van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE et al. Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years. *J Rheumatol* 2015;42:1761-6.
13. De Keyser F, Hoffman I, Durez P, Kaiser MJ, Westhovens R; MIRA Study Group. Longterm followup of rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis: results from the Belgian MabThera in Rheumatoid Arthritis registry. *J Rheumatol* 2014;41:1761-5.
14. Seror R, Ravaud P, Bardin T et al. Only a minority of rheumatoid arthritis patients treated with rituximab in the AIR registry could have been included in randomized controlled trials of rituximab: a real life experience. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl 3):S591.
15. Gottenberg JE, Duzanski MO, Bardin T et al. Short term tolerance of abatacept and rituximab in patients with a history of cancer: data from the registries AIR and ORA. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl 3):S465.
16. Payet S, Soubrier M, Perrodeau E et al. Efficacy and safety of rituximab in elderly patients with rheumatoid arthritis enrolled in a French Society of Rheumatology registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1289-95.
17. Sebastiani M, Anelli MG, Atzeni F et al; Italian Study Group on Early Arthritides (GISEA). Efficacy and safety of rituximab with and without methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis patients: results from the GISEA register. *Joint Bone Spine* 2014;81:508-12.
18. Slimani S, Lukas C, Combe B et al. Rituximab in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: Report from a French cohort *Joint Bone Spine* 2011;78:484-7.
19. Roudaut C, Vergne-Salle P, Dufauret-Lombard C et al. Two Years therapeutic maintenance rate of rituximab in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70 (Suppl 3):S608.
20. Silva-Fernández L, Lunt M, Kearsley-Fleet L, Watson KD, Dixon WG, Symmons DP, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) Control Centre Consortium. The incidence of cancer in patients with rheumatoid arthritis and a prior malignancy who receive TNF inhibitors or rituximab: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register-Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016 Aug 22.
21. Gottenberg JA, Morel J, Ravaud P et al. Incidence of cancers in patients with rheumatoid arthritis and a history of cancer treated with rituximab or abatacept. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2):478.
22. 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.
23. Gerard L, Berezne A, Galicier L et al. Prospective study of rituximab in chemotherapy-dependent human immunodeficiency virus associated multicentric Castlemans disease: ANRS 117 Castlemans B Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3350-6.
24. de Visser KE, Korets LV, Coussens LM. De novo carcinogenesis promoted by chronic inflammation is B lymphocyte dependent. *Cancer Cell* 2005;7:411-23.
25. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol* 2007;19:209-16.
26. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:59-67.
27. Livingston PO, Ragupathi G, Musselli C. Autoimmune and antitumor consequences of antibodies against antigens shared by normal and malignant tissues. *J Clin Immunol* 2000;20:85-93.

28. Reilly RT, Emens LA, Jaffee EM. Humoral and cellular immune responses: independent forces or collaborators in the fight against cancer? *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:133-5.
29. Snell GD. Incompatibility reactions to tumor homotransplants with particular reference to the role of the tumor; a review. *Cancer Res* 1957;17:2-10.
30. Ran M, Witz IP. Tumor-associated immunoglobulins. Enhancement of syngeneic tumors by IgG2-containing tumor eluates. *Int J Cancer* 1972;9:242-7.
31. Monach PA, Schreiber H, Rowley DA. CD4+ and B lymphocytes in transplantation immunity. II. Augmented rejection of tumor allografts by mice lacking B cells. *Transplantation* 1993;55:1356-61.
32. Gumus E, Erdamar S, Demirel G et al. Association of positive serum anti-p53 antibodies with poor prognosis in bladder cancer patients. *Int J Urol* 2004;11:1070-7.
33. Goodell V, Salazar LG, Urban N et al. Antibody immunity to the p53 oncogenic protein is a prognostic indicator in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:762-8.
34. Kim BG, Li C, Qiao W, Mamura M et al. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer. *Nature* 2006;441:1015-9.
35. Moons LM, Kusters JG, Bultman E et al. Barrett's oesophagus is characterized by a predominantly humoral inflammatory response. *J Pathol* 2005;207:269-76.
36. Brandtzaeg P, Carlsen HS, Halstensen TS. The B-cell system in inflammatory bowel disease. *Adv Exp Med Biol* 2006;579:149-67.
37. Barcelo B, Pons J, Fuster A et al. Intracellular cytokine profile of T lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Immunol* 2006;145:474-9.
38. Sakamoto T, Saito H, Tatebe S et al. Interleukin-10 expression significantly correlates with minor CD8+ T-cell infiltration and high microvessel density in patients with gastric cancer. *Int J Cancer* 2006;118:1909-14.
39. Shah S, Divekar AA, Hilchey SP et al. Increased rejection of primary tumors in mice lacking B cells: inhibition of anti-tumor CTL and TH1 cytokine responses by B cells. *Int J Cancer* 2005;117:574-86.
40. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006;80:227-36.
41. Naugler WE, Sakurai T, Kim S et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007;317:121-4.
42. Terabe M, Park JM, Berzofsky JA. Role of IL-13 in regulation of anti-tumor immunity and tumor growth. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53:79-85.
43. Langowski JL, Zhang X, Wu L et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006;442:461-5.
44. Skokowa J, Ali SR, Felda O et al. Macrophages induce the inflammatory response in the pulmonary Arthus reaction through G alpha i2 activation that controls C5aR and Fc receptor cooperation. *J Immunol* 2005;174:3041-50.
45. Barbera-Guillem E, May KF Jr, Nyhus JK, Nelson MB. Promotion of tumor invasion by cooperation of granulocytes and macrophages activated by anti-tumor antibodies. *Neoplasia* 1999;1:453-60.
46. Schreiber H, Wu TH, Nachman J, Rowley DA. Immunological enhancement of primary tumor development and its prevention. *Semin Cancer Biol* 2000;10:351-7.
47. Rowley DA, Stach RM. B lymphocytes secreting IgG linked to latent transforming growth factor-beta prevent primary cytolytic T lymphocyte responses. *Int Immunol* 1998;10:355-63.